

Сравнительный фармакоэкономический анализ применения анастрозола, летрозолола и экземестана при адъювантной терапии рака молочной железы

Белоусов Д. Ю.¹, Афанасьева Е. В.¹, Зырянов С. К.²

¹ — Центр фармакоэкономических исследований, Москва, www.HealthEconomics.ru

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

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место среди злокачественных новообразований у женщин и является одной из главных причин смертности женского населения во всём мире. Заболеваемость РМЖ увеличивается с возрастом. Как правило, опухоли возникают после 35–40 лет, пик заболеваемости регистрируют у женщин в возрасте 60–65 лет [14].

В России в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями РМЖ занимает 1 место (18,1%). Распространённость РМЖ в 2011 г. на 100 000 населения — 369,5 человек. В 2011 г. выявлено 57 379 больных РМЖ женщин, из них 55 184 поставлено на учёт. Удельный вес больных с диагнозом, подтверждённым морфологически, от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом РМЖ — 96,6%. Удельный вес больных с опухолевым процессом I стадии от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом РМЖ — 18,5%, II стадии — 46,5%, III стадии — 24,8%, IV стадии — 9,1% [19].

Радикальное лечение РМЖ получило 36 469 женщин [19], в том числе:

- с использованием только хирургического метода — 29,7% случаев,
- только лучевого — 0,4%,
- только лекарственного — 0,0%,
- комбинированного и/или комплексного (кроме химиолучевого) — 69,5%,
- химиолучевого — 0,5% случаев.

Пятилетняя выживаемость в 2011 г. составила 57,6%. Индекс накопления контингентов больных

с РМЖ — 9,5. Одногодичная летальность с момента установления РМЖ — 8,7% [19].

Как уже было сказано выше, среди женщин с впервые выявленным РМЖ в 65% случаев диагностируют I–II стадии заболевания [19]. Преобладающее большинство этих больных после завершения хирургического этапа лечения нуждается в проведении адъювантной лекарственной терапии. Одними из основных критериев выбора метода лекарственной терапии (использование цитостатиков, средств гормонотерапии) служит наличие или отсутствие экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и Her2-new в ткани опухоли, а также состояние менструальной функции у женщины. Перечисленные факторы являются не только прогностическими, но и предсказательными в отношении чувствительности опухолевых клеток к тому или иному виду лечения и, в частности, гормонотерапии.

До настоящего времени ингибиторы/инактиваторы ароматазы III поколения служат краеугольным камнем гормонотерапии метастатического рака молочной железы, а сегодня всё шире используются для проведения адъювантной терапии у больных операбельным раком молочной железы в менопаузе. Последнее стало возможным после анализа результатов трёх крупных рандомизированных исследований, показавших, что использование ингибиторов/инактиваторов ароматазы III поколения: анастрозола, летрозолола, экземестана в монорежиме или последовательно, после завершения 2–5 лет терапии тамоксифеном увеличивает длительность безрецидивного периода в сравнении с использованием тамоксифена [1, 2, 10–12].

Полученные данные кардинально изменили подходы к адъювантной гормонотерапии больных РМЖ в менопаузе.

Современные принципы адъювантной гормонотерапии больных РМЖ были сформулированы на совещании экспертов, состоявшемся в марте 2007 года в St. Gallen. А именно:

- адъювантная терапия тамоксифеном в течение 5 лет в настоящее время не является «золотым стандартом»;
- альтернатива тамоксифену — использование ингибиторов/инактиваторов ароматазы;
- оптимальная длительность адъювантной терапии составляет 5–10 лет;
- назначение цитостатиков и гормонотерапии должно осуществляться последовательно [4].

Изменение ранее существовавшей клинической практики проведения адъювантной терапии у больных РМЖ в менопаузе вызвало целый ряд вопросов у клиницистов:

- Какому из препаратов отдать предпочтение?
- В каком режиме рекомендовать проведение адъювантной терапии:
 - монотерапия ингибиторами/инактиваторами ароматазы?
 - последовательное назначение ингибиторов/инактиваторов ароматазы после завершения 2–3 лет терапии тамоксифеном?
 - или же назначение ингибиторов/инактиваторов ароматазы последовательно после завершения 5 лет терапии тамоксифеном?
- Отличаются ли различные ингибиторы/инактиваторы ароматазы по показателям эффективности и безопасности? Имеется ли между ними сходство и различие?

Если обратиться к результатам ранее завершённых клинических исследований, нестероидные ингибиторы ароматазы III поколения (анастрозол и летрозол) и стероидный инактиватор (экземестан) снижают уровень эстрогенов в сыворотке крови более чем на 98%. Поэтому мы предположили, что любой из препаратов равно эффективен в режиме адъювантной терапии при гормоночувствительном РМЖ, любой режим терапии (моно или последовательно) в равной мере снижает абсолютный риск рецидива и риск смерти, и нет различий в побочных эффектах между лекарственными препаратами.

Очевидно, что для окончательного суждения о преимуществах или недостатках того или иного препарата и режиме его назначения, эффективности и безопасности терапии, сходстве и различиях между ингибиторами/инактиваторами ароматазы необхо-

димы дальнейшие исследования. В современных условиях одним из основных критериев выбора схемы лечения, наряду с клинической эффективностью, переносимостью и безопасностью, является анализ эффективности затрат (cost effectiveness analysis / CEA). Любое различие по показателю «затраты-эффективность» (cost effectiveness ratio / CER) может оказаться существенным аргументом в пользу выбора того или иного лекарственного препарата и режима его назначения, поскольку даже при условиях схожей противоопухолевой эффективности ингибиторов/инактиваторов ароматазы различные режимы терапии могут отличаться между собой по показателю CER.

В настоящее время в Российской Федерации требуется проведение оценки клинической и экономической эффективности медицинских технологий (ОМТ). Это является результатом осознания того, что решения, связанные с распределением ресурсов в стране с бюджетной системой финансирования здравоохранения, должны быть подкреплены информацией о стоимости лечения и об относительной эффективности медицинского вмешательства.

В данной статье отражены результаты анализа эффективности затрат, сравнивающего альтернативные схемы гормональной терапии рака молочной железы ингибиторами/инактиваторами ароматазы.

Цель исследования

Целью данной работы была сравнительная фармакоэкономическая оценка терапии анастрозолом, летрозолом и экземестаном пациенток с I–II стадиями РМЖ в условиях российской системы здравоохранения.

Задачи исследования

1. Разработка методологии фармакоэкономического исследования.
2. Анализ литературных источников.
3. Разработка Марковской модели для оценки исходов лечения.
4. Разработка модели принятия решений.
5. Определение критериев исследуемой популяции пациентов.
6. Выбор препаратов сравнения по классу, МНН, торговому названию, и определение их стоимостной характеристики.
7. Расчёт прямых медицинских затрат на медицинскую помощь больным РМЖ:
 - первичную диагностику;
 - дальнейшее наблюдение;

- консервативную хирургическую помощь или мастэктомию;
 - химиотерапию;
 - лучевую терапию;
 - летальный исход.
8. Описание сравниваемых альтернативных стратегий лечения.
9. Сравнение 5-летней экономической эффективности альтернативных стратегий.

Популяция больных

Женщины в менопаузе, с I–II стадией рака молочной железы, находящиеся на гормональной адъювантной терапии ингибиторами/инактиваторами ароматазы.

Методология исследования

При проведении фармакоэкономического анализа был использован применяемый в РФ Отраслевой стандарт «Клинико-экономического исследования» [17]. Были использованы следующие методы экономического анализа:

- Марковское моделирование.
- Анализ принятия решения (построение «древа» решений).
- Расчёт прямых медицинских затрат на лечение и терапию препаратами сравнения.
- Анализ эффективности затрат.
- Дисконтирование.
- Анализ экономической целесообразности.
- Анализ чувствительности результатов.

Марковское моделирование. Для прогнозирования вероятности развития событий при лечении

РМЖ и ассоциированных с ними прямых медицинских затрат за определённый период времени при использовании различных терапевтических стратегий была разработана Марковская модель, которая выбрана из-за длительного течения РМЖ. Её структура позволяет следующее:

- изучить несколько альтернативных стратегий лечения;
- рассмотреть разные периоды времени;
- оценить риски развития событий;
- провести дисконтирование полученных результатов.

Модель представлена на рис. 1 и табл. 1, продолжительность цикла модели 1 год (всего 5 циклов), включает следующие состояния [5]:

- 1) отсутствие прогрессирования заболевания;
- 2) развитие местно-регионарных рецидивов;
- 3) развитие рака контралатеральной молочной железы;
- 4) ремиссия после лечения местно-регионарных рецидивов или рака контралатеральной молочной железы;
- 5) появление отдалённых метастазов;
- 6) смерть в результате прогрессирования заболевания;
- 7) смерть от других причин.

При построении модели было сделано допущение о том, что при развитии местно-регионарного рецидива или рака контралатеральной молочной железы в этом состоянии пациентки находились на протяжении 1 года (т.е. 1 цикла в модели), после чего происходил переход в другие клинические состояния (стабилизация состояния на фоне лечения, развитие отдалённых метастазов или смерть от причин, не связанных с течением заболевания) [5].



Рис. 1. Марковская модель прогрессирования рака молочной железы

Таблица 1

Матрикс Марковской модели рака молочной железы с переходом из одного состояния в другое

События	Приводят к:						
	отсутствие прогрессирования заболевания	развитие местно-регионарных рецидивов	развитие рака контралатеральной молочной железы РМЖ	ремиссия после лечения местно-регионарных рецидивов или рака контралатеральной молочной железы	появление отдалённых метастазов	смерть в результате прогрессирования заболевания	смерть от других причин
отсутствие прогрессирования заболевания							
развитие местно-регионарных рецидивов							
развитие рака контралатеральной молочной железы							
ремиссия после лечения местно-регионарных рецидивов или рака контралатеральной молочной железы							
появление отдалённых метастазов							
смерть в результате прогрессирования заболевания							
смерть от других причин							

Для проведения клинико-экономического анализа разработан алгоритм принятия возможных решений при развитии рецидива заболевания (рис. 2).

Стоимость прямых медицинских затрат. По Стандарту оказания медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями мо-

лочной железы [20] были рассчитаны прямые медицинские затраты на использование медицинских ресурсов при оказании медицинской помощи больным РМЖ на:

- первичную диагностику (*допущение: мы не брали в расчёт, т.к. проводится у всех больных*);



Рис. 2. Алгоритм принятия возможных решений при развитии рецидива РМЖ («древо» решений)

- наблюдение (*допущение*: мы не брали в расчёт, т.к. проводится у всех больных);
- консервативную хирургическую помощь или мастэктомию;
- химиотерапию;
- лучевую терапию;
- летальный исход.

Прямые медицинские затраты. Для расчётов ценовых показателей стоимости медицинских услуг мы использовали Прейскурант на оказание медицинских услуг клиник ПМГМУ им. И. М. Сеченова [18], ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» за 2012 Москвы [24]; цены на препараты сравнения были рассчитаны как средние розничные в аптеках Москвы [13].

Показатель эффективности затрат. Так как у сравниваемых стратегий разные показатели эффективности и затрат был проведён анализ показателя эффективности затрат (*cost-effectiveness ratio* — CER). Наиболее фармакоэкономически приемлемым считался наименьший показатель CER, который рассчитывался по следующей формуле:

$$CER = DC \div Ef, \text{ где}$$

DC — *прямые медицинские затраты (равно CoI — стоимости болезни);*

Ef — *эффективность (действенность), выраженная в показателях безрецидивной выживаемости (DFS — disease-free survival).*

Вероятность перехода в состояние и эффективность препаратов. Вероятность перехода из одного состояния здоровья в другое и эффективность сравниваемых препаратов оценивалась по результатам контролируемых клинических исследований: ATAC [10, 11], ARNO 95 [6], BIG 1–98 [1, 2, 12], IES [3], на которых и основывался данный модельный фармакоэкономический анализ.

Вероятность перехода из одного состояния в другое

Исследование ATAC — оценка эффективности терапии анастрозолом по сравнению с тамоксифеном в качестве инициальной адъювантной терапии I–II стадии РМЖ (табл. 3) [10, 11].

Исследование ARNO 95 — исследование клинической эффективности перевода пациенток на анастрозол после 2 лет терапии тамоксифеном при условии отсутствия рецидива (табл. 4) [6].

Таблица 3

Вероятность перехода в исследовании ATAC из одного состояния в другое [10, 11]

Показатели	%
Местно-региональный рецидив	2,14
Рак контралатеральной молочной железы	5,05
Отдалённые метастазы	0,45
Смерть, не связанная с РМЖ	2,50
Смерть после отдалённых метастазов	3,90

Таблица 4

Вероятность перехода в исследовании ARNO 95 из одного состояния в другое [6]

Показатели	%
Местно-региональный рецидив	2,5
Рак контралатеральной молочной железы	1,4
Отдалённые метастазы	5,5
Смерть, не связанная с РМЖ	2,5
Смерть после отдалённых метастазов	0,9

Исследование BIG 1–98 — рандомизированное контролируемое клиническое исследование, в котором предпринята попытка ответить на вопрос, является ли использование летрозолола в ранней адъювантной терапии у женщин с гормоночувствительным РМЖ в менопаузе эффективной альтернативой тамоксифену (табл. 5) [12].

Таблица 5

Вероятность перехода в исследовании BIG 1–98 из одного состояния в другое [12]

Показатели	%
Местно-региональный рецидив	0,8
Рак контралатеральной молочной железы	0,6
Отдалённые метастазы	7,4
Смерть, не связанная с РМЖ	1,4
Смерть после отдалённых метастазов	2,7

Исследование IES — исследование клинической эффективности перевода пациенток на экзестан после 2–3 лет терапии тамоксифеном при условии отсутствия рецидива (табл. 6) [3].

Таблица 6

Вероятность перехода в исследовании IES из одного состояния в другое [3]

Показатели	%
Местно-региональный рецидив	2,11
Рак контралатеральной молочной железы	9,31
Отдалённые метастазы	0,77
Смерть, не связанная с РМЖ	6,12
Смерть после отдалённых метастазов	3,45

Таблица 7

Итоговые значения вероятности перехода (%) из одного состояния в другое

Показатели	Анастрозол	Летрозол	Экземестан
<i>Инициальная адъювантная терапия</i>			
Местно-региональный рецидив	2,14	0,8	–
Рак контралатеральной молочной железы	5,05	0,4	–
Отдалённые метастазы	0,45	4,4	–
Смерть, не связанная с РМЖ	2,50	1,4	–
Смерть после отдалённых метастазов	3,90	2,7	–
Исследование	АТАС	BIG-98	–
<i>Переключение с продолжением терапии тамоксифеном</i>			
Местно-региональный рецидив	2,5	–	2,11
Рак контралатеральной молочной железы	1,4	–	9,31
Отдалённые метастазы	5,5	–	0,77
Смерть, не связанная с РМЖ	2,5	–	6,12
Смерть после отдалённых метастазов	0,9	–	3,45
Исследование	ARNO 95	–	IES

Итоговые значения вероятности перехода из одного состояния в другое показаны в табл. 7.

Показатели безрецидивной выживаемости

Эффективность сравниваемых вмешательств была выражена в показателях безрецидивной выживаемости (DFS). Безрецидивная выживаемость выражена в процентах, не связана со смертью от других причин; была определена как отсутствие любого из нижеперечисленных событий, причинно-связанных с РМЖ:

- местно-регионального рецидива;
- отдалённых метастазов;
- нового рака контралатеральной молочной железы;
- смерти после отдалённых метастазов.

Фармакоэкономическая целесообразность.

Для определения экономической целесообразности применения сравниваемых стратегий лечения РМЖ был использован установленный «порог готовности общества платить» (wtR — willingness to pay ratio) [критерий фармакоэкономической целесообразности — cost-effectiveness threshold], рассчитанный как размер трёхкратного ВВП на душу населения РФ, который в 2011 г. составлял: 54 585,6 млрд. руб. ÷ 141,9 млн. человек = 384 676 руб./чел./год × 3 = **1 154 029 руб.** [9, 16, 21, 22]. Применительно к данному фармакоэкономическому анализу wtR отражает ту сумму, которую общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения ингибиторов/инактиваторов ароматазы

Таблица 8

Эффективность сравниваемых препаратов, выраженная в показателях безрецидивной выживаемости (DFS)

Препарат	Эффективность (95% ДИ)	Источник
<i>Инициальная адъювантная терапия</i>		
Летрозол (Фемара 2,5 мг № 30)	91,70%	BIG-98
Анастрозол (Аримидекс 1 мг № 28)	88,46%	АТАС
<i>Переключение с продолжением терапии тамоксифеном</i>		
Анастрозол (Аримидекс 1 мг № 28)	89,70%	ARNO 95
Экземестан (Аромазин 25 мг № 30)	84,36%	IES

Примечание. ДИ — доверительный интервал.

III поколения. Интерпретируется порог следующим образом: полученный показатель CER, выраженный в рублях и не превосходящий wtR, экономически эффективен для системы лекарственного возмещения в РФ [15].

В результате wtR-анализа, можно сделать вывод о том, является ли та или иная альтернативная стратегия лечения РМЖ фармакоэкономически целесообразной при используемом нами пороге wtR.

Временной горизонт. Модель охватывает временной горизонт в 5 лет.

Таблица 9

Розничные цены препаратов сравнения [13]

Препарат	Стоимость уп., руб., с учётом НДС	Стоимость в сут., руб.	Стоимость в год, руб. *	Стоимость за 5 лет (дисконт), руб. **
Аримидекс 1 мг № 28 (анастрозол)	6 240,94	222,89	81 131,96	67 893,55
Аромазин 25 мг № 30 (экземестан)	2 082,33	69,41	25 265,24	21 142,68
Фемара 2,5 мг № 30 (летрозол)	6 279,79	209,33	76 196,12	63 763,10

Примечание. * — Условно принято, что в году 364 дня; ** — дисконтирование — 3,5% в год.

Таблица 10

Расчёт стоимости прямых медицинских затрат

Медицинские услуги	Стоимость, руб.	Стоимость (дисконт за 5 лет), руб.
<i>Хирургическое лечение</i>		
Приём (консультация)	27 000	22 594
Лабораторные методы исследования	9 060	7 582
Инструментальные методы исследования	12 492	10 454
Госпитализация	30 000	25 105
Хирургия	49 387	41 328
Итого хирургическое лечение	127 939	107 063
<i>Химиотерапия</i>		
Приём (консультация)	45 000	37 657
Лабораторные методы исследования	18 820	15 749
Инструментальные методы исследования	17 810	14 904
Госпитализация	60 000	50 210
Химиотерапия	154 424	129 226
Другое	32 325	27 050
Итого химиотерапия	328 379	274 797
<i>Лучевая терапия</i>		
Приём (консультация)	45 000	37 657
Лабораторные методы исследования	18 120	15 163
Инструментальные методы исследования	17 810	14 904
Госпитализация	60 000	50 210
Лучевая терапия	73 670	61 649
Другое	1 200	1 004
Итого лучевая терапия	215 800	180 588
<i>Летальный исход</i>		
Аутопсия	16 000	13 389
Морфометрия	5 176	4 331
Итого летальный исход	21 176	17 721

Таблица 11

Анастрозол: расчёт стоимости прямых медицинских затрат при инициальной адъювантной терапии и итоговые значения вероятности перехода (%) из одного состояния в другое (в расчёте на 100 пациенток в течение 5 лет)

Показатели	Вероятность перехода, %	Вмешательство, исход	Стоимость вмешательства, исхода, руб. *	Итого, руб.
Анастрозол	85,96	Аримидекс 1 мг № 28	33 946 776	29 180 649
Местно-региональный рецидив	2,14	хирургия	10 706 303	229 115
		химиотерапия	27 479 697	588 066
Рак контралатеральной молочной железы	5,05	хирургия	10 706 303	540 668
		химиотерапия	27 479 697	1 387 725
Отдалённые метастазы	0,45	химиотерапия	27 479 697	123 659
		лучевая терапия	18 058 763	81 264
Смерть, не связанная с РМЖ	2,50	судмедэкспертиза	1 772 068	44 302
Смерть после отдалённых метастазов	3,90	судмедэкспертиза	1 772 068	69 111
ВСЕГО на 100 пациенток, руб.				32 244 558
В СРЕДНЕМ на 1 пациентку, руб.				322 446

Примечание. * — Дисконтированные.

Таблица 12

Летрозол: расчёт стоимости прямых медицинских затрат при инициальной адъювантной терапии и итоговые значения вероятности перехода (%) из одного состояния в другое (в расчёте на 100 пациенток в течение 5 лет)

Показатели	Вероятность перехода, %	Вмешательство, исход	Стоимость вмешательства, исхода, руб. *	Итого, руб.
Летрозол	90,3	Фемара 2,5 мг № 30	31 881 550	28 789 040
Местно-региональный рецидив	0,8	хирургия	10 706 303	85 650
		химиотерапия	27 479 697	219 838
Рак контралатеральной молочной железы	0,4	хирургия	10 706 303	42 825
		химиотерапия	27 479 697	109 919
Отдалённые метастазы	4,4	химиотерапия	27 479 697	1 209 107
		лучевая терапия	18 058 763	794 586
Смерть, не связанная с РМЖ	1,4	судмедэкспертиза	1 772 068	24 809
Смерть после отдалённых метастазов	2,7	судмедэкспертиза	1 772 068	47 846
ВСЕГО на 100 пациенток, руб.				31 323 619
В СРЕДНЕМ на 1 пациентку, руб.				313 236

Примечание. * — Дисконтированные.

Экономические показатели. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2012 года (условный кросс-курс руб./\$ США = 30%). Окончательные расчёты выражены в показателях CER.

Дисконтирование. Дисконтирование исходов и затрат проводилось по ставке 3,5% в год, принятой в РФ на данный момент для проведения фармакоэкономических анализов [23].

Вероятность переходов из одного состояния в другое не дисконтировала.

Анализ чувствительности. Для проведения анализа чувствительности мы сделали допущение о равной эффективности, выраженной в показателях

безрецидивной выживаемости (DFS) для анастрозола, летрозолола и экземестана.

Результаты

Стоимость препаратов сравнения. Для фармакоэкономического анализа были отобраны оригинальные препараты: анастрозол (Аримидекс), экземестан (Аромизин) и летрозол (Фемара), цены на которые были рассчитаны как средние розничные в аптеках г. Москвы (табл. 9) [13].

Прямые медицинские затраты. Для расчётов ценовых показателей стоимости медицинских услуг

Таблица 13

Анастрозол: расчёт стоимости прямых медицинских затрат при переключении с продолжением терапии тамоксифеном и итоговые значения вероятности перехода (%) из одного состояния в другое (в расчёте на 100 пациенток в течение 5 лет)

Показатели	Вероятность перехода, %	Вмешательство, исход	Стоимость вмешательства, исхода, руб. *	Итого, руб.
Анастрозол	88,1	Аримидекс 1 мг № 28	33 946 776	29 907 110
Местно-региональный рецидив	2,5	хирургия	10 706 303	267 658
		химиотерапия	27 479 697	686 992
Рак контралатеральной молочной железы	1,4	хирургия	10 706 303	149 888
		химиотерапия	27 479 697	384 716
Отдалённые метастазы	5,5	химиотерапия	27 479 697	1 511 383
		лучевая терапия	18 058 763	993 232
Смерть, не связанная с РМЖ	2,5	судмедэкспертиза	1 772 068	44 302
Смерть после отдалённых метастазов	0,9	судмедэкспертиза	1 772 068	15 949
ВСЕГО на 100 пациенток, руб.				33 961 230
В СРЕДНЕМ на 1 пациентку, руб.				339 612

Примечание. * — Дисконтированные.

Таблица 14

Экземестан: расчёт стоимости прямых медицинских затрат при переключении с продолжением терапии тамоксифеном и итоговые значения вероятности перехода (%) из одного состояния в другое (в расчёте на 100 пациенток в течение 5 лет)

Показатели	Вероятность перехода, %	Вмешательство, исход	Стоимость вмешательства, исхода, руб. *	Итого, руб.
Экземестан	78,24	Аромазин 25 мг № 30	10 571 339	8 271 016
Местно-региональный рецидив	2,11	хирургия	10 706 303	225 903
		химиотерапия	27 479 697	579 822
Рак контралатеральной молочной железы	9,31	хирургия	10 706 303	996 757
		химиотерапия	27 479 697	2 558 360
Отдалённые метастазы	0,77	химиотерапия	27 479 697	211 594
		лучевая терапия	18 058 763	139 052
Смерть, не связанная с РМЖ	6,12	судмедэкспертиза	1 772 068	108 451
Смерть после отдалённых метастазов	3,45	судмедэкспертиза	1 772 068	61 136
ВСЕГО на 100 пациенток, руб.				13 152 090
В СРЕДНЕМ на 1 пациентку, руб.				131 521

Примечание. * — Дисконтированные.

мы использовали Прейскурант на оказание медицинских услуг клиник ПМГМУ им. И. М. Сеченова за 2012 г. [18], ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» за 2012 г. [24].

В хирургическое лечение вошли: госпитализация, инструментальные и лабораторные методы исследования, приём врача (консультации специалистов), проведение операции.

В химиотерапию вошли: госпитализация, инструментальные и лабораторные методы исследования, приём врача (консультации специалистов), проведение химиотерапевтического лечения.

В лучевую терапию вошли: госпитализация, инструментальные и лабораторные методы исследования, приём врача (консультации специалистов), проведение лучевой терапии и другое.

Дисконтированные результаты расчётов показаны в табл. 10.

Расчёт стоимости исходов в группах сравнения при инициальной адъювантной терапии показан в табл. 11 и 12.

Расчёт стоимости исходов в группах сравнения при переключении с продолжением терапии тамоксифеном показан в табл. 13 и 14.

Таблица 15

Анализ эффективности затрат сравниваемых препаратов на 1 пациента

Препарат	Затраты, руб.	Эффективность (DFS), дисконтированная	CER, руб.
<i>Инициальная адъювантная терапия</i>			
Анастрозол (Аримидекс 1 мг № 28)	322 446	0,7403	435 561
Летрозол (Фемара 2,5 мг № 30)	313 236	0,7674	408 178
<i>Переключение с продолжением терапии тамоксифеном</i>			
Анастрозол (Аримидекс 1 мг № 28)	339 612	0,7506	452 454
Экземестан (Аромазин 25 мг № 30)	131 521	0,7059	186 317

Примечание. DFS — показатель безрецидивной выживаемости; CER — показатель эффективности затрат.

Таблица 16

Анализ экономической целесообразности сравниваемых препаратов

Препарат	CER, руб.	wtR, руб.	% от wtR	< wtR, разы
<i>Инициальная адъювантная терапия</i>		1 154 029		
Анастрозол (Аримидекс)	435 561		38	2,65
Летрозол (Фемара)	408 178		35	2,83
<i>Переключение с продолжением терапии тамоксифеном</i>				
Анастрозол (Аримидекс)	452 454		39	2,55
Экземестан (Аромазин)	186 317		16	6,19

Примечание. wtR (willingness to pay ratio) — установленный «порог готовности общества платить» [критерий фармакоэкономической целесообразности — cost-effectiveness threshold].

Таблица 17

Анализ чувствительности сравниваемых препаратов на 1 пациента

Препарат	Затраты, руб.	Эффективность (DFS), дисконтированная	CER, руб.
<i>Инициальная адъювантная терапия</i>			
Летрозол (Фемара 2,5 мг № 30)	313 236	0,7	447 480
Анастрозол (Аримидекс 1 мг № 28)	322 446	0,7	460 485
<i>Переключение с продолжением терапии тамоксифеном</i>			
Анастрозол (Аримидекс 1 мг № 28)	339 612	0,7	485 160
Экземестан (Аромазин 25 мг № 30)	131 521	0,7	187 887

Примечание. DFS — показатель безрецидивной выживаемости; CER — показатель эффективности затрат.

Результаты анализов эффективности затрат (СЕА) сравниваемых стратегий лечения и препаратов терапии показаны в табл. 15.

Анализ фармакоэкономической целесообразности показал, что применение летрозола (Фемары), анастрозола (Аримидекса) и экземестана (Аромазина) более чем в 2 раза меньше «порога готовности общества платить» — wtR (табл. 16).

Анализ чувствительности. Мы сделали допущение, что при адъювантной терапии и при переключении с продолжением терапии тамоксифеном при РМЖ препараты анастрозол, летрозол и экземестан имеют равную эффективность (DFS) = 0,7. Результаты анализа показаны в табл. 17.

Основные выводы

- При анализе эффективности затрат инициальной адъювантной терапии при РМЖ наиболее экономически эффективным препаратом является летрозол.
- При анализе эффективности затрат при переключении с продолжением терапии тамоксифеном при РМЖ наиболее экономически эффективным препаратом является экземестан.
- Все три препарата: анастрозол, летрозол и экземестан более чем в 2 раза меньше установленного «порога готовности платить», поэтому могут быть рекомендованы для включения

в список ЖНВЛП (кроме анастрозола, который уже присутствует там) и для применения в системе государственного возмещения.

- Анализ чувствительности подтвердил полученные результаты.

Ограничения исследования

Проведённые нами фармакоэкономические анализы эффективности затрат сравниваемых препаратов для лечения рака молочной железы имеют ряд ограничений:

- в расчётах были использованы данные клинических исследований оригинальных препаратов, что не позволяет перенести их

на генерические — нет взаимозаменяемости результатов исследований, в том числе доказанной фармацевтической и терапевтической эквивалентности;

- не учитывались побочные эффекты сравниваемой гормональной терапии;
- полученные результаты не отображают популяцию больных в «реальном мире».

Конфликт интересов

Данный фармакоэкономический анализ был профинансирован фармацевтической компанией «АстраЗенека», однако это не оказало влияние на результаты исследования.

Литература

1. Coates A. S., Keshaviah A., Thurlimann B. *et al.* Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98 // *J Clin Oncol.* 2007; 25:486–492.
2. Coombes R. C., Hall E., Snowden C. F., *et al.* The Intergroup Exemestane Study: a randomized trial in postmenopausal patients with early breast cancer who remain disease-free after two to three years of tamoxifen-updated survival analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 88 (1), abstr 3.
3. Coombes R. C., Kilburn L. S., Snowden C. F., *et al.* Survival and safety of exemestane versus tamoxifen after 2–3 years' tamoxifen treatment (Intergroup Exemestane Study): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007;369:559–70.
4. Goldhirsch A. *et al.* Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals of Oncology* 18: 1133–1144, 2007.
5. Hind D., Ward S., De Nigris E., Simpson E., Carroll C., Wyld L. Hormonal therapies for early breast cancer: systematic review and economic evaluation // *Health Technol Assess* 2007;11 (26).
6. Kaufmann M., Jonat W., Hilfrich J., *et al.* Improved Overall Survival in Postmenopausal Women With Early Breast Cancer After Anastrozole Initiated After Treatment With Tamoxifen Compared With Continued Tamoxifen: The ARNO 95 Study // *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (19): 2664–2670.
7. Life tables for WHO Member States. Russian Federation. 2009. <http://apps.who.int/gho/data/?vid=61360>.
8. Ng R., Pond G., Tang P., *et al.* Correlation of changes between 2-year disease-free survival and 5-year overall survival in adjuvant breast cancer trials from 1966 to 2006 // *Annals of Oncology* 2008 19 (3): 481–486.
9. Suhrcke M., McKee M., Rocco L. Европейская Обсерватория по системам и политике здравоохранения Инвестиции в здоровье: ключевое условие успешного экономического развития Восточной Европы и Центральной Азии. Всемирная организация здравоохранения от имени Европейской обсерватории по системам и политике здравоохранения. 2008. — 274 с.
10. The ATAC Trialists' Group. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial // *Lancet Oncol.* 2008; 9 (1): 45–53.
11. The ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer // *Lancet* 2005; 365:60–2.
12. Thurlimann B. J., Keshaviah A., Mouridsen H., *et al.* Letrozole versus Tamoxifen as adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women with receptor-positive breast cancer. BIG 1-98: a prospective randomised double-blind phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005, abstr 511.
13. www.medlux.ru, ноябрь 2012 г.
14. Клинические рекомендации. Онкология / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 928 с.
15. Куликов А. Ю. Практические аспекты оценки качества жизни. Доклад на V конгрессе с международным участием «Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в РФ», 1–2 марта 2011 года, г. Самара.
16. О производстве и использовании валового внутреннего продукта (ВВП) за 2011 год. Федеральная служба государственной статистики, 2012 г. http://www.gks.ru/bgd/free/b04_03/Isswww.exe/Stg/d03/68.htm.
17. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001–2002.
18. Прейскурант на оказание медицинских услуг клиник ПМГМУ им. И. М. Сеченова за 2012 г. <http://mma.ru/service>
19. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Минздрава России», 2012. — ил. — 240 с.
20. Стандарт оказания медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями молочной железы. Утв. Приказом Министерства здравоохранения и социального развития от 9 октября 2006 г. № 700
21. Язудина Р. И., Куликов А. Ю. Сборник материалов Всероссийской конференции «Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий — ФармМедОбращение-2008», г. Москва, 2008.
22. Язудина Р. И., Куликов А. Ю., Нгуен Т. Определение «порога общества платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. // *Фармакоэкономика*, № 1, Том 4, 2011 г. стр. 7–12.
23. Язудина Р. И., Куликов А. Ю., Серник В. Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // *Фармакоэкономика*. 2009; N4: с.10–13.
24. Прейскурант на оказание медицинских услуг ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» за 2012 г.г. Москва. http://www.rncrr.ru/pat/paper/price_rncrr.xls.