

Анализ «влияния на бюджет» эрибулина у пациентов с метастатическим раком молочной железы

Зырянов С.К.¹, Белоусов Д.Ю.²

¹ — кафедра клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, г. Москва

² — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; www.HealthEconomics.ru

Резюме. Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частым онкологическим заболеванием во многих странах, включая развитые, у трети пациентов впоследствии будут выявлены отдалённые метастазы. Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) — это одна из самых тяжёлых форм заболевания, поскольку процесс приобретает системный характер и его практически невозможно остановить. Это означает, что полное излечение маловероятно. На настоящий момент существует множество химиотерапевтических режимов, рекомендованных при диссеминированном РМЖ. Одним из новых препаратов, успешно зарекомендовавших себя при диссеминированном РМЖ в Европе, США и России является эрибулин. Эрибулин (Халавен®, ООО «Эйсай») — препарат, разработанный японской фармацевтической компанией Eisai, относится к ингибиторам динамики микротрубочек нетаксанового ряда галихондриновой группы. По своей структуре препарат представляет собой упрощённый синтетический аналог галихондрина В, натурального вещества, выделенного из морской губки *Halichondria okadai*. В доклинических исследованиях продемонстрировано, что эрибулин блокирует деление опухолевых клеток за счёт необратимого ингибирующего воздействия на фазу роста микротрубочек, что приводит к формированию тубулиновых агрегатов, не обладающих функциональной активностью. Халавен® одобрен к применению в странах Европейского союза, США, России, Швейцарии, Южной Кореи, Японии и Сингапуре. Эффективность и переносимость эрибулина при диссеминированном РМЖ была изучена в двух крупных рандомизированных исследованиях III фазы. При этом было показано статистически достоверное и клинически значимое преимущество эрибулина по показателю общей выживаемости в отдельных подгруппах пациентов: с HER2-отрицательным и тройным отрицательным РМЖ. На сегодняшний день эрибулин является единственным цитостатиком, доказавшим в режиме монотерапии достоверное и клинически значимое увеличение ОВ больных метастатическим РМЖ, уже получавших в анамнезе несколько режимов ХТ.

Цель. Оценить «влияние на бюджет» и спасённые годы жизни при добавлении препарата Халавен® (эрибулин) в формулярные списки для лечения метастатического РМЖ.

Методология. Фармакоэкономический анализ был проведён согласно отраслевому стандарту «Клинико-экономические исследования», применяемому в РФ. Целевой популяцией являются российские пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом «метастатический рак молочной железы». В модель были включены все больные РМЖ, состоящие на учёте, а также вновь выявленные пациенты в 2014 г., по данным государственной статистики. Основной целевой аудиторией являются онкологи, онкогинекологи, клинические фармакологи, специалисты по экономике здравоохранения, специалисты территориальных фондов обязательного медицинского страхования, члены формулярных комитетов, лица, принимающие решения в здравоохранении на федеральном и региональном уровнях. Анализ охватывает период равный 5 годам. В рамках данного фармакоэкономического анализа препаратами сравнения являются: доцетаксел, паклитаксел, капецитабин, гемцитабин, винорелбин, эрибулин. Была построена модель «древо принятия решений», на основании которой был проведен расчёт затрат системы здравоохранения и исходов лечения. Критериями клинической эффективности выступали общая выживаемость и выживаемость без прогрессии. Критерий безопасности — частота развития нежелательных явлений. Модель представляет собой анализ «влияния на бюджет» конкретного препарата, предоставляя долгосрочные (5 лет) экономические оценки и влияние на здоровье пациентов с мРМЖ.

Результат. Применение эрибулина вместо обычно назначаемых препаратов позволяет увеличить продолжительность жизни пациента, сохраняя в среднем 76 дней жизни: в моделируемой группе, получающей эрибулин, средняя общая выживаемость составила 460 дней, а в моделируемой группе сравнения 384 дня. Анализ влияния терапии эрибулином на бюджет рассчитывался с учётом длительности лечения, возможности возникновения и лечения возникших нежелательных явлений. При этом выгода от лечения эрибулином на каждого пациента составляет за 5 лет 462 858 руб. или 5,59% влияния на бюджет, что говорит о фармакоэкономической целесообразности применения эрибулина в

условиях исследованной модели. Положительное влияние терапии эрибулином на бюджет сохранилось в случае повышения его стоимости на 25%. При этом выгода от его применения в течение 5 лет составила 321 356 руб. на каждого пациента или 3,85% экономии бюджетных средств, что демонстрирует высокую устойчивость полученных результатов.

Вывод. Установлено, что эрибулин является клинико-экономически эффективным препаратом для лечения метастатического рака молочной железы при назначении после антрациклинов и таксанов, начиная со 2-й линии химиотерапии, а также более клинико-экономически эффективным препаратом в сравнении с другими, показывая высокую эластичность препарата по цене.

Ключевые слова: эрибулин, метастатический рак молочной железы, фармакоэкономика, анализ влияния на бюджет.

Budget impact of eribulin in metastatic breast cancer in Russian Federation

Zyryanov S.K.¹, Belousov D.U.²,

¹ — Department of clinical pharmacology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Russian Federation, Moscow

² — LLC «Center for pharmacoeconomics research», Russian Federation, Moscow; www.HealthEconomics.ru

Abstract. Breast cancer is one of the most wide spread oncological disease and metastatic breast cancer is very severe, because of its high resistance. One of the recent drugs aimed for this group of patients is eribulin, which is microtubules dynamics inhibitor, leading to non-functional tubuline complex formation. Statistically relevant and clinically significant eribulin action according to total survival was approved among HER2-negative and triple negative breast cancer. Eribulin is the only cytostatic approved as a monotherapy that leads to relevant and significant life prolongation among metastatic breast cancer patients, who had several regimens of therapy before.

Aim. To determine budget impact and life years saved after adding Halaven® (eribulin) to the official lists for metastatic breast cancer treatment.

Methodology. This PHe was conducted according to standart implemented in the RF. All the breast cancer patients according to the state statics were included. The modelling horizon was 5 years. Drugs comparison are docetaxel, paclitaxel, capecitabine, gemcitabine, vinorelbine, eribulin. Randomized controlled clinical trials investigating safety and efficacy of these drugs, as well as performing head-to-head comparisons of some of them, were used as data source on safety and efficacy. A «decision tree» model was then constructed in order to estimate healthcare costs and patients outcomes. Two parameters were chosen as criteria for effectiveness assessment — overall survival and survival without progression. The results were used to perform Budget Impact Analysis (BIA) and evaluation of phramacoeconomic expediency and health impact.

Results. Eribulin instead of standart therapy prolongs the patients' life for 76 days. Budget impact analysis was performed to the terms of the treatment and adverse events correction. The profit of the eribulin treatment for every patient was 462858 rubles for 5 years or 5.59% of the budget impact. Sensitivity analysis confirms result stability, however, when price increase reaches 25%, the profit is 321356 rubles or 3.85% of the budget impact.

Conclusion. It has been determined that eribulin is the most clinically and economically effective drug for metastatic breast cancer after 2nd line chemotherapy with the lowest budgetary burden.

Key words: eribulin, pharmacoeconomics, metastatic breast cancer, budget impact analysis.

Автор, ответственный за переписку:

Зырянов Сергей Кенсариневич — д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, г. Москва; e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частым онкологическим заболеванием во многих странах, включая развитые. К 2020 г. прогнозируют увеличение ежегодной заболеваемости РМЖ до 2 000 000 пациентов [7], у трети из пациентов впоследствии будут выявлены отдалённые метастазы.

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) — это одна из самых тяжёлых форм заболевания, поскольку процесс приобретает системный характер и его практически невозможно остановить. Это означает, что полное излечение маловероятно.

Под местно-распространённым первично-неоперабельным понимается РМЖ при наличии, по крайней мере, одного из следующих признаков:

распространение опухоли на кожу молочной железы, распространение опухоли на подлежащую грудную стенку, метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфатических узлах, метастазы в ипсилатеральных подключичных лимфатических узлах; ипсилатеральные аксиллярные метастазы, спаянные между собой или фиксированные к другим структурам; большая опухоль в маленькой молочной железе [2].

К местно-распространённым первично неоперабельным формам РМЖ относится рак IIIA стадии (T0-3N2M0, T3N1M0), IIIB стадии (T4N0—2M0), IIIC стадии (T1-4N3M0), в том числе инфильтративно-отечная форма опухоли; к первично-метастатическому РМЖ — РМЖ IV стадии (T1-4N1-2M1) [10] в соответствии с последней классификацией TNM.

Лечение данных больных направлено на улучшение качества жизни и увеличение её продолжительности. При метастатической болезни показано назначение химиотерапии (ХТ) или гормонотерапии в зависимости от экспрессии ER/PgR. Хирургическое лечение носит нерадикальный характер и возможно при наличии единичных солитарных метастазов, лучевая терапия показана для локального контроля крупных метастазов, при угрозе патологического перелома, для снятия болевого синдрома и т.д. [13]. Так, в 2014 г. в РФ комбинированный или комплексный метод лечения использовался в 65,3% случаев РМЖ [11].

При диссеминированном РМЖ ХТ является основным методом лечения пациентов:

- с HER2-отрицательным статусом опухоли;
- с тройным отрицательным фенотипом опухоли [ER (-), PgR (-), HER2 (-)];
- с люминальным РМЖ, резистентным к гормонотерапии.

На настоящий момент существует множество химиотерапевтических режимов, рекомендованных при диссеминированном РМЖ (безантрациклиновые, антрациклиновые, таксановые) [13].

Одним из новых препаратов, успешно зарекомендовавших себя при диссеминированном РМЖ в Европе, США и России является эрибулин.

Эрибулин (Халавен®, ООО «Эйсай») — препарат, разработанный японской фармацевтической компанией Eisai, относится к ингибиторам динамики микротрубочек нетаксанового ряда галихондриновой группы. По своей структуре препарат представляет собой упрощённый синтетический аналог галихондрина В, натурального вещества, выделенного из морской губки *Halichondria okadai*. В доклинических исследованиях продемонстрировано, что эрибулин блокирует деление опухолевых клеток за счёт необратимого ингибирующего воздействия на фазу роста микротрубочек, что приводит к формированию тубулиновых агрегатов, не обладающих функциональной активностью.

Халавен® одобрен к применению в странах Европейского союза, США, России, Швейцарии, Южной Кореи, Японии и Сингапуре.

Эффективность и переносимость эрибулина при диссеминированном РМЖ была изучена в двух крупных рандомизированных исследованиях III фазы, 305 и 301:

- В рамках открытого мультицентрового исследования 305, EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Treatment of Physician's Choice Versus Eribulin) эрибулин сравнивался с терапией по выбору врача (ТВВ) у пациентов, получивших в анамнезе не менее 2 режимов ХТ по поводу распространённого РМЖ [1].

По данным исследования, эрибулин достоверно и клинически значимо увеличивал медиану общей выживаемости (ОВ) по сравнению с ТВВ: преимущество составило 2,7 мес. (13,2 мес. в сравнении с 10,5 месяца в группе эрибулина и в контрольной

группе, соответственно (ОР 0,81; 95% ДИ: 0,68—0,96, $p=0,014$)). Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) всех степеней тяжести в группе эрибулина были астения, нейтропения, алопеция, периферическая нейропатия, тошнота и запор [1].

- В рамках второго сравнительного исследования (301) эффективность и переносимость эрибулина в терапии местно-распространённого или метастатического РМЖ сравнивалась с капецитабином у пациентов, получивших в анамнезе ≤ 2 режимов ХТ по поводу распространённого заболевания. В данном исследовании в общей популяции пациентов продемонстрирована тенденция (численная разница) к увеличению ОВ при применении эрибулина в сравнении с капецитабином, хотя различие между группами не достигло статистической достоверности [3]: в группе больных, получивших эрибулин, медиана ОВ составила 15,9 мес. в сравнении с 14,5 мес. в группе пациенток, получивших капецитабин (ОР 0,879; 95% ДИ: 0,770—1,003; $p=0,056$).

При этом было показано статистически достоверное и клинически значимое преимущество эрибулина по показателю общей выживаемости в отдельных подгруппах пациентов: с HER2-отрицательным и тройным отрицательным РМЖ. В подгруппе пациентов с HER2-отрицательным мРМЖ медиана ОВ в подгруппах эрибулина и капецитабина составила 15,9 мес. и 13,5 мес., соответственно (ОР 0,838; 95% ДИ: 0,715—0,983, $p=0,0299$). В подгруппе тройного отрицательного РМЖ — 14,4 мес. и 9,4 мес., соответственно (ОР 0,7; 95% ДИ: 0,55—0,91, $p=0,01$). Наиболее частыми НЯ (всех степеней тяжести, с частотой $>20\%$) при применении эрибулина и капецитабина были нейтропения (54% в сравнении с 16%), ладонно-подошвенный синдром ($<1\%$ в сравнении с 45%), алопеция (35% в сравнении с 4%), лейкопения (31% в сравнении с 10%), диарея (14% в сравнении с 29%) и тошнота (22% в сравнении с 24%), соответственно [15].

На сегодняшний день в соответствии с зарегистрированным показанием эрибулин показан пациентам с местно-распространённым или метастатическим РМЖ, получившим ранее не менее одного режима ХТ по поводу распространённого заболевания. Предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адъювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты [12].

Продолжается изучение применения эрибулина на более ранних стадиях заболевания, в том числе в сочетании с таргетной терапией, а также в составе других перспективных комбинаторных режимов с другими цитостатиками при РМЖ и при других онкологических заболеваниях.

На сегодняшний день эрибулин является единственным цитостатиком, доказавшим в режиме монотерапии достоверное и клинически значимое увеличение ОВ больных метастатическим РМЖ, уже получавших в анамнезе несколько режимов ХТ, в случаях, когда резервы антрациклинов и таксанов уже исчерпаны (в сравнении со стандартной ХТ) [1, 3, 15].

Таким образом, применение эрибулина в терапии с диссеминированным HER2-отрицательным РМЖ является клинически оправданным, т.к. позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов, что является в данном случае главной целью лечения.

Однако сегодня требуется не только подтверждение клинической эффективности и безопасности той или иной медицинской технологии, но и подтверждение экономической целесообразности применения нового метода лечения, чему и посвящён данный анализ.

Цель исследования

Оценить «влияние на бюджет» и спасённые годы жизни при добавлении препарата Халавен® (эрибулин) в формулярные списки для лечения метастатического РМЖ.

Задачи исследования

1. Определить современные подходы к лечению пациентов с РМЖ.
2. Провести информационный поиск результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ) об эффективности современных методов лечения РМЖ.
3. На основании анализа результатов РКИ определить показатели клинической эффективности.
4. Оценить совокупную стоимость терапии препаратами сравнения.
5. Определить все связанные с применением сравниваемых медицинских технологий прямые медицинские затраты и провести их оценку.
6. Выявить влияние на бюджет в результате возможного переключения пациентов с одной схемы терапии на другую.

Методология исследования

Фармакоэкономический анализ был проведён согласно отраслевому стандарту «Клинико-экономические исследования», применяемому в РФ [8].

Был проведён поиск научных публикаций, посвящённых РКИ, по сетевым мета-анализам и систематическим обзорам применения химиотерапевтических препаратов у больных РМЖ. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевым словам были: «clinical trials», «economics», «pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «eribulin», «pharmacoeconomics», «metastatic breast cancer», «budget impact analysis».

Критерии включения. В анализ вошли публикации, в которых описывались РКИ, изучавшие эффективность и безопасность применения химиотерапевтических препаратов у больных РМЖ.

Критерии исключения. В анализ не вошли исследования, целью которых была только сравнительная экономическая оценка методов терапии РМЖ.

Целевой популяцией являются российские пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом «метастатический рак молочной железы».

Количество анализируемых пациентов: в модель были включены все больные РМЖ, состоящие на учёте, а также вновь выявленные пациенты в 2014 г., по данным государственной статистики.

Перспектива анализа. Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции российской системы здравоохранения в рамках системы обязательного медицинского страхования (ОМС), т.е. плательщика на федеральном и региональном уровнях.

Целевая аудитория. Основной аудиторией являются онкологи, онкогинекологи, клинические фармакологи, специалисты по экономике здравоохранения, специалисты территориальных фондов обязательного медицинского страхования (ТФОМС), члены формулярных комитетов, лица, принимающие решения в здравоохранении на федеральном и региональном уровнях.

Временной горизонт. Анализ охватывает период равный 5 годам.

Препараты сравнения. В рамках данного фармакоэкономического анализа препаратами сравнения являются:

- **химиотерапия** — таксаны: доцетаксел, паклитаксел;
- **химиотерапия:** капецитабин, гемцитабин, винорелбин;
- **другие:** эрибулин.

Источники эпидемиологических данных:

- демографические данные о предполагаемой численности населения РФ в 2015 г. были взяты из базы данных сайта statdata.ru [14];
- эпидемиология РМЖ была взята из статистических данных о состоянии онкологической помощи населению РФ в 2014 г. [11].

Данные о фармацевтическом рынке препаратов для лечения РМЖ были взяты из базы данных аналитической компании IMS Health Russia, 2015 г. [4].

Источники данных о сравнительной клинической эффективности: результаты РКИ, изучавшего эффективность и безопасность препаратов сравнения при мРМЖ — исследование EMBRACE [1], исследование 301 [3] и 305.

Критерии клинической эффективности:

- общая выживаемость (ОВ);
- выживаемость без прогрессии (ВБП).

Критерии безопасности:

- частота развития НЯ.

Источник данных о ценах на сравниваемые препараты: в качестве цен на препараты сравнения рассматривались предельные отпускные цены на основе данных ГРЛС, 2015 г. (с учётом НДС — 10%) [5].

Обзор клинико-экономической модели. Предполагается, что взрослые пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом «метастатический рак молочной железы» начинают 2-ю линию химиотерапии одним из изучаемых препаратов сравнения. В ходе курса терапии для каждого препарата регистрируется набор параметров клинической эффективности и безопасности. Параметры моделируемых альтернативных групп учитывают особенности и долгосрочные тенденции состояния здоровья больных мРМЖ в РФ.

Модель оценивает экономическую эффективность препаратов сравнения и основана на результатах РКИ. Модель представляет собой анализ «влияния на бюджет» конкретного препарата, предоставляя долгосрочные (5 лет) экономические оценки и влияние на здоровье пациентов с мРМЖ (рисунок).

Результаты

Демография и эпидемиология. Общая численность населения РФ на 1 января 2016 г. составляла 146 519 759 чел. (прирост населения РФ за 2015 г. составил 0,17%) [14].

Частота распространённости РМЖ в Российской Федерации (РФ) неуклонно растёт. Так, в 1980 г., например, этот показатель составлял порядка 22,6;

в 1996 г. — 34,8; в 2003 г. — уже 276,8; в 2012 г. — 380,5; в 2013 г. — 392,5 и в 2014 г. — 411,1 случая РМЖ на 100 тыс. женского населения [11]. Такая динамика объяснима, прежде всего, новым качественным уровнем диагностического ресурса онкологической помощи населению.

Доля больных РМЖ, состоявших на учёте в онкологических учреждениях 5 лет и более с момента установления диагноза от числа состоявших на учёте на конец отчётного года, составляла 59,5% (356 603 чел.). Индекс накопления контингента — 9,8. Удельный вес больных с РМЖ, подтверждённым морфологически, от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом — 96,6%. Число больных с впервые в жизни установленным диагнозом РМЖ — **64 964 чел.** Удельный вес больных с РМЖ, выявленных активно, от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом — 33,2%. Удельный вес больных с РМЖ от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом I стадии — 23,6% (15 331 чел.), II стадии — 44,5% (28 909 чел.), III стадии — 22,5% (**14 617 чел.**), IV стадии — 8,4% (**5 454 чел.**). Летальность больных в течение года (из числа больных, впервые взятых на учёт в предыдущем году) составляла 7,3%, а общая летальность — 3,5% [11].

Большинство больных РМЖ умирают от отдалённых метастазов. В РФ на долю III и IV стадий, т.е. с запущенным РМЖ приходится **30,9%** случаев [11].

Известно, что HER2 статус — это важнейший диагностический критерий, определяющий степень агрессивности РМЖ и позволяющий оценить прогностиче-



Рис. Модель анализа «влияния на бюджет»

скую картину развития заболевания. Именно поэтому определение данного параметра имеет принципиально важное значение, в первую очередь, при выборе тактики лечения пациентов. Согласно результатам эпидемиологической программы скрининга HER2 статуса у пациентов с диагнозом РМЖ в 2014 г. в 8 федеральных округах РФ, доля HER2-положительного РМЖ среди зарегистрированных инцидентов составила 16,7%, HER2-отрицательного РМЖ — 83,3% [9].

В табл. 1 показаны исходные демографические и эпидемиологические данные, которые были учтены в ходе анализа «влияния на бюджет».

Таблица 1

Исходные демографические и эпидемиологические данные

Показатели	Значения
<i>Демография</i>	
Численность населения РФ на 1 января 2015 г., чел. *	146 267 288
Прирост населения с 2014 по 2015 гг., %	0,17
<i>Эпидемиология</i>	
Распространённость РМЖ в РФ в 2014 г.	
<i>на 100 тыс. населения</i>	411,1
<i>абс. число, чел.</i>	599 430
Число больных с впервые в жизни установленным диагнозом РМЖ, чел. [11]	64 964
Распространённость РМЖ (общее количество пациентов), чел.	664 394
Распространённость метастатического РМЖ (30,9%), чел.	205 298
Удельный вес больных с РМЖ от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом, %	
I стадии	23,6 (15 331 чел.)
II стадии	44,5 (28 909 чел.)
III стадии	22,5% (14 617 чел.)
IV стадии	8,4% (5 454 чел.)

Примечание: * — включая Крымский федеральный округ.

Распределение пациентов по линиям терапии. Также был проведён экспертный опрос 15 онкологов на предмет назначения лекарственной терапии в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й линии терапии у больных мРМЖ. Согласно результатам этого опроса, в 1-й линии назначение препаратов происходит у 85% больных, во 2-й линии — у 80%, в 3-й линии — у 60%. Из общего числа пациентов, получающих лекарственную терапию при мРМЖ (100%), пациенты делятся внутри линий в следующем соотношении: в 1-й линии назначение препаратов происходит у 46,90% больных, во 2-й линии — у 30,29%, в 3-й линии — у 16,14%. Эти данные, с учётом поправок на частоту оказания соответствующей терапии в Российской практике [11], легли в

основу допущения в модели фармакоэкономического анализа «влияния на бюджет».

Препараты сравнения. Характеристики препаратов сравнения, учтённые в модели анализа «влияния на бюджет» представлены в табл. 2. Также был проанализирован вариант, при котором стоимость эрибулина увеличена на 25% по сравнению с текущей, что необходимо для того, чтобы удостовериться в робастности полученного результата.

Стоимость премедикации показана в табл. 3

Таким образом, применение эрибулина вместо обычно назначаемых препаратов позволяет увеличить продолжительность жизни пациента, позволяя сохранить в среднем 76 дней жизни (в моделируемой группе, получающей эрибулин, средняя общая выживаемость составила 460 дней, а в моделируемой группе сравнения 384 дня) (табл. 4, 5).

Стоимость оказания медицинской помощи в случае развития НЯ. Стоимость коррекции НЯ, возникающих на фоне применения препаратов для терапии мРМЖ складывалась из стоимости лекарственных средств, амбулаторных визитов и госпитализаций в связи с развитием НЯ. При расчёте стоимости коррекции НЯ в группах сравнения исходили из того, что случаи развития НЯ тяжёлой степени (≥3-й степени) «сопровождались» госпитализацией пациента. При отсутствии достоверных данных о порядке оказания медицинской помощи и длительности госпитализации при осложнениях химиотерапевтического лечения указана средняя длительность госпитализации по сходным клинико-статистическим группам (КСГ) [6]. Затраты на оказание медицинской помощи по каждому случаю тяжёлых НЯ, а также стоимость лечения НЯ с учётом частоты развития показана в табл. 6.

Анализ влияния на бюджет. Анализ влияния терапии эрибулином на бюджет рассчитывался с учётом длительности лечения, возможности возникновения и лечения возникших нежелательных явлений. В этом случае выгода от лечения эрибулином на каждого пациента составляет за 5 лет 462 858 руб. или 5,59% влияния на бюджет, что говорит о фармакоэкономической целесообразности применения эрибулина в условиях исследованной модели (табл. 7).

Анализ чувствительности

Для того, чтобы проверить качество полученных результатов был произведён анализ чувствительности, направленный на оценку устойчивости результатов модели к изменению рыночной ситуации.

Однофакторный анализ чувствительности проводился путём увеличения цены на эрибулин на 5% с пересчётом всех результатов модели, вплоть до достижения отметки в 25% (табл. 8).

Положительное влияние терапии эрибулином на бюджет сохранилось даже в случае повышения его

Таблица 2

Характеристика препаратов сравнения для терапии мРМЖ

Показатели	Доцетаксел	Паклитаксел	Капецитабин	Гемцитабин	Винорелбин	Эрибулин	Эрибулин +25%
Торговое наименование	Таксотер	Таксол	Кселода	Гемзар	Цитувин	Халавен	Халавен
Стоимость упаковки, руб. *	41 436	2 971	13 308	4 524	8 382	31 240	39 050
Способ введения	в/в	в/в	п/о	в/в	в/в	в/в	в/в
Количество активного вещества в упаковке, мг	80	83,5	6 000	1 000	50	1	1
Стоимость за мг/руб.	517,95	35,85	2,22	4,52	167,64	31 240	39 050
Доза, мг/м ²	100	175	2 500	1 000	30	1,23****	1,23****
Средняя общая доза (за 1 цикл), мг **	174,00	304,50	4 350,00	1 740,00	52,20	2,14	2,14
Количество доз за цикл	2	2	1	2	1	2	2
Длительность цикла (каждый n день)	21	21	21	28	28	21	21
Среднее количество циклов в год	5,52	6,81	6,50	5,04	6,10	5,73	5,73
Цена за цикл (расчёт за 1 мг), руб.	180 247	21 669	9 648	15 475	8 751	133 700	167 149
Доля продаж по показанию мРМЖ в 2014 г. (РФ), % ***							
1-я линия	15	12	—	—	—	—	—
2-я линия	20	16	5	—	—	—	—
3-я линия	—	—	30	50	21	—	—

Примечания: * — цена за упаковку с НДС + 10% [5]; ** — средняя площадь взрослого человека = 1,74 м²; *** — данные аналитической компании IMS Health (предоставлено компанией ООО «Эйсай»); **** — 1,23 мг/м² — доза эрибулина, зарегистрированная в ЕС; 1,4 мг/м² — доза эрибулина мезилата, зарегистрированная в РФ, что соответствует 1,23 мг/м² в ЕС.

Таблица 3

Стоимость премедикации

Препараты	Доцетаксел	Паклитаксел	Капецитабин	Гемцитабин	Винорелбин	Эрибулин
Раз за цикл	2	2	1	2	1	2
Среднее количество циклов в год	5,52	6,81	6,50	5,04	6,10	5,73
Дексаметазон	7,25 руб.					
Фамотидин	0,75 руб.					
Дифенгидрамин	2,23 руб.					
Итого, руб.:	20,46	20,46	10,23	20,46	10,23	20,46

Таблица 4

Оценка исходов

Сценарий	ВВП, дни	ОВ, дни
Эрибулин	119	460
Обычно назначаемые препараты	100	384

Таблица 5

Оценка исходов (годы)

Годы	Количество больных, получающих терапию эрибулином	Годы, добавленные к ВВП	Годы, добавленные к ОВ
1 год	2 118	105,91	441,29
2 год	3 556	177,79	740,81
3 год	4 419	220,95	920,62
4 год	5 282	264,12	1100,50
5 год	6 146	307,31	1280,44

Таблица 6

Стоимость терапии нежелательных явлений тяжёлой степени (≥ 3 степени) у больных, получавших эрибулин

Нежелательное явление	Частота развития НЯ в мес., % *	Стоимость лечения по КСГ, руб.	Стоимость лечения в мес., руб.	Источники (примечания)
Нейтропения	11,47	23 665,50	2 715	[6]
Фебрильная нейтропения	1,19	23 665,50	282	[6]
Анемия	0,53	28 316,40	151	[6]
Лейкопения	4,39	нет	—	
Тошнота / рвота	0,29	25 704,00	76	[6]
Астения / слабость	2,04	Нет	—	
Периферическая нейропатия	1,99	44 175,98	880	[МГФОМС, 2015 г.]
Одышка	0,83	Нет	—	Зависит от причины развития
Мукозит	0,29	8,30	0	Хлоргексидин
Итого в мес., руб.:			4 104	
Время на эрибулине в год, мес.			3,9 *	
Итого в год, руб.:			16 016	

Примечание: КСГ — клинико-статистическая группа; * — данные исследования EMBRACE [1].

Таблица 7

Влияние на бюджет эрибулина (на 1 пациента)

Годы	Разница, руб.	% влияния на бюджет
1 год	-45 556р.	-2,75%
2 год	-76 475р.	-4,62%
3 год	-95 038р.	-5,74%
4 год	-113 607р.	-6,86%
5 год	-132 183р.	-7,98%
Итого за 5 лет	-462 858р.	-5,59%

Таблица 8

Влияние на бюджет эрибулина в случае повышения его стоимости на 25% (на 1 пациента)

Годы	Разница, руб.	% влияния на бюджет
1 год	-31 629р.	-1,90%
2 год	-53 095р.	-3,18%
3 год	-65 984р.	-3,96%
4 год	-78 876р.	-4,73%
5 год	-91 773р.	-5,50%
Итого за 5 лет	-321 356р.	-3,85%

стоимости на 25%. В этом случае выгода от его применения в течение 5 лет составила 321 356 руб. на каждого пациента или 3,85% экономии бюджетных средств, что демонстрирует достаточно высокую устойчивость полученных результатов.

Таким образом, анализ чувствительности показал, что даже в случае повышения цены препарата на 25% экономия бюджета будет существенной.

Основные выводы

1. Препарат эрибулин является высокоэффективным цитостатиком для лечения метастатического рака молочной железы, при назначении после антрациклинов и таксанов, начиная со 2-й линии химиотерапии. Назначение эрибулина связано с сохранением, в среднем, дополнительных 76 дней жизни.
2. Учитывая распространённость РМЖ, в соответствии с зарегистрированным показанием препарат эрибулин может быть рекомендован 28 741 пациенту, с ежегодным приростом количества больных на 0,017%.
3. Препарат эрибулин является более клинико-экономически эффективным для применения в сравнении с другими препаратами (доцетаксел, паклитаксел, капецитабин, гемцитабин, винорельбин).
4. Применение препарата эрибулин позволяет экономить бюджету 462 858 руб. или 5,59% с каждого пациента.
5. Анализ чувствительности подтвердил высокую устойчивость результатов: так повышение стоимости препарата на 25% приводит к экономии бюджета 321 356 руб. или 3,85% с каждого пациента.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений:

- В качестве источников данных использовались преимущественно данные зарубежных РКИ, что может оказать влияние на соответствие результатов Российским условиям, ввиду различий в клинической практике.
- Модель предполагает единообразие порядка оказания онкологической помощи населению

в Российской Федерации и не учитывает специфику региональных программ и порядка предоставления квот на высокотехнологичную медицинскую помощь.

Конфликт интересов

Данное фармакоэкономическое исследование было профинансировано фармацевтической компанией ООО «Эйсай», однако это не оказало влияния на полученные результаты.

Литература

1. Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D. et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. // *The Lancet*. 2011; 377: 914—923.
2. Hortobagyi G.N., Singletary S.E., Buchholz T.A. Locally advanced breast cancer. In: *Advanced therapy of breast disease*. Sec. ed. 2004 BC Decker Inc Hamilton. London. 498—508.
3. Kaufman P., Awada A., Twelves C. et al. A Phase III, open-label, randomised, multicenter study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. Presented at 2012 CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium.
4. Аналитическая информация, IMS Россия, 2015 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ims.ru/>.
5. Государственный реестр предельных отпускных цен, 2015 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
6. Информационный портал Фонда ОМС Санкт-Петербурга http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338 [Дата обращения к ресурсу 10 декабря 2015 г.].
7. Клинические рекомендации. Онкология / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. — 2-е изд., испр. И доп. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009; 928.
8. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ост 91500.14.0001-2002 [Электронный ресурс]. http://www.healtheconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104.
9. Поддубная И.В., Франк Г.А., Ягудина Р.И., Королева Н.И., Завалишина Л.Э. Эпидемиологическая программа скрининга HER2-статуса у больных раком молочной железы: результаты 2014 года. *Современная онкология*. 2015; 17 (3): 53—60. http://www.con-med.ru/magazines/contemporary/contemporary-03-2015/epidemiologicheskaya_programma_skrininga_her2_statusa_u_bolnykh_rakom_molochnoy_zhelezy_rezultaty_20/.
10. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / Под редакцией: В.М.Моисеенко. М. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2015. — 456 с. <http://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/>.
11. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. / Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014; 235. <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2014.pdf>.
12. Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен®: РУ ЛП 001782 от 24.07.2012, с изменениями от 17.11.2015.
13. Стенина М.Б., Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Копн М.В., Королева И.А., Малыгин С.Е. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. // *Злокачественные опухоли*. 2015; 4: спецвыпуск: 99—115. <http://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/>.
14. Сайт о странах, городах, статистике населения и пр. <http://www.statdata.ru/russia>.
15. Kaufman P, Cortes J, Awada A et al. A phase III, open-label, randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: subgroup analyses. *American Society of Clinical Oncology* 2013: Poster 1049.