

Экономическая эффективность применения гефитиниба в качестве терапии 1-й линии у пациентов с распространённым немелкоклеточным раком лёгкого при наличии мутации в гене EGFR

Белоусов Д. Ю.¹, Афанасьева Е. В.¹, Бекетов А. С.¹, Белоусов Ю. Б.²

¹ — Центр фармакоэкономических исследований, Москва

² — Кафедра клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова, Москва

Введение

Исследование по изучению применения препарата Иресса в сравнении с комбинацией карбоплатина и паклитаксела в качестве терапии 1-й линии (Паназиатское исследование препарата Иресса [IPASS]) представляло собой многоцентровое рандомизированное открытое исследование III фазы с параллельными группами сравнения по применению гефитиниба (Ирессы) и комбинации карбоплатина и паклитаксела для терапии 1-й линии у пациентов с распространённым немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ) — гистологический вариант аденокарциномы. Основной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП). Дополнительными конечными точками были общая выживаемость (ОВ), объективный ответ опухоли, нежелательные явления (НЯ) и другие показатели. В качестве поисковой цели было определено изучение эффективности терапии в зависимости от наличия биомаркеров опухоли (в том числе мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста, EGFR) на момент начала исследования.

Обзор данных исследования IPASS приведён по материалам работы *Мок и соавт.* (2009 г.) [1], основной публикации по данному исследованию.

Пациенты были рандомизированы для получения гефитиниба (в дозе 250 мг/сут внутрь) или паклитаксела (в дозе 200 мг/м²) с последующим введением карбоплатина (в дозе, соответствующей площади

под фармакокинетической кривой (AUC), равной 5–6 мг/мл/мин). Препараты вводили циклами (один раз в три недели), максимальная продолжительность терапии составляла 6 циклов. Терапию проводили до начала прогрессирования заболевания, развития неприемлемых токсических эффектов, принятия пациентом или врачом решения о прекращении лечения, появления серьёзных отклонений от протокола исследования или до завершения шести курсов химиотерапии. После начала прогрессирования опухоли пациентам, получавшим гефитиниб, предлагали изменить терапию и начать лечение карбоплатином и паклитакселом. Если пациент отказывался или его состояние не позволяло применять эту комбинацию, он мог получать лечение другими одобренными методами по выбору врача. В группе карбоплатина и паклитаксела в дальнейшем проводилась терапия ингибиторами тирозинкиназы или другими препаратами по решению врача (после начала прогрессирования заболевания).

Для анализа основной конечной точки (выживаемости без прогрессирования) использовалась модель пропорциональных рисков Кокса в популяции пациентов, в отношении которых было намерение применить вмешательство (ITT-популяция — Intention-to-Treat, все включённые пациенты — статистический анализ данных всех пациентов, независимо от выполнения пациентами требований протокола исследования). В качестве ковариат в этой модели использовалась оценка

общего состояния, информация о курении (некурявшие пациенты и пациенты, ранее курившие табак в небольшом количестве) и пол. Данный анализ проводился с целью проверки гипотезы о том, что гефитиниб не уступает по эффективности комбинации карбоплатина и паклитаксела.

Анализ данных об ОВ проводился по тем же методикам, что и анализ ВБП. В период с марта 2006 г. по октябрь 2007 г. в 87 исследовательских центрах было рандомизированно 1217 пациентов. Пациенты получали гефитиниб в среднем в течение 6,4 месяца (от 0,1 до 22,8 месяца; медиана 5,6), а комбинацию карбоплатина и паклитаксела — в течение в среднем 3,4 месяца (от 0,7 до 5,8 месяца; медиана 4,1). В группе карбоплатина и паклитаксела медиана количества циклов терапии составила 6 циклов.

Медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,7 месяца в группе гефитиниба и 5,8 месяца в группе карбоплатина и паклитаксела [1]. 12-месячная выживаемость без прогрессирования составляла 24,9% при лечении гефитинибом и 6,7% при использовании карбоплатина-паклитаксела. Основная цель исследования была достигнута: полученные результаты показали, что гефитиниб не только не уступает по эффективности комбинации карбоплатина и паклитаксела, но превосходит её при оценке по показателю выживаемости без прогрессирования (отношение рисков прогрессирования 0,74; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,65; 0,85, $p < 0,001$). В первые 6 месяцев терапии вероятность отсутствия прогрессирования была выше в группе карбоплатина и паклитаксела, а в последующие 16 месяцев — в группе гефитиниба.

Согласие на исследование биомаркёров было предоставлено 1038 пациентами (85,3%), и у 683 из них были получены образцы биоматериала (56,1%). Исследование на наличие мутации в гене EGFR можно было провести на образцах, полученных у 437 пациентов (35,9%). По демографическим показателям группа пациентов, чьи образцы могли быть исследованы, не отличалась от общей популяции. Из 437 исследованных образцов мутация была выявлена в 261 (59,7%) образце.

При анализе ВБП было отмечено выраженное взаимодействие между проводимым лечением и наличием мутации в гене EGFR ($p < 0,001$). В подгруппе пациентов-носителей данной мутации ВБП у пациентов, получавших гефитиниб, была значительно выше, чем у пациентов, получавших карбоплатин и паклитаксел (отношение рисков (ОР) прогрессирования 0,48; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,36; 0,64, $p < 0,001$). В подгруппе пациентов, не имев-

ших этой мутации, ВБП в группе гефитиниба была значительно ниже, чем в группе карбоплатина и паклитаксела (ОР=2,85; 95% ДИ: 2,05; 3,98, $p < 0,001$). В подгруппе пациентов с неуточненным статусом по мутации в гене EGFR, ВБП была сопоставима с таковой в общей популяции исследования (ОР при применении гефитиниба по сравнению с применением карбоплатина и паклитаксела = 0,68; 95% ДИ: 0,58; 0,81, $p < 0,001$).

При оценке частоты объективного ответа в общей популяции было отмечено, что в группе гефитиниба этот показатель был значительно выше, чем в группе карбоплатина и паклитаксела (43,0% в сравнении с 32,2%; отношение шансов (ОШ) = 1,59; 95% ДИ: 1,25; 2,01, $p < 0,001$). В подгруппе пациентов-носителей мутации объективный ответ составлял 71,2% при применении гефитиниба и 47,3% при применении карбоплатина и паклитаксела ($p < 0,001$).

По результатам предварительного анализа ОВ (умерло 450 пациентов [37,0%]) в исследуемых группах сопоставима (ОР смерти при применении гефитиниба по сравнению с применением карбоплатина и паклитаксела 0,91; 95% ДИ: 0,76; 1,10). Медиана выживаемости составила 18,6 месяца в группе гефитиниба и 17,3 месяца в группе карбоплатина и паклитаксела.

После изучения результатов оценки ВБП исследователи провели анализ данных об ОВ с учётом сведений о наличии мутации, несмотря на небольшое количество случаев смерти (81 в подгруппе носителей мутации и 94 в группе пациентов, не имевших мутацию). ОР при применении гефитиниба составило 0,78 (95% ДИ: 0,5; 1,2) в подгруппе носителей мутации и 1,38 (95% ДИ: 0,92; 2,09) в подгруппе пациентов, не имевших мутацию.

Учитывая эти результаты нами была разработана экономически обоснованная модель терапии на основе данных исследования IPASS с учётом необходимости применения гефитиниба в 1 линии терапии только при подтверждении наличия мутации в гене EGFR.

Результаты, иллюстрирующие экономическую эффективность терапии, представленные в этой статье получены при использовании данных о стоимости препаратов сравнения и показателях качества жизни.

Моделирование прогрессирования и смертности

Сразу после начала прогрессирования заболевания пациенты, оставшиеся в живых, начнут

получать терапию 2-й линии. Наша модель отражает общую смертность без учёта возможных различий терапии 2-й линии. Считается, что, независимо от вида фактически назначенной терапии 2-й линии, ОВ будет такой же, как в исследовании IPASS. В большинстве случаев пациенты получают определённое количество циклов химиотерапии 2-й линии [6] (так же, как комбинацию карбоплатина и паклитаксела в качестве терапии 1-й линии в исследовании IPASS). Для того, чтобы оценить затраты на проведение терапии 2-й линии за определённый период (от начала прогрессирования на фоне терапии 1-й линии), выживаемость пациентов после прогрессирования (ВПП) рассчитывают в нескольких периодах:

- в периоды по числу циклов терапии 2-й линии (это число может быть различным);
- в последующий период (то есть до наступления смерти).

В исследовании IPASS нет данных о прогрессировании заболевания у пациентов, получавших терапию 2-й линии, но при разработке модели можно предположить, что в определённом проценте случаев после каждой линии терапии заболевание прогрессирует. Смертность пациентов, получавших терапию 2-й линии в исследовании IPASS, можно оценить по времени от начала прогрессирования до смерти среди пациентов, у которых прогрессирование устоявалось до наступления смерти.

ВВП на фоне терапии 2-й линии (продолжительность терапии 2-й линии) после первичного прогрессирования вычисляется в данной модели путём объединения продолжительности проведения терапии 2-й линии во всех группах пациентов, у которых заболевание прогрессировало после терапии 1-й линии. Этот показатель отличается от общей выживаемости после прогрессирования длительно поддерживающей терапии. Сюда также входит период с момента завершения терапии 2-й линии до начала прогрессирования заболевания после этого лечения.

Оценка времени после начала прогрессирования, в течение которого пациенты получают терапию 2-й линии, нецелесообразна в случаях, когда удельные затраты на каждый период терапии 2-й линии соответствуют затратам на оптимальную поддерживающую терапию, поскольку в этом случае переход с химиотерапии на поддерживающее лечение не отражается ни на выживаемости, ни скорости роста затрат. Более подробно это обсуждается далее в разделе, посвящённом детерминированному анализу чувствительности.

Нежелательные явления

В описываемой модели использованы следующие данные о частоте нежелательных явлений (НЯ), зарегистрированных в общей популяции исследования IPASS (табл. 1). Учитывая крайне малый размер популяции пациентов, у которых на момент начала исследования была выявлена мутация в гене EGFR, проводилась оценка данных всей популяции исследования, исходя из предположения о том, что риск развития НЯ не зависит от наличия этой мутации. Сделано допущение, что все НЯ возникают во время первого цикла лечения и разрешаются до начала второго цикла.

Таблица 1

Частота нежелательных явлений 3, 4 или 5 степени по шкале СТС* [1]

Нежелательные явления	Гефитиниб		Карбоплатин — Паклитаксел	
Всего	607		589	
Нейтропения	9	1,48%	184	31,24%
Лейкопения	3	0,49%	72	12,22%
Анемия	6	0,99%	39	6,62%
Тромбоцитемия	1	0,16%	15	2,55%
Угнетение функции костного мозга	1	0,16%	15	2,55%
Фебрильная нейтропения	1	0,16%	17	2,89%
Диарея	23	3,79%	8	1,36%
Рвота	1	0,16%	16	2,72%
Анорексия	9	1,48%	16	2,72%
Сыпь	19	3,13%	5	0,85%
Алоpecia	7	1,15%	186	31,58%
Нейротоксичность	2	0,33%	29	4,92%

Примечание. * — Степень токсичности по шкале Общепринятых Критериев Токсичности (СТС) определялась на основании Общепринятых Критериев Терминологии для Нежелательных Явлений Национального Онкологического Института США, версия 3,0. Явления включались, если они возникали, по меньшей мере, у 10% больных в каждой лечебной группе, как во время получения пациентами лечения, так и во время наблюдения, и если была, по меньшей мере, 5% разница между группами

Временной интервал

Модель охватывает временной интервал в 5 лет.

Дисконтирование

Дисконтирование исходов и затрат проводится по ставке в 3,5% [14].

Объективный ответ

Среди пациентов с мутацией в гене EGFR, получавших карбоплатин и паклитаксел в исследовании IPASS, объективный ответ был достигнут в 47,3% случаев. При применении гефитиниба этот показатель был выше (71,2%) при ОШ = 2,758 (95% ДИ: 2,246; 3,269).

В исследовании качества жизни больных раком лёгкого, опубликованном *Nafees и соавт.* [3], преимущество достижения объективного ответа относительно стабилизации заболевания оценивалось коэффициентом 0,0193. Это применимо к ситуации, в которой доля пациентов, у которых достигнут объективный ответ, постоянна в течение всего периода ВБП. Поправки на прогрессирование и общую выживаемость для учёта частоты объективного ответа не вносились, поскольку оба показателя входят в модель для общей когорты, так что влияние достижения объективного ответа учитывается в уравнениях риска.

Качество жизни пациентов

Показатели полезности в основном получены из работы *Nafees и соавт.* [3]. Изначально коэффициент полезности составляет около 0,65, а после начала прогрессирования снижается до 0,47 (табл. 2). При достижении объективного ответа коэффициент полезности номинально возрастает, а при назначении химиопрепаратов для приёма внутрь и внутривенного введения — снижается (при внутривенном введении снижение несколько больше, чем при приёме внутрь). Эти данные основаны на оценках *Taberner и соавт.* [4]. НЯ обуславливают временное снижение коэффициента полезности, которое имеет место только во время первого цикла лечения в модели (табл. 4).

Данные об удельных затратах и соответствующие значения коэффициентов полезности на лечение приведены в табл. 2 и 3.

Цены на препараты сравнения были взяты их Реестра предельных отпускных цен производителей в списке ЖНВЛП от 28.01.2012 г. [5].

Затраты на препараты сравнения

Каждая схема в данной модели лечения назначается на определённое количество циклов. Пациенты продолжают получать лечение до начала прогрессирования заболевания, и до достижения этого затраты возрастают. В данном анализе для комбинации карбоплатина и паклитаксела предусмотрено макси-

мум 6 циклов, а терапия гефитинибом продолжается до начала прогрессирования заболевания.

В модели после начала прогрессирования пациенты получали препараты 2-й линии циклами, не более определённого количества. Смертность после прогрессирования моделируется отдельно для того, чтобы оценить долю пациентов, выживших в течение периода применения терапии 2-й линии. Это нужно для того, чтобы в тех случаях, когда затраты на химиотерапию 2-й линии предположительно отличаются от затрат на паллиативную терапию, можно было моделировать соответствующие периоды и соотносить с ними соответствующие затраты.

Данные о стоимости препаратов и периодах, в течение которых их применяют в данном анализе, включают основной режим дозирования и рекомендуемое максимальное количество циклов лечения.

Наблюдение и введение препаратов

Для пациентов, получающих комбинацию карбоплатина и паклитаксела, суммируются затраты на наблюдение и введение препаратов в первый день и в дальнейшем через каждые 21 день (продолжительность одного цикла). Считается, что после завершения курса лечения наблюдение продолжается так же, как при приёме препаратов внутрь. Удельные затраты в анализе на наблюдение и введения препаратов рассчитывались на основании данных Прейскуранта клиник 1-го МГМУ им. И. М. Сеченова [7] с учётом стоимости транспортных услуг при комбинированной терапии, что составляет 120 руб. на один цикл лечения. При моделировании терапии 2-й линии затраты на наблюдение и введение препаратов не учитывались.

Паллиативная терапия

При проведении терапии 2-й линии сохраняется риск дальнейшего прогрессирования заболевания. При оценке качества жизни дополнительной корректировки модели на повторное прогрессирование не проводится, учитывается только влияние первичного прогрессирования. Однако в целях анализа затрат в модели предполагается, что величина риска прогрессирования при терапии 2-й линии не изменяется. После первичного прогрессирования затраты на лечение связаны с проведением терапии 2-й линии. После завершения химиотерапии 2-й линии или начала повторного прогрессирования затраты связаны с проведением паллиативной терапии. В нашем ана-

Таблица 2

Различные параметры модели

Показатели	Параметры	Значение	Примечания [источник]
Временной горизонт		87 курсов	Максимальный период времени терапии = 5 лет
Дисконтирование	исходы	0,035	Рекомендации, принятые в РФ [14]
	затраты	0,035	
Демографические показатели	пол	0,798	Исследование IPASS [1]
	общее состояние	0,946	
	курение	0,946	
Объективный ответ	карбоплатин — паклитаксел	0,473	Mok и соавт. [1]
	отношение шансов ГЕФ и карбоплатина — паклитаксел	2,758	
Полезность (без учёта НЯ — см. далее)	без прогрессирования	0,6532	Nafees и соавт. [3]
	после начала прогрессирования	0,4734	
	объективный ответ	0,0193	
	в/в введение	-0,0425	Taberrer и соавт. [4]
	приём внутрь	-0,0139	
Стоимость препаратов (на один цикл)	Паклитаксел (Таксол, Бристол-Майерс Сквибб С.р.Л., Италия), концентрат для приготовления раствора для инфузий 6 мг/мл, 16,7 мл	86,73 руб./мг x 364 мг/цикл = 31 569,72 руб.	Паклитаксел 200 мг/м ² (364 мг/цикл) каждые 21-й день*. Амбулаторно [5]
	Карбоплатин (Карбоплатин-Эбеве, Эбеве Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ, Австрия), концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл, 5 мл	4,06 руб./мг x 728 мг/цикл = 2 955,68 руб.	Карбоплатин 400 мг/м ² (AUC = 5–6 мг/мл/мин) (728 мг/цикл) каждые 21-й день*. Амбулаторно [5]
	Всего	34 525,40 руб.	21-дневный цикл
	Гефитиниб (Иресса™), АстраЗенека ЮК) 250 мг, № 30	10,56 руб./мг x 7500 мг/цикл = 79 200 руб.	7500 мг/цикл [5]
	Препараты 2-й линии	49 667,19 руб.	Доцетаксел (Таксотер) — 21-дневный цикл лечения в средней терапевтической дозе 75 мг/м ² [6]
Максимальное число циклов терапии в модели	Карбоплатин — Паклитаксел	6	Паклитаксел 200 мг/м ² и карбоплатин 400 мг/м ² каждые 21-й день. Амбулаторно
	Гефитиниб 250 мг/сут	87	Максимальный период времени терапии = 5 лет
Циклы терапии 2-й линии	Препараты 2-й линии	4,13	Доцетаксел [6]
Стоимость наблюдения (за один цикл)	Карбоплатин — Паклитаксел	4 520 руб.	Каждые 21 день: анализ крови, проведение в/в химиотерапии, приём онколога повторный, транспорт [6]
	Гефитиниб	1 100 руб.	Мониторинг каждые 4 недели: стандартные визиты к врачу, без учёта транспортных расходов, т.к. препарат хорошо переносится пациентами [6]
	Препараты 2-й линии	4 520 руб.	Доцетаксел — каждые 21 день: анализ крови, проведение в/в химиотерапии, приём онколога повторный, транспортные расходы [6]

Окончание табл. 2

Показатели	Параметры	Значение	Примечания [источник]
Стоимость паллиативной терапии		10 478 руб.	Допущение [6]
Доля обследованных пациентов с мутацией в гене EGFR		20%	Моисеенко В.М. (2010 г.) [12]
Стоимость исследования на наличие мутации в гене EGFR		2 000 руб.	[7]
Частота прогрессирования заболевания после химиотерапии 2-й линии		0	Допущение

Примечание. * — площадь поверхности тела пациента принята равной 1,82 м²

Таблица 3

Затраты в связи с развитием отдельных нежелательных явлений

Нежелательные явления	Стоимость, руб.	Примечания [источник]
Нейтропения	600 руб.	Клинический анализ крови, лейкоцитарная формула [7]
Лейкопения	600 руб.	То же, что для нейтропии [7]
Анемия	176 307,30 руб.	Эпрекс 40 тыс. МЕ 1 раз в неделю, 6 недель
Тромбоцитопения	3 400 руб.	Фондапаринукс (Арикстра) р-р д/и п/к 2.5мг шпр. 0.5мл № 5х2 Глаксо Вэлком Продакшен
Угнетение функции костного мозга	600 руб.	То же, что для нейтропии [7]
Фебрильная нейтропения без учёта стоимости Г-КСФ	102 297 руб.	Расчёт по рекомендациям [10]
Г-КСФ из расчёта на один случай фебрильной нейтропии	25 865 руб.	Грасальва (филграстим) 6 инъекций на курс [10]
Итого фебрильная нейтропения	128 162 руб.	
Диарея	13,18 руб.	Лоперамид таб. 2 мг № 20 (ЗАО «Биоком») [8]
Рвота	492,78 руб.	Ондансетрон (Зофран) 8 мг/сут раствор для в/в и в/м введения 2 мг/мл, 4 мл — ампулы № 5 [8]
	34,99 руб.	Дексаметазон р/р для инъекций 4 мг/мл, 1 мл № 5 (20 мг/сут) [8]
	527,77 руб.	
Анорексия	1 340 руб.	Мегестрола ацетат (Мегейс таб. 160 мг № 30 АВТ Сигма Фармасьютикалс Пти Лтд) 480 мг/сут [8]
Сыпь	290 руб.	Целестодерм-В с гарамидином («Schering-Plough») [8]
Алоpecia	1 500 руб.	Стоимость искусственного парика [9]
Нейротоксичность	0 руб.	Симптоматическое лечение [11]

Примечание. Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Таблица 4

Снижение коэффициента полезности лечения в связи с развитием нежелательных явлений

Нежелательные явления	Коэффициент	Стандартная ошибка	Примечания [источник]
Нейтропения	0,0897	0,015	Nafees и соавт. [3]
Анемия	0,0730	0,018	
Фебрильная нейтропения	0,0900	0,016	
Диарея	0,0468	0,016	
Рвота	0,0480	0,016	
Сыпь	0,0325	0,012	
Алоpecia	0,0450	0,015	
Лейкопения	0,0897	0,000	Предположительно как для нейтропии
Тромбоцитопения	0,0897	0,000	
Угнетение функции костного мозга	0,0897	0,000	
Анорексия	0,0897	0,000	
Нейротоксичность	0,0897	0,000	

лизе затраты на проведение терапии 2-й линии и паллиативной терапии рассматриваются как единый вид затрат. Затраты на каждый вид терапии включены в модель как отдельные параметры для того, чтобы обеспечить возможность применения допущений с меньшими ограничениями. Следует обратить внимание на то, что данные о затратах на лечение после прогрессирования приводятся в соответствии с предполагаемой продолжительностью проведения терапии 2-й линии и паллиативной терапии.

Исследование на наличие мутации в гене EGFR

В соответствии с утверждёнными показаниями для назначения gefitinib, анализ на основе данной модели рассчитан только на пациентов, у которых до начала лечения подтверждено наличие мутации в гене EGFR. Изначально нет данных о наличии мутации в популяции пациентов с распространённым немелкоклеточным раком лёгкого, поступающих для лечения. Скрининг на наличие мутации не проводится, а так как gefitinib в 1-й линии терапии необходимо назначать только пациентам с мутацией в гене EGFR, проведение соответствующего исследования сопряжено с дополнительными затратами. В модель включены затраты на проведение этого исследования. В представленном анализе данные об общей распространённости мутации в гене EGFR (20%) среди аденокарцином были получены в исследовании Моисеенко В. М. и соавт. (2010 г.) [12].

Затраты на проведение одного исследования указаны на основании Прейскуранта клиник 1-го МГМУ им. И. М. Сеченова [7].

Принцип экономического анализа

Модель рассчитана на 87 3-недельных циклов (5 лет наблюдения). Дисконтирование проводится по ставке 3,5% в год, принятой в РФ на данный момент для проведения фармакоэкономических анализов [14].

Коррекция по независимым переменным в уравнениях риска проводится по заранее предусмотренным в плане исследования IPASS характеристикам пола, информации о курении и общего состояния здоровья. Используемые в модели значения этих независимых переменных определены на основании данных популяции участников исследования IPASS с мутацией в гене EGFR, при этом для других средних величин в данном исследовании применялся анализ чувствительности.

Результаты

Приведённый ниже анализ основан на данных исследования IPASS [1].

В данном анализе рассматривается экономическая эффективность исследования на наличие мутации в гене EGFR и применения gefitinib у пациентов-носителей мутации по сравнению с применением комбинации карбоплатина и паклитаксела у всех пациентов. Так как все пациенты, не имеющие мутацию в гене EGFR, будут получать карбоплатин и паклитаксел, эта группа пациентов не включена в модель. Тем не менее, стоимость проведения исследования на наличие мутации этих пациентов отражена в анализе.

Следующие результаты основаны на детерминированных анализах. Следует обратить внимание, что анализы экономической эффективности дают более достоверные данные при использовании в них результатов вероятностного анализа [13].

Как показано в табл. 5, по уравнениям риска прогнозируют выживаемость без прогрессирования, выживаемость после прогрессирования и общую выживаемость для каждого варианта лечения.

При применении gefitinib выживаемость без прогрессирования на 0,267 года выше, чем при применении карбоплатина и паклитаксела, однако выживаемость после прогрессирования меньше на 0,024 года. Таким образом, при применении карбоплатина и паклитаксела большую часть жизни больных составляет период после начала прогрессирования. Gefitinib позволяет дополнительно сохранить 0,243 года качественной жизни (табл. 5). Это объясняет преимущество gefitinib при оценке по количеству добавленных лет качественной жизни (QALY), так как после начала прогрессирования качество жизни снижается (табл. 6).

Таблица 5

Моделирование выживаемости в течение 5 лет терапии (дисконтированные)

Выживаемость	Карбоплатин-Паклитаксел	Гефитиниб
Выживаемость без прогрессирования	0,558	0,825
Выживаемость после прогрессирования	1,238	1,214
Общая выживаемость	1,797	2,040
Δ добавленные годы жизни	—	0,243

Таблица 6

Показатели качества жизни (QALY)
сравниваемых стратегий

Показатели	Карбоплатин– Паклитаксел	Гефитиниб
Без прогрессии	0,365	0,539
Объективный ответ	0,005	0,011
Способ введения	-0,013	-0,011
После прогрессии	0,586	0,575
Неблагоприятные явления	-0,424	-0,045
QALY	0,519	1,068
Δ QALY	—	0,550

Совокупные затраты на терапию 1-й линии составляют **1 359 356 руб.** при применении гефитиниба по сравнению с 2 364 154 руб. при применении карбоплатина и паклитаксела. Остальную часть, примерно в равном соотношении, составляют затраты на препараты 2-й линии и паллиативную помощь, которые существенно не различаются (табл. 7).

тации в гене EGFR (EGFR m+) с HMPЛ в РФ в системе ОМС, мы основывались на статистических и эпидемиологических данных о количестве больных с впервые установленным диагнозом рак лёгкого на территории РФ в 2010 г.— 57 052 чел. [15]. Из данного количества пациентов, на основании статистических данных содержащихся в [15], были сделаны следующие предположения и допущения, что:

- неоперабельных пациентов — 55% или 31 379 чел.;
- диагноз верифицируется у 58,7%, т.е. у 18 419 чел. (при проведении гистологической верификации диагноза в 100% случаев);
- из них у 85% диагностируется HMPЛ, т.е. у 15 657 чел.;
- из них у 42% диагностируется неплоскоклеточный рак, т.е. у 6 576 чел.;
- из них у порядка 20% выявляется EGFR m+ [12], т.е. у 1 315 чел.

На предполагаемое количество пациентов с HMPЛ EGFR m+ (1315 чел.) мы наложили расчётную экономию прямых медицинских затрат (табл. 7) в системе ОМС здравоохранения РФ. В итоге нами

Таблица 7

Моделирование средних прямых медицинских затрат на терапию препаратами сравнения на 1 больного
в течение 5 лет терапии

Линия терапии	Затраты	Карбоплатина — Паклитаксел	Гефитиниб
1-я линия	Маркёр на EGFR	0 руб.	10 000 руб.
	Препараты	221 309 руб.	1 136 129 руб.
	Наблюдение	29 945 руб.	16 310 руб.
	Неблагоприятные явления	2 112 900 руб.	196 917 руб.
	ИТОГО 1-я линия	2 364 154 руб.	1 359 356 руб.
2-я линия	Препараты	173 231 руб.	174 145 руб.
	Наблюдение	15 765 руб.	15 848 руб.
	ИТОГО 2-я линия	188 996 руб.	189 993 руб.
Паллиативная помощь		188 987 руб.	184 430р.
ВСЕГО		2 710 109 руб.	1 733 779 руб.
РАЗНИЦА			- 976 330 руб.

Таблица 8

Результаты сравнительного анализа экономической
эффективности гефитиниба и комбинации
карбоплатина и паклитаксела

Показатели	Гефитиниб
Δ Затраты	- 976 330 руб.
Δ QALY	0,550
CER _{QALY}	- 1 775 145 руб.
Вывод	Экономия затрат

Следовательно, экономическая эффективность, выраженная в виде коэффициента отношения затрат и качества жизни (CER — cost-effectiveness ratio) гефитиниба превышает комбинацию карбоплатина и паклитаксела на 1 775 145 руб. на один QALY (табл. 8).

При анализе влияния на бюджет (BIA — Budget Impact Analysis) — экономических последствий при применении гефитиниба у пациентов-носителей му-

Таблица 9

Расчёт влияния на бюджет при лечении гефитинибом пациентов-носителей мутации в гене EGFR*

Годовой тренд	% назначения гефитиниба	Количество пролеченных больных	Экономия бюджета
2012 г.	10%	132	128 387 395 р.
2013 г.	20%	263	256 774 790 р.
2014 г.	30%	395	385 162 185 р.
2015 г.	40%	526	513 549 580 р.
2016 г.	50%	658	641 936 975 р.
2017 г.	60%	789	770 324 370 р.
2018 г.	70%	921	898 711 765 р.
2019 г.	80%	1052	1 027 099 160 р.
2020 г.	90%	1184	1 155 486 555 р.
За 9 лет			5 777 432 775 р.

Примечание. * — при проведении гистологической верификации диагноза в 100% случаев

была рассчитана экономия прямых медицинских затрат бюджета на популяцию больных в целом на 9-летнюю перспективу (табл. 9, рис. 1).

Так же мы оценили изменение одногодичной (условно взята цифра 357 дней по количеству 17-ти 21-дневных циклов терапии) общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования для группы больных с неплоскоклеточным раком — EGFR m+ (6 576 чел.— при условии 100% верификации диагноза) при применении в 1-й терапии гефитиниба и карбоплатина с паклитакселом. Разница в пользу гефитиниба в ОВ = 395 чел., в ВВП = 1 644 чел. (табл. 10).

Если предположить, что только у 20% пациентов с НМЛР выявляется EGFR m+ [12], т.е. у 1 315 чел., то мы получим следующие цифры (табл. 11).

Таким образом, разница в 79 человек в числе выживших к году наблюдения подтверждает увеличение общей выживаемости на 1,2%, а разница в 328 человек без прогрессирования на протяжении года — увеличение выживаемости без прогрессирования в общей популяции больных неплоскоклеточным НМРЛ на 5% при индивидуализированном подходе к выбору терапии.

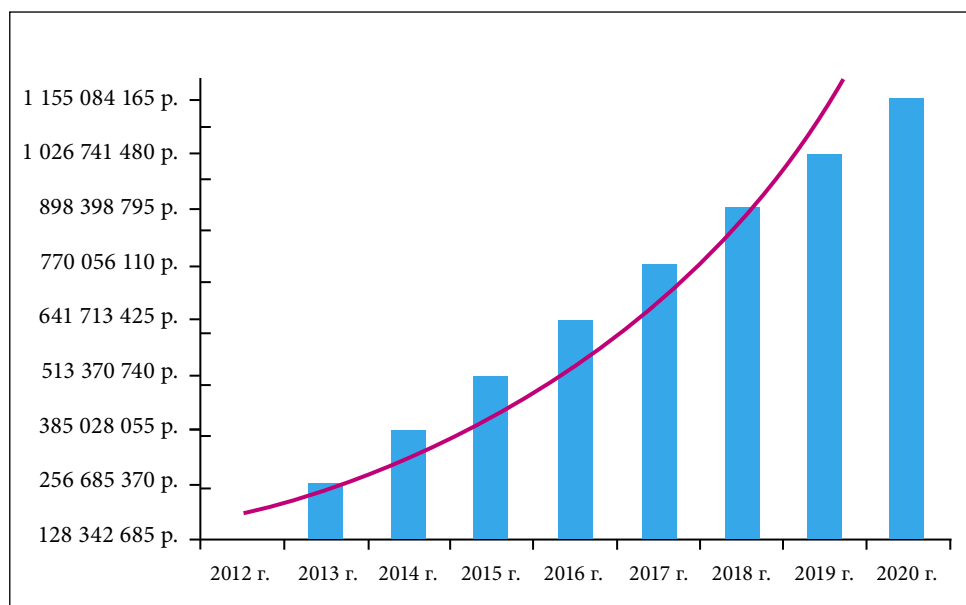


Рис. 1. Тренд экономии бюджета при применении гефитиниба

Основные выводы

- При терапии гефитинибом индекс QALY выше, чем у схемы карбоплатина и паклитаксела, вследствие меньшего количества нежелательных явлений и отсутствия внутривенных инъекций.
- Прямые медицинские затраты, связанные с применением схемы карбоплатина и паклитаксела, в связи с лечением нежелательных явлений, выше таковых при использовании гефитиниба.
- Была продемонстрирована целесообразность проведения теста на наличие мутации гена

Таблица 10

Изменение одногодичной общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования для больных с EGFRm+ (6 576 чел.) *

Показатели	Гефитиниб	Карбоплатина — Паклитаксел	Разница
<i>Общая выживаемость</i>			
Коэффициент	0,84	0,78	0,06
Человек	5 524	5 129	395
<i>Выживаемость без прогрессии</i>			
Коэффициент	0,36	0,11	0,25
Человек	2 367	723	1 644

Примечание. * — при проведении гистологической верификации диагноза в 100%. В РФ гефитиниб одобрен только для больных с EGFRm+

Таблица 11

Изменение одногодичной общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования для больных с EGFRm+ (1 315 чел.) *

Показатели	Гефитиниб	Карбоплатина — Паклитаксел	Разница
Общая выживаемость, чел.	1 105	1 026	79
Выживаемость без прогрессии, чел.	473	145	328

Примечание. * — при проведении гистологической верификации диагноза в 20% . В РФ гефитиниб одобрен только для больных с EGFRm+

EGFR с последующим назначением EGFR+ пациентам гефитиниба в 1-й линии терапии, как с точки зрения оптимизации расходования бюджетных средств в системе здравоохранения, так и с точки зрения повышения эффективности проводимой терапии.

- При применении персонализированного подхода к выбору терапии больных местораспространенным и метастатическим неплоскоклеточным НМРЛ, с учетом их мутационного статуса, применение гефитиниба в 1-ой линии у больных с наличием мутации гена EGFR позволит увеличить показатели общей выживаемости в этой группе больных на 1,2%, а выживаемости без прогрессирования на 5%.
- Анализ эффективности затрат подтвердил экономию бюджета при применении гефитиниба по сравнению со схемой карбоплатина

и паклитаксела с точки зрения экономики здравоохранения.

- Даже при назначении 10% вновь диагностируемых пациентов с EGFR+ терапию гефитинибом только за первый год будет достигнута экономия бюджетных средств в системе здравоохранения в размере 128 млн. руб. Экономия возрастает с увеличением доли пациентов получающих гефитиниб в 1-й линии терапии.

Заключение

Применение гефитиниба (Иресса™) снижает прямые медицинские затраты на лечение больных в 1-й линии терапии у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком лёгкого при наличии мутации в гене EGFR, при этом увеличивает качество жизни пациентов.

Литература

1. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S., Yang C.H., et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. New England Journal of Medicine. 2009 Sep 3;361 (10):947–57.
2. Collett D. Modelling Binary Data in Medical Research, Second Edition. Chapman & Hall/CRC, 2002.
3. Nafees B., Stafford M., Gavriel S., Bhalia S., Watkins J. Health State Utilities for Non- Small Cell Lung Cancer. Health and Quality of Life Outcomes 2008; 6:84.
4. Taberner M. Utilities associated with non-small cell lung cancer (NSCLC): a community study. International Society for Pharmacoeconomics & Outcomes Research 9th European Congress; 2006.

5. Реестр предельных отпускных цен производителей в списке ЖНВЛП от 28.01.2012 г. <http://www.minzdravsoc.ru/medicine>.
6. Белоусов Д.Ю., Поддубная И. В., Афанасьева Е. В., Белоусов Ю. Б. Gefитиниб для лечения немелкоклеточного рака лёгкого: анализ экономической эффективности во второй линии терапии. // Качественная клиническая практика, № 1, 2012 г., стр. 21–32.
7. Прейскурант на оказание медицинских услуг клиник 1-го МГМУ им. И. М. Сеченова за 2012 г. <http://mma.ru/service>.
8. Розничные цены в аптеках г. Москвы, 2012 г. <http://www.medlux.ru>.
9. Стоимость искусственного парика. <http://wigstyle.ru/docs/price/index.php>.
10. Серпик В.Г., Куликов А. Ю., Ягудина Р.И. Фармакоэкономическое исследование первичной профилактики фебрильной нейтропении у пациентов с онкологическими заболеваниями лекарственным средством Пэгфилгратим (Неуластим). // Фармакоэкономика. Том 4, № 4, 2011 г., стр. 17–27
11. Шакирова И. Н. Нейротоксичность современных цитостатиков. Материалы VI Российской онкологической конференции. <http://www.rosoncweb.ru/library/congress/ru/06/18.php>.
12. Моисеенко В.М., Проценко С. А., Семенов И. И., Моисеенко Ф. В., Левченко Е. В., Мацко Д. Е., Иванцов А. О., Иевлева А. Г., Митюшкина Н. В., Того А. В., Имянитов Е. Н. Применение Ирессы (гефитиниба) в качестве терапии первой линии для лечения неоперабельных аденокарцином лёгкого, содержащих мутацию в гене EGFR // Современная онкология, № 1, Том 12, 2010 г., стр. 60–65.
13. Briggs A., Sculpher M., Claxton K. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford University Press, 2006.
14. Ягудина Р.И., Куликов А. Ю., Серпик В. Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // Фармакоэкономика. 2009; №4: с.10–13.
15. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. Под ред. В. И. Чиссова, В. В. Старинского, Г. В. Петровой — М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий», 2011.— 188 с.