

Д.В. Федяев^{1,2}, В.В. Игнатьева^{2,3}, Е.В. Деркач², С.К. Зырянов⁴, К.К. Лактионов⁵,
Т.Ю. Семиглазова^{6,7}

Сравнительная фармакоэкономическая оценка применения афатиниба и gefитиниба при лечении рака легкого

¹ Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов РФ, Москва;

² Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ;

³ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва;

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва;

⁵ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, Москва;

⁶ ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург;

⁷ ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Актуальность. В декабре 2015 года были опубликованы предварительные результаты исследования клинической эффективности и безопасности афатиниба в сравнении с gefитинибом в качестве первой линии терапии для пациентов с местно-распространённым или метастатическим немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ) и активирующими мутациями гена EGFR. По данным этого исследования афатиниб статистически значимо улучшал выживаемость без прогрессирования (ВБП) (ОР = 0,73; 95% ДИ, 0,57, 0,95; $p = 0,0165$), время до прекращения лечения (ВПЛ) (ОР = 0,73; 95% ДИ, 0,58, 0,92; $p = 0,0073$) по сравнению с gefитинибом, и частоту объективного ответа (ЧОО) (70% в сравнении с 56%, $p = 0,0083$).

Целью настоящего исследования являлась клиничко-экономическая оценка целесообразности использования препарата афатиниб в сравнении с препаратом gefитиниб в первой линии терапии, при продолжительном лечении местно-распространённого или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого у пациентов с активирующими мутациями гена EGFR.

Материалы и методы. Клиничко-экономический анализ проводился методом марковского моделирования с использованием анализа «затраты-полезность». Модель строилась на основе результатов клинических исследований LUX-Lung 7, учитывая результаты исследования LUX-Lung 3. Учитывались прямые медицинские затраты: стоимость медикаментозного лечения НМРЛ в первой и второй линиях терапии, затраты на паллиативную помощь, коррекцию нежелательных явлений, а также на наблюдение за пациентами в ходе лечения. Рассчитывалось соотно-

шение «затраты/эффект» (руб. /год качественной жизни, англ. QALY) для афатиниба и gefитиниба. В базовом сценарии (пациенты с частыми активирующими мутациями) оценивалась клиничко-экономическая целесообразность применения афатиниба у пациентов с активирующими мутациями гена EGFR; дополнительно отдельно анализировались затраты и исходы у больных с мутациями Del19 и L858R. Проводился вероятностный анализ чувствительности результатов анализа к колебаниям значений исходных параметров.

Результаты. Стоимость годового курса лечения препаратом афатиниб в базовом сценарии в 1-й линии терапии оказалась на 13,56% дешевле стоимости лечения препаратом gefитиниб и составила 1,058 млн. руб. для афатиниба и 1,224 млн. руб. для gefитиниба. Прямые медицинские затраты за первый год терапии составили 946 726 руб. для схемы лечения, включающей афатиниб и 1 024 096 руб. для схемы, включающей gefитиниб.

В базовом сценарии ВБП в модели для афатиниба составила 13,15 месяца, а для gefитиниба 10,65 месяцев. Прямые медицинские затраты на 3-х летнем временном периоде для афатиниба составили 1,577 млн. руб., для gefитиниба 1,585 млн. руб., число приобретенных QALY, соответственно, 1,341 и 1,280. Коэффициент «затраты/эффект» CER для афатиниба равнялся 1,176 млн., для gefитиниба – 1,239 млн. руб. /QALY. В дополнительных сценариях закономерность была аналогичной: CER для афатиниба была меньше, чем для gefитиниба.

Выводы. Применение афатиниба приводит к лучшим клиничским результатам, выраженным в увеличении ВБП и более длительной продолжительности терапии при

сохранении качества жизни пациентов, чем применение гефитиниба, при меньших прямых медицинских затратах. В результате соотношение «затраты/эффект» для афатиниба лучше, чем у гефитиниба. Препарат афатиниб является доминирующей альтернативой при лечении НМРЛ в первой линии терапии по сравнению с гефитинибом. Назначение препарата афатиниб позволяет экономить средства в системе здравоохранения и является целесообразным с клинико-экономической точки зрения.

Ключевые слова: афатиниб, гефитиниб, местно-распространенный или метастатический немелкоклеточный рак лёгкого, EGFR, мутация Del19, мутация L858R, анализ затраты-эффективность

Актуальность

Рак легкого занимает лидирующее место в мире как причина онкологической смертности, вызывая 1,2 миллиона смертей ежегодно. Принимая во внимание то, что 5-летняя выживаемость больных раком легкого составляет <15%, а 10 лет проживают только 7% пациентов, основной задачей онкологов является увеличение показателей выживаемости [15].

В РФ заболеваемость раком легкого является одной из самых высоких в мире. В 2014 году рак легкого был диагностирован в 53 697 случаях, всего на учёте с данным диагнозом состояло 132 152 человека. Летальность больных в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования на 2014 год составляет 51,4% больных, впервые взятых на учет в предыдущем году. Данный показатель в РФ за 10 лет наблюдения снизился на 5,4% но продолжает оставаться одним из самых высоких среди всех злокачественных образований. Однако с 2004 по 2014 год наблюдается неуклонный рост показателя распространенности заболевания: с 77,1 до 90,6 случаев на 100 тыс. населения. За 10 лет выросла доля больных, состоявших на учете в онкологических учреждениях РФ 5 и более лет с момента установления диагноза, немного вырос индекс накопления контингента больных с 2,0 в 2004 году до 2,6 в 2014 году, что свидетельствует об увеличении продолжительности жизни пациентов на фоне применения современных методов терапии [7].

Современные препараты для лечения НМРЛ, относящиеся к обратимым ингибиторам тирозинкиназы (ИТК) рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor – EGFR) первого поколения, такие как эрлотиниб и гефитиниб, а также необратимый ИТК второго поколения афатиниб являются стандартом

терапии первой линии НМРЛ с мутациями гена EGFR в США и европейских странах благодаря улучшению частоты объективного ответа (ЧОО) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению со стандартными режимами химиотерапии на основе дублетов платины [27]. При этом затраты на данные препараты в среднем выше на 20-30% относительно стандартной химиотерапии [10]. В свою очередь новые дорогостоящие виды лечения увеличивают нагрузку на российскую систему здравоохранения, что заставляет государство анализировать экономическую целесообразность включения новых препаратов в различные государственные перечни и программы возмещения [16].

В 2013 г. в РФ был зарегистрирован представитель второго поколения ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) – афатиниб. Афатиниб — это необратимый ИТК сразу нескольких рецепторов семейства EGFR – рецептора эпидермального фактора роста (ErbB 1, HER 2 (ErbB 2), ErbB 3, ErbB 4). В исследованиях зарубежных и российских авторов проводились оценки клинико-экономической эффективности препарата афатиниб в которых он сравнивался с ингибиторами тирозинкиназы 1-го поколения ИТК и схемами химиотерапии (ХТ) [2, 10, 30].

В одном из исследований [2] уже проводилась оценка эффективности применения афатиниба в сравнении с эрлотинибом, гефитинибом и комбинированной терапией пеметрекседом и цисплатином. Терапия препаратом афатиниб больных НМРЛ с мутацией Del19 рецептора EGFR в первой линии терапии в условиях российского здравоохранения была характеризована как наиболее клинически эффективная и экономически целесообразная. Однако одним из ограничений данного исследования было отсутствие прямых сравнительных рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) рассматриваемых ИТК.

В декабре 2015 года были опубликованы предварительные данные прямого сравнительного РКИ клинической эффективности и безопасности афатиниба в сравнении с гефитинибом в первой линии терапии для пациентов с НМРЛ и активирующими мутациями EGFR (LUX-Lung 7) [26].

По данным этого исследования афатиниб статистически значимо улучшал ВБП (ОР = 0,73; 95% ДИ, 0,57, 0,95; p = 0,0165) по сравнению с гефитинибом, время до прекращения лечения (ВПЛ) (ОР = 0,73; 95% ДИ, 0,58, 0,92; p = 0,0073) и частоту объективного ответа (ЧОО) (70% в сравнении с 56%, p = 0,0083). Окончательные данные по общей выживаемости (ОВ) пока не получены. Наиболее распространёнными нежелательными явлениями (НЯ), связанными с действием препарата, были диарея (12,5%)

и сыпь/акне (9,4%) при назначении афатиниба и повышение уровня активности аланинаминотрансферазы (8,2%) при назначении гефитиниба. Лекарственно обусловленная интерстициальная болезнь лёгких не была зарегистрирована на фоне терапии афатинибом в сравнении с 4 пациентами (2,5%) на терапии гефитинибом. Частота прекращения лечения вследствие НЯ была одинаковой в каждой группе лечения (6,3%) [26].

Несмотря на то, что ранее уже оценивалась клиничко-экономическая целесообразность применения афатиниба в сравнении с гефитинибом для лечения НМРЛ в условиях российского здравоохранения [2, 10], однако появление новых клинических данных обусловило необходимость и нового клиничко-экономического исследования.

Цель и задачи исследования

Целью настоящего исследования являлась клиничко-экономическая оценка целесообразности использования препарата афатиниб в сравнении с препаратом гефитиниб в первой линии терапии, при продолжительном лечении местнораспространённого или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого.

Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи:

1. Проведен анализ клинических исследований применения препаратов афатиниб и гефитиниб у пациентов с НМРЛ.
2. Разработана клиничко-экономическая модель для анализа затрат и результатов применения препаратов афатиниб и гефитиниб у больных НМРЛ.
3. Проведен клиничко-экономический анализ применения препаратов афатиниб и гефитиниб у пациентов с НМРЛ с использованием метода «затраты-полезность».

Материалы и методы

Общая характеристика исследования

В настоящем исследовании клиничко-экономической целесообразности использования препарата афатиниб в сравнении с препаратом гефитиниб в первой линии терапии при продолжительном лечении местнораспространённого или метастатического НМРЛ был использован метод клиничко-экономического анализа «затраты-полезность», где исходом было число сохраненных лет жизни с поправкой на качество жизни (англ. quality-adjusted life year, QALY).

Для проведения клиничко-экономического анализа нами была построена марковская модель [5], в которой оценивается число лет жизни, средняя ВВП для каждого состояния, число QALY и затраты для когорты пациентов с мутациями EGFR при НМРЛ для пациентов, получающих рассматриваемые препараты в первой линии терапии.

Исследование проведено с точки зрения российской системы здравоохранения. Учитывались только прямые медицинские затраты, а именно: стоимость лечения НМРЛ – затраты на препараты первой линии (афатиниб и гефитиниб),

затраты на препараты второй линии (химиотерапия с применением цисплатина и доцетаксела), затраты на паллиативную помощь (обезболивающие препараты (морфин) и оказание стационарной паллиативной помощи); затраты на терапию, направленную на коррекцию НЯ, возникающих на фоне первой и второй линии терапии; а также затраты на наблюдение за пациентами в ходе лечения [13].

Число QALY рассчитывалось на основе сведений о продолжительности жизни больных и полезности (утилитарности) пребывания их в различных состояниях здоровья, сведения о которой были получены из клинических исследований [2, 22, 31].

В модели прогнозировались затраты и результаты для трех групп больных:

1. вся популяция больных (пациенты со всеми активирующими мутациями), получавшая лечения афатинибом или гефитинибом – базовый сценарий;
2. субпопуляция больных с мутацией Del19 гена рецептора EGFR (сценарий Del19);
3. субпопуляция больных с мутацией L858R гена рецептора EGFR (сценарий L858R).

На основании результатов моделирования для каждого рассматриваемого препарата был рассчитан показатель соотношения «затраты/эффект» (cost-effectiveness ratio, CER)[□] по формуле (1) [9]:

$$CER = DC/Ef \quad (1)$$

где CER (cost-effectiveness ratio) – соотношение «затраты/эффект», показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности (QALY).

DC – прямые медицинские затраты (ожидаемые общие затраты на одного больного);

Ef – эффективность применения препарата (число сохраненных QALY у одного больного).

Инкрементный показатель затратной эффективности (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) в виде дополнительных затрат на QALY, рассчитанный по формуле (2) [9]:

$$ICER = (DC_1 - DC_2)/(Ef_1 - Ef_2) \quad (2)$$

где ICER – показатель приращения эффективности затрат (инкрементальный показатель «затраты/эффект»), показывает, каких дополнительных затрат требует достижение одной дополнительной единицы эффективности при использовании одного препарата по сравнению с другим;

DC₁ — ожидаемые затраты на лекарственную терапию препаратом афатиниб;

DC₂ — ожидаемые затраты на лекарственную терапию препаратом гефитиниб;

Ef₁ — эффективность применения препарата афатиниб (число QALY);

Ef₂ — эффективность применения препарата гефитиниб (число QALY)

ICER, полученный в результате исследования, оценивался относительно показателя «порога готовности платить» (ППП), который в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения для стран с развивающейся экономикой может рассчитываться как трехкратное значение валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения [6]. В РФ, по данным за 2015 год, он составляет 1 649 295 руб [17, 18].

Для построения модели и анализа чувствительности использовалась программа EXCEL из пакета Microsoft Office, пакет для решения статистических задач STATA13 и среда статистических вычислений R.

Структура модели

Модель предусматривает переход пациентов между четырьмя состояниями: 1) «без прогрессирования (терапия гефитинибом или афати-



Рис. 1. Структура марковской модели для изучения затрат и результатов применения препаратов афатиниб и гефитиниб у больных НМРЛ

нибом)», 2) «прогрессирование, химиотерапия цисплатином и доцетакселом» (далее «прогрессирование 1»); 3) «прогрессирование, паллиативная терапия» (далее «прогрессирование 2»), 4) смерть (рис. 1).

В качестве терапии второй линии была выбрана комбинация цисплатина и доцетаксела, как один из часто используемых видов химиотерапии, приведенных в рекомендациях по лекарственному лечению НМРЛ [3].

Временной горизонт моделирования составляет 10 лет, а длительность цикла в модели (период времени между переходами из состояния в состояние) была принята равной 1 месяцу. В течение каждого цикла пациент, находящийся в одном из первых трех состояний, может либо остаться в исходном состоянии, либо перейти в следующее состояние, либо умереть. Состояние «смерть» является абсорбирующим (конечным), выход из него невозможен.

Определение вероятностей переходов между состояниями

Вероятность прогрессирования для всех пациентов, получавших на первой линии терапии афатиниб, рассчитана на основании данных о ВБП из исследования LUX-Lung 3* [29] в соответствии с опубликованными рекомендациями по расчету вероятностей переходов из одного состояния в другое в экономических моделях, исходя из выживаемости [24].

Вероятность прогрессирования для гефитиниба рассчитывалась на основании соответствующей вероятности для группы, получавшей афатиниб, и показателя отношения рисков (ОР) (hazard ratio) 0,73 (95% ДИ 0,57-0,95), отражавший отношение ВБП для афатиниба по сравнению с гефитинибом в исследовании LUX-Lung 7 [26].

Для пациентов с мутацией Del19 отношение рисков равнялось 0,76 (95% ДИ) (0,55-1,06), для

пациентов с мутацией L858R — 0,71 (95% ДИ) (0,47-1,06), [26].

При выполнении данной части исследования мы следовали рекомендациям Briggs et. al. [20].

Вероятность прогрессирования для пациентов, получавших на второй линии терапии комбинацию препаратов цисплатина и доцетаксела, рассчитана на основании данных о ВБП из исследования [25] в соответствии с опубликованными рекомендациями по расчету вероятностей переходов из одного состояния в другое в экономических моделях исходя из выживаемости [24].

Так как для исследования LUX-Lung 7 данные по общей выживаемости еще не были получены, вероятность смерти для пациентов в состоянии «прогрессирование 1», «прогрессирование 2» и «без прогрессирования» определялась на основании результатов исследования LUX-Lung 3 с использованием такого же подхода, как и для вероятности прогрессирования [24]. Популяции пациентов в исследованиях LUX-Lung 3 и LUX-Lung 7 схожи, а пациенты с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ на III или IV стадии заболевания имеют небольшую продолжительность жизни [23]. Данные по ОВ в исследовании [26] на момент публикации являются предварительными по причине неполного выбытия пациентов из групп сравнения. Медиана ОВ в исследовании [26] при лечении афатинибом составляла 27,9 месяцев (95% ДИ [25,1; 32,2]) в сравнении с 25,0 месяцами при лечении гефитинибом (95% ДИ [20,6; 29,3]) (ОР 0,87; 95% [ДИ 0,66; 1,15]; P=0,3311). По причине отсутствия окончательных данных об ОВ и отсутствии статистически значимых различий в ОВ пациентов в группах сравнения (на основании предварительных данных) используется консервативный подход к оценке ОВ. ОВ для пациентов, получающих гефитиниб, в модели принимается равным ОВ пациентов, получающих афатиниб.

Вероятность смерти в состояниях «без прогрессирования», «прогрессирование 1» и «прогрессирование 2» для обеих рассматриваемых схем терапии афатинибом и гефитинибом была

* В настоящее время исследование LUX-Lung 7 не завершено и нет окончательных данных по ОВ, в связи с чем для моделирования были использованы данные по ВБП и ОВ из исследования LUX-Lung 3.

Таблица 1. Вероятности переходов между состояниями, использованные при построении марковской модели для изучения затрат и результатов применения препаратов афатиниб и гефитиниб у больных НМРЛ

Исходные состояния	Состояние после перехода			
	Без прогрессирования	Прогрессирование 1	Прогрессирование 2	Смерть
Без прогрессирования	0,9700 — афатиниб 0,9592 — гефитиниб	0,0242 — афатиниб 0,0351 — гефитиниб	0	0,0057
Прогрессирование 1	0	0,9450	0,0492	0,0057
Прогрессирование 2	0	0	0,9943	0,0057
Смерть	0	0	0	1

Примечание: приведены вероятности для первого цикла (1 месяц) марковской модели.

Оценка клинично-экономических показателей в модели проводилась на 3-х летнем временном периоде.

принята равной вероятности смерти в общей популяции пациентов, описанной в исследовании LUX-Lung 3* [29].

Вероятности переходов, использованные при построении марковской модели, приведены в табл. 1.

Учет нежелательных явлений при первой и второй линии терапии

Для целей настоящего исследования использовались данные о НЯ 3-й и 4-й степени [26, 28] по причине наличия информации о данных состояниях, необходимости учета корректировки дозы афатиниба при их развитии, прерывания терапии и возможной госпитализации пациентов для коррекции НЯ. Частота развития лекарственно обусловленных НЯ, рассчитанные на один цикл модели (1 месяц) с учетом данных о продолжительности терапии в исследованиях [26, 28], приведены в табл. 2. Модель предполагает, что развитие каждого НЯ сопровождается ухудшением качества жизни больного и, соответственно, снижением полезности пребывания в любом состоянии здоровья, и приводит к дополнительным рас-

ходам, обусловленным необходимостью коррекции НЯ.

Определение ожидаемого числа лет жизни и QALY для моделируемой популяции пациентов

Число лет жизни в модели рассчитывалось как сумма вероятностей нахождения в данном состоянии в каждом цикле модели, умноженная на количество циклов.

Общее число лет жизни в модели рассчитывалась как сумма лет жизни в состояниях «без прогрессирования», «прогрессирование 1» и «прогрессирование 2»

Общее число QALY в модели для изучаемой популяции пациентов НМРЛ рассчитывалось как сумма числа лет жизни, проведенных в состоянии «без прогрессирования», «прогрессирование 1» и «прогрессирование 2», умноженных на соответствующие коэффициенты полезности для этих состояний [2, 22, 31]. Для терапии первой и второй линии также учитывались отрицательные коэффициенты полезности при НЯ, характерных для данной терапии (табл. 3) [21, 30], скорректированные на вероятность появления данных НЯ в популяциях пациентов, получавших терапию афатинибом, гефитинибом или комбинацией цисплатина и доцетаксела (табл. 2).

Таблица 2. Частота развития лекарственно обусловленных и учтенных в марковской модели НЯ с частотой >10% на первой и второй линии терапии, % за 1 цикл

НЯ	Афатиниб [26]		Гефитиниб [26]		Цисплатин + доцетаксел [28]
	НЯ 3-й степени	НЯ 4-й степени	НЯ 3-й степени	НЯ 4-й степени	НЯ 3-й и 4-й степени
Диарея	0,87%	0,04%	0,11%	0,00%	8,75%
Сыпь/акне	0,69%	0,00%	0,27%	0,00%	3,75%
Стоматит	0,32%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Паронихий	0,14%	0,00%	0,05%	0,00%	0,00%
Зуд	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Тошнота	0,09%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Рвота	0,00%	0,00%	0,05%	0,00%	0,00%
Фебрильная нейтропения	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	1,25%
Нейтропения	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	9,25%
Анемия	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	8,75%

Таблица 3. Значения полезности, при различных, лекарственно обусловленных, НЯ

НЯ	Афатиниб/ Гефитиниб	Цисплатин/ доцетаксел
Диарея	-0,06	-0,04
Сыпь/акне	-0,05	-0,03
Стоматит	-0,06	-0,04
Паронихий	-0,05	-0,03
Зуд	-0,05	-0,03
Тошнота	-0,06	-0,04
Рвота	-0,06	-0,04
Фебрильная нейтропения	-0,11	-0,09
Нейтропения	-0,11	-0,09
Анемия	-0,11	-0,09

Таблица 4. Значения полезности, использованные при расчете QALY в каждом цикле марковской модели

Состояние	Значение полезности, использованное для моделирования	Источник данных
Первая линия – «без прогрессирования»	0,7840	[31]
Вторая линия – «прогрессирование 1»	0,7300	[31]
Вторая линия – «прогрессирование 2»	0,4600	[22]
Вследствии возникновения НЯ на первой линии — афатиниб	-0,0012	[21]
Вследствии возникновения НЯ на первой линии — гефитиниб	-0,0003	[21]
Вследствии возникновения НЯ на второй линии	-0,0220	[21]

Для отражения снижения ценности отдаленных последствий в настоящий момент число QALY для каждой из сравниваемых групп было дисконтировано. Величина ставки дисконтирования была принята равной 3,5% в год [13, 19].

Для моделирования, частота развития лекарственно обусловленных НЯ (табл. 2) и соответствующие им значения полезности (табл. 3) перемножаются и суммируются, отдельно для первой линии терапии афатинибом и гефитинибом, и отдельно для второй линии. Значения

полезности, использованные для моделирования исходов, приведены в табл. 4.

Определение затрат на моделируемую популяцию

Общие прямые медицинские затраты рассчитывались как сумма затрат на медикаментозную терапию НМРЛ, затраты на наблюдение за пациентами в ходе лечения и затрат на коррекцию НЯ для каждого из рассматриваемых в модели состояний.

Все затраты учитывались для каждого месяца нахождения в модели. При учете долговременных затрат в модели была использована та же ставка дисконтирования, что и при моделировании исходов – 3,5% в год [13, 19].

Цены на препараты, входящие в ПЖНВЛП (по состоянию на 28.02.2016) и имеющие зарегистрированную цену рассчитывались с учетом оптовой надбавки 10% (15% для цисплатина) и НДС 10%. На момент написания статьи, препарат афатиниб включен в проект перечня лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП) на 2017 год. Цена препарата афатиниб предоставлена компанией-производителем ООО «Берингер Ингельхайм» и рассматривается как цена, которую компания подана на регистрацию. Цена на морфин определялась как средняя цена за упаковку за 2015 год, по данным IMS Россия. В базовом сценарии также проводился дополнительный расчет с использованием средних годовых цен за 2015 год при закупках государственного сектора по данным IMS. Цены, используемые для расчетов лекарственной терапии, приведены в табл. 5.

Схема приема препаратов сравнения на первой линии терапии соответствовала таковой в исследовании LUX-Lung 7 [26], и подразумевала ежедневный прием препарата гефитиниб 250 мг/день и препарата афатиниб 40 мг/день (старто-

Таблица 5. Цены на препараты, используемые в модели для расчетов затрат на лекарственную терапию

МНН	Лекарственная форма, дозировка, упаковка (полная)	Дозировка 1 ед., мг	Предельная цена ПЖНВЛП, руб. без НДС	Оптовая надбавка	НДС	Цена упаковки, используемая в расчетах, руб.	Средняя цена за 2015 год по данным IMS, руб.
Гефитиниб	Таблетки 250 мг, 30 шт.	250	84 321,10	0,10	0,10	102 028,53	67 127,14
Афатиниб	Таблетки 20 мг, 30 шт.	20	54 038,31	0,10	0,10	65 386,36	29 487,40
Афатиниб	Таблетки 30 мг, 30 шт.	30	73 886,00	0,10	0,10	89 402,06	60 931,13
Афатиниб	Таблетки 40 мг, 30 шт.	40	87 959,54	0,10	0,10	106 431,04	76 571,16
Афатиниб	Таблетки 50 мг, 30 шт.	50	109 949,42	0,10	0,10	133 038,80	95 924,99
Доцетаксел	Р-р для инъекций	1 мг/мл	309,81*	0,10	0,10	374,87	204,38
Цисплатин	Р-р для инъекций	1 мг/мл	7,53*	0,15	0,10	9,52	3,77
Морфин	Таблетки, покрытые оболочкой 100 мг, 20 шт.	100	-	-	-	4 138,66**	4 138,66**

*Значение медианы цены 1 мг препарата, рассчитанного по данным государственного реестра предельных отпускных цен на 28.02.2016 [4].

** Данные о средней цене упаковки закупок государственного сектора за 2015 год. (закупки государственного сектора, IMS Россия).

Таблица 6. Стоимость месячного курса терапии препаратами 1-й линии, с учетом эффективной частоты использования препаратов

Препарат	Режим приема, мг/день	Длительность курса, дней	Дозировка 1 ед., мг	Количество в упаковке	Цена упаковки по данным Госреестра ПЖНВЛП, используемая в расчетах, руб.	Средняя цена за 2015 год по данным IMS, руб.	Эффективная частота использования препаратов*	Средневзвешенная стоимость месячного курса по ценам Госреестр, руб.	Средневзвешенная стоимость месячного курса по ценам IMS, руб.
Гефитиниб	250	30	250	30	102 028,53	67 127,14	Нет снижения	102 028,53	67 127,14
Афатиниб	20	30	20	30	65 386,36	29 487,40	0,124	8 107,91	3 656,44
Афатиниб	30	30	30	30	89 402,06	60 931,13	0,342	30 575,50	20 838,45
Афатиниб	40	30	40	30	106 431,04	76 571,16	0,462	49 171,14	35 375,87
Афатиниб	50	30	50	30	133 038,80	95 924,99	0,028	3 725,09	2 685,90
Средняя стоимость 1 месяца терапии афатинибом с учетом коэффициента пропуска приема препарата 0,963								88 191,19	60 242,06

* Эффективная частота использования препаратов для случаев прекращения терапии составила 0,044

Таблица 7. Расчет затрат на медицинские услуги для наблюдения за пациентами в ходе лечения и оказания стационарной паллиативной помощи

Наименование	Цена, руб.	Количество в месяц	Вероятность оказания услуги	Месячный расход, руб.
Затраты на наблюдение за пациентами в ходе лечения — первая линия терапии				
Прием врача-онколога	358,70	1	1	358,70
Затраты на наблюдение за пациентами в ходе лечения — вторая линия терапии				
Прием врача-онколога	358,70	1	1	358,70
Затраты на наблюдение за пациентами в ходе лечения после прогрессирования заболевания на второй линии терапии				
Прием врача-онколога	358,70	3	1	1076,10
1 койко-день в медицинских организациях, оказывающих паллиативную медицинскую помощь в стационарных условиях*	1785,1	11,1	0,143	2833,49

* вероятность оказания паллиативной помощи определялась как отношение количества больных, получивших онкологическое паллиативное лечение в государственных лечебных учреждениях к количеству пациентов, умерших от злокачественных новообразований по данным статистического наблюдения за 2014 год [7, 8].

вая доза). В исследовании [26] было отмечено, что пациенты, у которых были выявлены НЯ 3-4-й степени, прекращали терапию афатинибом на 14 дней и после купирования НЯ или уменьшения их выраженности до 1-2-й степени, возобновляли прием препарата в сниженной на 10 мг. суточной дозе. При появлении и усугублении тяжести НЯ до 3-4-й степени при приеме препарата афатиниб в дозе 20 мг/день, пациенты полностью прекращали терапию. Для препарата гефитиниб снижения дозы не подразумевалось в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата. Следует отметить, что при хорошей переносимости препарата афатиниб разрешалось повышение суточной дозы до 50 мг/день. В соответствии с данными о количестве пациентов, применяющих ту или иную дозу препарата на конкретном промежутке времени, были рассчитаны медианы долей применяемых дозировок, определенных на момент достижения медианы ВВП 11 мес. по исследованию LUX Lung 7* (табл. 6). Также был учтен 14-дневный период перерыва в приеме

афатиниба. Было определено количество случаев снижения дозы – 94, количество пациенто-дней, пропущенных из-за снижения дозы – 1 316 и общее количество пациенто-дней на промежутке в 11 мес. – 35 723. Исходя из этих данных, был рассчитан коэффициент пропуска приема препарата – 0,963, который учитывал перерыв в приеме препарата и использовался для коррекции стоимости ежемесячного курса приема афатиниба. Расчет средневзвешенной стоимости курса терапии препаратами 1-ой линии, с учетом эффективной частоты использования препаратов, приведен в табл. 6.

Стоимость годового лечения сравниваемыми препаратами 1-й линии терапии определялась как произведение стоимости месячного курса терапии (табл. 6) и количества месяцев в году.

Схема приема комбинации препаратов цисплатин + доцетаксел подразумевает одно введение препарата цисплатин 75 мг/м² и доцетаксел 75 мг/м² за 21 день (1 курс). Средняя площадь поверхности тела пациента, применяемая для расчетов, составила 1,73 м². Исходя из этих параметров и цены на препараты ХТ (табл. 5), средняя месячная стоимость комбинации пре-

* По причине незавершенности исследования LUX-Lung 7, данные по доле снижения дозы брались из исследования LUX-Lung 3.

паратов цисплатин + доцетаксел составила 72 282,46 руб. при расчете по ценам из Госреестра и 39 140,87 руб. согласно ценам IMS.

Прием препаратов поддерживающей терапии на периоде «прогрессирование 2», после применения второй линии терапии, подразумевает назначение пациенту препаратов снижающих болевой синдром [1]. Для целей настоящего моделирования, с учетом заболевания метастатическим немелкоклеточным раком лёгкого 3-4 ст. в качестве препарата был выбран морфин, который назначается пациентам ежедневно в дозировке 400 мг. С учетом расхода препарата и цены упаковки (табл. 5) стоимость месячного курса составляет 24 831,97 руб.

Затраты на наблюдение за пациентами в ходе лечения для всех состояний «без прогрессирования», «прогрессирование 1» и «прогрессирование 2» включают в себя расходы на прием врача-онколога для контроля состояния и выписки рецепта (табл. 7). Тарифы на услуги брались в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 19.12.2015 N 1382 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год» [12].

Затраты на наблюдение за пациентами в ходе лечения после прогрессирования заболевания на 2-ой линии терапии учитывали 3 консультации врача-онколога, по причине ограниченного рецептурного отпуска наркотических обезболивающих веществ [14], и учитывали возможность госпитализации пациента в медицинскую организацию, оказывающую паллиативную медицинскую помощь в стационарных условиях [7, 8].

Затраты на коррекцию НЯ 3-4-й степени производились исходя из необходимости оказания пациентам в таком состоянии помощи в условиях стационара или дневного стационара. В соответствии с этим расчет затрат производился по законченному случаю [12] лечения на основе клинико-статистических групп (КСГ) [11]. Стоимость одного случая НЯ с учетом КСГ приведена в табл. 8.

Анализ чувствительности

Нами было изучено влияние на величину инкрементного показателя эффективности затрат основных допущений, сделанных при моделировании и проведении расчетов: временного горизонта моделирования, колебания клинической эффективности и стоимости препаратов афатиниб и гефитиниб в пределах $\pm 15\%$.

При выполнении данной части исследования мы следовали рекомендациям Briggs et al. [20]. Были определены интервалы, в пределах которых могут принимать значения показатели клинической эффективности и стоимости препаратов сравнения. Затем было проведено 5000 симуляций, в которых рассчитывались возможные значения числа сохраненных QALY и затрат для сравниваемых вариантов лечения.

Результаты

Стоимость годового курса лечения сравниваемыми препаратами 1-ой линии терапии, с учетом снижения дозы, при использовании цен

Таблица 8. Стоимость коррекции одного законченного случая НЯ с учетом КСГ

НЯ	Стоимость законченного случая ПГГ 2016 г [12]	КСГ	Профиль КСГ	Коэффициент затратоемкости (КЗ) [11]	Стоимость законченного случая по КСГ, руб.
Дневной стационар					
Паронихий	11 430,00	88	Операции на коже, подкожной клетчатке, придатках кожи (уровень 1)	0,75	7 715,25
Сыпь/акне	11 430,00	11	Дерматозы	1,54	15 841,98
Зуд	11 430,00	11	Дерматозы	1,54	15 841,98
Стоматит	11 430,00	100	Болезни полости рта, слюнных желез и челюстей, врожденные аномалии лица и шеи, взрослые	0,88	9 052,56
Стационар					
Фебрильная нейтропения	22 815,30	59	Септицемия неуточненная	3,12	64 065,36
Нейтропения	22 815,30	26	Другие болезни крови и кроветворных органов	1,09	22 381,81
Анемия	22 815,30	22	Анемии, уровень 1	1,12	22 997,82
Диарея	22 815,30	192	Другие болезни органов пищеварения, взрослые	0,59	12 114,92
Тошнота	22 815,30	192	Другие болезни органов пищеварения, взрослые	0,59	12 114,92
Рвота	22 815,30	192	Другие болезни органов пищеварения, взрослые	0,59	12 114,92

Ежемесячные расходы на коррекцию НЯ с учетом вероятности возникновения НЯ (табл. 2) на первой линии терапии афатинибом составили 270,50 руб., на первой линии терапии гефитинибом — 66,75 руб., на второй линии терапии цисплатином и доцетакселом — 8 870,28 руб.

из Государственного реестра предельных отпускных (планируемой к регистрации цены, в случае афатиниба) цен производителя составила 1 058 294 руб. для афатиниба и 1 224 342 руб. для gefитиниба, а при использовании цен IMS — 722 905 руб. и 805 526 руб. соответственно. Таким образом, годовой курс лечения афатинибом на 13,56% дешевле курса лечения gefитинибом при ценах из Государственного реестра и на 10,26% при ценах IMS.

В базовом сценарии модели, учитывавшем всех пациентов с активирующими мутациями гена EGFR, ВБП для афатиниба составила 13,15 месяца, а для gefитиниба 10,65 месяцев.

Оценка клинико-экономических показателей в модели проводилась на 3-х летнем временном периоде. Результаты моделирования базового сценария, учитывая цены Госреестра, приведены в табл. 9.

Таблица 9. Результаты моделирования затрат и исходов лечения НМРЛ афатинибом и gefитинибом на 3х летнем промежутке (базовый сценарий, все показатели приведены в расчете на одного больного)

Показатель	Афатиниб	Гефитиниб
ВБП в 1-й линия терапии, мес.	13,15	10,65
ВБП во 2-й линия терапии, мес.	1,25	1,51
Число сохраненных QALY:		
без прогрессирования	0,8590	0,6955
прогрессирование 1	0,0757	0,0920
прогрессирование 2	0,4098	0,4955
НЯ 1-я линия терапии	-0,0013	-0,0003
НЯ 2-я линия терапии	-0,0023	-0,0028
Всего	1,3410	1,2800
Затраты, руб.:		
препараты 1-й и 2-й линии терапии	1 515 050	1 516 431
медицинские услуги	46 956	54 897
коррекция НЯ	14 602	14 120
Всего	1 576 608	1 585 448
CER (руб. / QALY)	1 175 719	1 238 675

Учитывая особенности бюджетного планирования и обеспечения пациентов лекарственными препаратами в Российской Федерации, также интересным представляется анализ прямых медицинских затрат на 1 год терапии препаратами сравнения, а именно на первый год. Общие прямые медицинские затраты за первый год терапии первой линии НМРЛ в базовом сценарии составили 946 726 руб. для схемы лечения, включающей афатиниб и 1 024 096 руб. для схемы, включающей gefитиниб. Таким образом, прямые медицинские затраты за 1 год терапии в схеме, включающей афатиниб, оказались на 8,17% ниже, чем для схемы, содержащей gefитиниб.

Базовый сценарий показал более высокую эффективность препарата афатиниб при меньших общих прямых медицинских затратах и затратах на препараты, соответственно, данная технология с клинико-экономической точки зрения доминирует.

В субпопуляции больных с мутацией Del19 гена рецептора EGFR увеличивается (в сравнении с базовым сценарием) продолжительность ВБП у афатиниба – до 14,38 месяцев и у gefитиниба — до 10,94 месяцев, соответственно возрастает число сохраненных QALY — 1,3716 и 1,2873. В связи с увеличением продолжительности ВБП возрастают прямые медицинские затраты — до 1 644 097 руб. и 1 605 699 руб. соответственно. На горизонте моделирования равном 3 года, CER афатиниба равняется 1 198 697 руб./QALY, а gefитиниба 1 247 318 руб./QALY. Показатель приращения эффективности затрат ICER для афатиниба в сравнении с gefитинибом оказался значительно ниже ППП и составил 359 826,88 руб./QALY.

В субпопуляции больных с мутацией L858R гена рецептора EGFR продолжительность ВБП уменьшается (в сравнении с базовым сценарием) у афатиниба – до 12,69 месяцев и у gefитиниба — до 10,44 месяцев, соответственно, снижаются число сохраненных QALY — 1,3293 и 1,2750 и прямые медицинские затраты — до 1 550 790 руб. и 1 571 764 руб. На горизонте моделирования равном 3 года, CER афатиниба равняется 1 166 611 руб./QALY, а gefитиниба 1 232 777 руб./QALY. Данный сценарий показал более высокую эффективность препарата афатиниб при меньших прямых медицинских затратах и затратах на препараты, соответственно, данная технология с клинико-экономической точки зрения доминирует.

Таким образом, в обоих дополнительных сценариях афатиниб также явился предпочтительным вариантом первой линии терапии НМРЛ в сравнении с gefитинибом.

При расчете базового сценария по ценам IMS за 2015 год для препаратов сравнения общие затраты при терапии афатинибом составили 1 153 744 руб., gefитинибом — 1 156 404 руб. На горизонте моделирования равном 3 года, CER афатиниба составил 867 926 руб./QALY, а gefитиниба 906 999 руб./QALY.

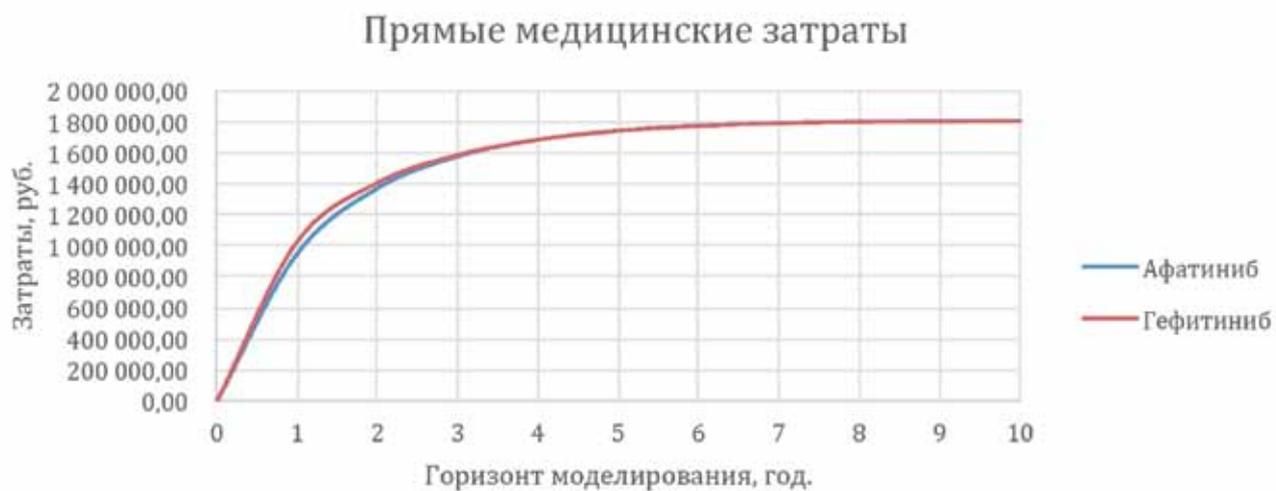
Проведенный вероятностный анализ чувствительности полностью подтверждают выводы исследования.

Основные результаты, базовый сценарий (пациенты с любыми активирующими мутациями гена рецептора EGFR):

- Стоимость годового курса лечения препаратом афатиниб в 1-й линии терапии оказалась на 13,56% дешевле стоимости



2а.



2б.



2в.

Рис. 2 — Влияния горизонта моделирования на показатели эффективности (2а), прямые медицинские затраты (2б) и CER (2в)

лечения препаратом гефитиниб и составила 1,058 млн. руб. для афатиниба и 1,224 млн. руб. для гефитиниба.

- Прямые медицинские затраты за первый год терапии афатинибом оказалась на 8,17% ниже терапии гефитинибом и составили соответственно 946 726 руб. и 1 024 096 руб.
- Общая ВБП в модели для афатиниба составила 13,15 месяца, а для гефитиниба 10,65 месяцев.
- Прямые медицинские затраты для афатиниба составили 1,577 млн. руб., для гефитиниба 1,585 млн. руб., число приобретенных QALY, соответственно, 1,341 и 1,280.
- Коэффициент затраты-эффективность (CER) для афатиниба равнялся 1,176 млн., для гефитиниба – 1,239 млн. руб./QALY.

Основные результаты, субпопуляции больных с избранными мутациями гена рецептора EGFR:

- В субпопуляции больных с мутацией Del19 гена рецептора EGFR увеличивается (в сравнении с базовым сценарием) продолжительность ВБП у афатиниба – до 14,38 месяцев и у гефитиниба — до 10,94 месяцев, соответственно возрастет число сохраненных QALY — 1,3716 и 1,2873. На горизонте моделирования равном 3 года, CER афатиниба равняется 1 198 697 руб./QALY, а гефитиниба 1 247 318 руб./QALY.
- В субпопуляции больных с мутацией L858R гена рецептора EGFR продолжительность ВБП уменьшается (в сравнении с базовым сценарием) у афатиниба – до 12,69 месяцев и у гефитиниба — до 10,44 месяцев, соответственно, снижаются число сохраненных QALY — 1,3293 и 1,2750. На горизонте моделирования равном 3 года, CER афатиниба равняется 1 166 611 руб./QALY, а гефитиниба 1 232 777 руб./QALY.

Отдельно проводился анализ влияния горизонта моделирования. Данный анализ подразумевал определение показателей эффективности, прямых медицинских затрат и CER на временном промежутке от 0 до 10 лет. Результаты анализа влияния горизонта моделирования на показатели эффективности, прямые медицинские затраты и CER приведены на рис. 2

Приведенные на рис. 2 данные по ожидаемому числу приобретенных QALYs показывают, что на первом году терапии общая полезность от терапии афатинибом и гефитинибом очень близка, за небольшим преимуществом афатини-

ба, а после первого года прирост QALYs для афатиниба более выражен, что обусловлено более продолжительным периодом ВБП.

Общие расходы на сравниваемые препараты также очень близки (рис. 2б). С первого по третий год моделирования, общие прямые медицинские затраты при терапии афатинибом заметно ниже таковых, при терапии гефитинибом. После трех лет моделирования прямые медицинские затраты становятся очень близки, их разница не превышает 3% и в рамках 95% ДИ эти значения можно считать равными.

Стоимость приобретенного QALY для афатиниба и гефитиниба отражена на рис. 2в. На нем четко прослеживается большая эффективность расходов на терапию афатинибом на всем горизонте анализа.

Таким образом, использование афатиниба приводит к лучшим клинико-экономическим результатам, выраженным в увеличении ВБП и сохранении качества жизни пациентов, чем применение гефитиниба, при меньших затратах, что делает афатиниб препаратом выбора в первой линии терапии НМРЛ.

Обсуждение

В разработанной марковской модели терапия афатинибом была более эффективной, что выразилось в увеличении как ВБП, так и числа сохраненных QALY. По данным клинического исследования LUX-Lung 7 [26] медиана ВБП составила 11,0 месяцев (95% СО 10,6–12,9) для афатиниба и 10,9 месяцев (95% СО 9,1–11,5) для гефитиниба. В базовом сценарии модели, учитывавшем всю популяцию пациентов, ВБП для афатиниба составила 13,15 месяца, а для гефитиниба 10,65 месяца. Разница в ВБП для афатиниба и гефитиниба в исследовании LUX-Lung 7 значимо меньше, чем разница ВБП в нашей модели, что обусловлено тем, что в РКИ представлена разница медиан ВБП, а в модели – разница в общей продолжительности пребывания пациентов в состоянии «без прогрессирования». Количество QALY для афатиниба составило 1,341 года, а для гефитиниба 1,280 года. Затраты на препараты сравнения и прямые медицинские затраты для афатиниба несколько меньше, чем для гефитиниба (за исключением субпопуляции Del19, где они незначительно меньше для гефитиниба). Проведенный анализ чувствительности подтвердил полученные результаты и показал, что при изменении цены и эффективности препаратов сравнения не наблюдается явных различий в эффективности затрат афатиниба и гефитиниба.

Клиническая эффективность терапии афатинибом (выживаемость без прогрессирования) в базовом сценарии статистически значимо выше, чем у gefитиниба, но число приобретенных QALY различается не так выражено из-за НЯ 3-4-й степени, которые у афатиниба встречаются чаще. При этом, следует отметить, что частота прекращения лечения вследствие НЯ при применении gefитиниба и афатиниба в РКИ не различалась.

При рассмотрении альтернативных сценариев моделирования, где оценивается ВБП при различных активирующих мутациях Del19 и L858R гена EGFR, в первую очередь стоит отметить, что статистическая значимость различий в эффективности в субпопуляциях низка ($p > 0,05$) и результаты моделирования носят в этой части приблизительный характер. Однако результаты моделирования исходов и затрат у больных с наличием этих мутаций принципиально не отличаются от результатов в общей популяции, хотя у пациентов с мутацией Del19 отмечается прирост ВБП — на 1,23 месяца при приеме афатиниба и 0,29 месяца при приеме gefитиниба в сравнении с базовым сценарием. Важно, что во всех рассмотренных сценариях афатиниб характеризуется большей эффективностью при меньших или сопоставимых затратах, что свидетельствует о клинико-экономической целесообразности его применения.

Существенное влияние на результаты моделирования оказывают режимы дозирования препаратов сравнения. Возможность снижать суточную дозу афатиниба позволяет эффективнее купировать НЯ, продолжая лечение. При этом снижение дозы также приводит к сокращению затрат на лекарственную терапию. Стоимость годового курса лечения афатинибом на 13,56% (при использовании цен Госреестра) ниже чем у gefитиниба, что обусловлено, в первую очередь, возможностью снижать суточную дозу.

Исследование LUX-Lung 7 еще не окончено, и в настоящее время нет окончательных данных по общей выживаемости пациентов, получавших терапию препаратами афатиниб и gefитиниб. По предварительным неопубликованным данным, ОР для общей выживаемости составило 0,87 (95% ДИ 0,65-1,15); $p = 0,33$ для терапии афатинибом в сравнении с gefитинибом. При включении в модель этих параметров, ОВ при применении афатиниба увеличивается на 8% и достигает 32,62 месяцев, что близко к данным полученным в объединенном анализе исследований Lux-Lung 3 и Lux-Lung 6, и подтверждает высокую клиническую эффективность препарата афатиниб. Стоит отметить, что данный расчёт носит предварительный характер и его целесообразно повторить

при получении полных и более достоверных данных.

Самый активный рост затрат в модели происходит в первый год лечения, что обусловлено продолжительностью самого затратного состояния «без прогрессирования», в котором проводится терапия первой линии. Во второй и последующие годы темпы роста расходов заметно снижаются (см. рис. 2) и обусловлены терапией второй линии и паллиативной помощью, которая в долгосрочной перспективе вносит серьезный вклад в затраты.

Имеющиеся в настоящий момент данные свидетельствуют о клинической эффективности афатиниба при терапии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого и его преимуществах по сравнению с другими ингибиторами ТКИ. Проведенное моделирование позволяет утверждать, что использование препарата афатиниб экономически целесообразно для пациентов с мутациями гена рецептора EGFR. Стоимость годового курса лечения афатинибом ниже таковой на gefитинибе, а клиническая эффективность, подтвержденная РКИ, выше. При анализе затрат и исходов в долгосрочном периоде общие расходы на больных, получающих терапию афатинибом, несколько ниже, чем при лечении gefитинибом, что в совокупности со всеми результатами свидетельствует о большей клинико-экономической целесообразности применения афатиниба в первой линии терапии НМРЛ.

Заключение

Применение афатиниба приводит к лучшим клиническим результатам, выраженным в увеличении ВБП и более длительной продолжительности терапии при сохранении качества жизни пациентов, чем применение gefитиниба, при меньших затратах на лекарственную терапию и меньших прямых медицинских затратах. В результате коэффициент «затраты/эффект» афатиниба лучше, чем у gefитиниба. Препарат афатиниб является доминирующей альтернативой при лечении НМРЛ в первой линии терапии по сравнению с gefитинибом. Назначение препарата афатиниб позволяет экономить средства в системе здравоохранения и является целесообразным с клинико-экономической точки зрения.

Препарат афатиниб можно рекомендовать для включения в стандарты медицинской помощи, программы лекарственного обеспечения населения, перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, региональные перечни лекарственных препаратов и формуляры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абузарова Г.Р., Когония Л.М., Ларионова В.Б., Снеговой А.В. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных // Злокачественные опухоли. – 2015. – №4 (спецвыпуск). – С.417–428.
2. Горбунова А.А., Орлов С.В., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю. Клинико-экономический анализ применения препарата Гиотриф® (афатиниб) в первой линии терапии местно-распространённого или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого с мутацией Del19 рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) // Злокачественные опухоли. – 2015. – №4. – С.35-47
3. Горбунова В.А., Артамонова Е.В., Бредер В.В., Лактионов К.К., Моисеенко Ф.В., Реутова Е.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого // Злокачественные опухоли. – 2015. – №4 (спецвыпуск). – С. 20–29.
4. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 28.02.2016). URL <http://gslrosminzdravru/pricelimsasprx>.
5. Джалалов С.Ч., Джалалова Д.Х., Хоч Д.С. Моделирование переходных состояний: процесс Маркова // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2015. – №1. – С.18-28.
6. Зеленова О.В. Современные методы исследования порога готовности платить в сфере здравоохранения // Менеджер здравоохранения. – 2011. – №6. – С.61-69. URL <http://cyberleninkaru/article/n/sovremennyyemetody-issledovaniya-poroga-gotovnosti-platit-v-sfere-zdravoohraneniya>.
7. Каприн А.Д., Старинский ВВ, Петрова Г.В. (ред). Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / ФГБУ «МНИОИ им ПА Герцена» Минздрава России, 2015.
8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / ФГУ «МНИОИ им ПА Герцена» Минздравсоцразвития России. – 2015. – 250с.
9. Клинико-экономический анализ / под редакцией Воробьева П.А./ М: Ньюдиамед. — 2008. – 778с.
10. Колбин А.С., Курылев А.А., Павлыш А.В., Проскурин М.А., Балыкина ЮЕ. Фармакоэкономическая целесообразность применения препарата Гиотриф® (афатиниб) в терапии первой линии местно-распространённого или метастатического немелкоклеточного рака легкого с мутацией рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) // Современная онкология. – 2014. – №2. – С.66-72.
11. Письмо Минздрава России N 11-9/10/2-7938, ФФОМС N 8089/21-и от 24122015 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».
12. Постановление Правительства РФ от 19.12.2015 N 1382 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год».
13. Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 г. №163: «Об утверждении отраслевого стандарта “клинико-экономические исследования” Общие положения».
14. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г N 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».
15. Тюляндин С.А., Носов Д.А., Переводчикова Н.И. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) / РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2010.
16. Фаррахов А.З., Омельяновский В.В., Сисигина Н.Н. Проблемы формирования модели финансового обеспечения национальной системы здравоохранения // Финансовый журнал. – 2015. – №1. – С.5–16.
17. Федеральная служба государственной статистики Демография Численность и состав населения. URL: http://www.gksru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/ (дата обращения: 28.02.2016).
18. Федеральная служба государственной статистики. Национальные счета. URL: http://www.gksru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/accounts/# (дата обращения: 28.02.2016).
19. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2009. — №4. – С.10-13.
20. Briggs A., Claxton K., Sculpher M.J. Decision modelling for health economic evaluation Oxford [ua] // Oxford Univ Press, 2006.
21. Carlson J.J., Garrison L.P., Ramsey S.D. et al. The Potential Clinical and Economic Outcomes of Pharmacogenomic Approaches to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Non-Small-Cell Lung Cancer // Value in Health. – 2009. – Vol. 12. – №1. – P.20-27.
22. Chouaid C., Agulnik J., Goker E. et al. Health-Related Quality of Life and Utility in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Prospective Cross-Sectional Patient Survey in a Real-World Setting // Journal of Thoracic Oncology. – 2013. – Vol. 8. – №8. – P.997-1003.
23. Dal Maso L., Guzzinati S., Buzzoni C. et al. Long-term survival, prevalence, and cure of cancer: a population-based estimation for 818 902 Italian patients and 26 cancer types // Ann Oncol. -2014. – Vol. 25. – №11. – P.2251-2260.
24. Diaby V., Adunlin G., Montero A.J. Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial // Pharmacoeconomics. – 2014. – Vol. 32. №2. – P. 101-108.
25. Douillard J.Y., Shepherd F.A., Hirsh V. et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: Data from the randomized phase III INTEREST trial // Journal of Clinical Oncology. – 2010. – Vol. 28. – №5. – P. 744-752.
26. Park K., Tan E.H., O'Byrne K. et al. 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 // The Lancet Oncology. – 2016. — №5. – P.577-589.
27. 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. – Vol.11. – №8. – P. 1245-1257.

28. Schiller J.H., Harrington D., Belani C.P. et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer // *N Engl J Med.* – 2002. – Vol. 346. – №2. – P. 92–8.
29. Schuler M., Wu Y.L., Hirsh V. et al. First-Line Afatinib versus Chemotherapy in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer and Common Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations and Brain Metastases // *Journal of Thoracic Oncology.* – 2016. – №1. – P. 1-10.
30. Ting J., Ho P.T., Xiang P. et al. Cost-Effectiveness and Value of Information of Erlotinib, Afatinib, and Cisplatin-Pemetrexed for First-Line Treatment of Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer in the United States // *Value in Health.* – 2015. – Vol. 18 — № 6. – P.774-782.
31. Yang J.C.H., Hirsh V., Schuler M. et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations // *Journal of Clinical Oncology.* – 2013. – JCO-2012.

Поступила в редакцию 22.11.2016 г.

*D.V.Fedyaev^{1,2}, V.V.Ignatieva^{2,3}, E.V.Derkach²,
S.K.Zyryanov⁴, K.K.Laktionov⁵, T.Yu. Semiglazova^{6,7}*

Comparative pharmacoeconomic evaluation of the use of afatinib and gefitinib in therapy for lung cancer

¹Financial Research Institute, Moscow

²The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow

³I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

⁴N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

⁵N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

⁶N.N.Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg

⁷I.I.Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg

Background: Preliminary results of the study of clinical effectiveness and safety of afatinib in comparison with gefitinib as the first line therapy for the patients with the metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC) and activating EGFR mutation have been reported in December of 2015. According to this study afatinib has significantly increased the rate of progression-free survival (PFS) (RR = 0.73; 95% CI, 0.57,

0.95; p = 0.0165), as well as the time before treatment discontinuation (TTD) (RR = 0.73; 95% CI, 0.58, 0.92; p = 0.0073) in comparison with gefitinib and the objective response rate (ORR) (70% vs 56%, p = 0.0083).

The aim of the present study: Economic evaluation of afatinib in comparison with gefitinib as the first line therapy during the long-term treatment of locally advanced or metastatic NSCLC in the patients with the activating EGFR mutation.

Methods: The cost-effectiveness analysis has been performed using Markov model. The model has been constructed on the basis of the results of clinical study LUX-Lung 7, taking into account the results of the study LUX-Lung 3. The direct medical costs have been taken into account: the cost of drug treatment of metastatic NSCLC during the first and second line therapy, the expenses for palliative care, correction of adverse events, as well as for the follow-up of patients in the course of the treatment. The cost/effectiveness ratio (CER) (Rubles/ Quality adjusted life year, or QALY) has been calculated for afatinib and gefitinib. In the baseline scenario (all patients with frequent activating mutations) the cost-effectiveness of afatinib for all patients with activating EGFR mutation has been evaluated; in addition the costs and outcomes in patients with Del19 and L858R mutation have been analyzed separately. The probabilistic sensitivity analysis of the analysis results to the variability of initial parameters has been performed.

Results: In the baseline scenario the cost of first year treatment with afatinib as the first line therapy has been by 13.56% cheaper than the cost of treatment with gefitinib and amounted to 1.058 million Rubles for afatinib and 1.224 million Rubles for gefitinib. The general expenses for the first year of treatment have amounted to 946 726 Rubles for afatinib, and 1 024 096 Rubles for gefitinib. In the baseline scenario the modeled progression-free survival for afatinib has amounted to 13.15 months and for gefitinib to 10.65 months. The total direct medical costs for first 3 years of treatment for afatinib have amounted to 1.577 million Rubles, for gefitinib 1.585 million Rubles, the number of QALY gained — 1.341 and 1.280 correspondingly. CER for afatinib has amounted to 1.176 million, for gefitinib – 1.239 million Rubles/QALY. In the additional scenarios the same results have been demonstrated: CER for afatinib was less than for gefitinib.

Conclusions: The administration of afatinib leads to the better clinical results, expressed by the increase of the rate of progression-free survival and longer-term therapy on retention of life quality of the patients in comparison with the administration of gefitinib accompanying by the cost advantage. Subsequently the cost — effectiveness ratio for afatinib is better than for gefitinib. Afatinib is the dominant alternative for the treatment of NSCLC during first line therapy in comparison with gefitinib. The prescription of afatinib offers the possibility to spare funds in the health system and is appropriate from pharmacoeconomic standpoint.

Key words: afatinib, gefitinib, locally advanced lung cancer or metastatic non-small-cell lung cancer, EGFR, Del19 mutation, L858R mutation, cost-effectiveness analysis