

Клинико-экономическое досье доцетаксела (Таксотер)

Содержание

От редакции	2	4.3 Анализ клинических исследований	21
1. Фармакоэпидемиология рака молочной железы в Российской Федерации	2	4.4 Структура модели	23
1.1 Эпидемиология рака молочной железы в мире	2	4.4.1 Структура модели 1	23
1.2 Эпидемиология рака молочной железы в России	3	4.4.2 Структура модели 2	24
1.2.1 Заболеваемость и смертность	3	4.4.3 Структура модели 3	24
1.2.2 Диагностика рака молочной железы	3	4.4.4 Структура модели 4	25
1.3 Известные факторы риска рака молочной железы	3	4.5 Источники данных для математического моделирования	29
1.4 Классификация рака молочной железы	4	4.6 Анализ	29
1.4.1 Стадирование	4	4.7 Результаты	31
1.4.2 Молекулярные биомаркеры	5	4.7.1 Основной сценарий	31
1.5 Скрининг рака молочной железы	5	4.7.1.1 Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ТДЦ	31
1.5.1 Маммография	5	4.7.1.2 Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ФЭЦ-Т (с Таксотером)	32
1.5.2 Медицинские программы	5	4.7.1.3 Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ схемами ТД и ДЦ	33
1.5.3 Вывод	5	4.7.1.4 Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2 комбинацией ТТз	33
1.6 Финансирование препаратов для лечения рака молочной железы в России	6	4.7.2 Альтернативные сценарии	34
2. Обзор рекомендаций по фармакотерапии рака молочной железы	9	4.7.2.1 Альтернативная модель анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ТДЦ	34
2.1 Цель обзора	9	4.7.2.2 Альтернативная модель анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ФЭЦ-Т (с Таксотером)	35
2.2 Описание и сравнение рекомендаций по раку молочной железы	10	4.7.2.3 Альтернативная модель анализа решений для фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ схемой ТД	36
2.3 Результаты обзора	11	4.7.3 Анализ чувствительности	36
2.3.1 Неoadъювантная терапия рака молочной железы	11	4.8 Обсуждение полученных данных	38
2.3.2 Адъювантная терапия рака молочной железы	11	4.9 Выводы	40
2.3.3 Определение пациентов с раком молочной железы высокого риска (10-летний риск рецидивирования >50%) в рекомендациях ESMO (2009)	11	5. Клинико-экономическая экспертиза доцетаксела при второй линии химиотерапии метастатического рака молочной железы (А.С. Колбин, А.В. Павлыш, М.С. Лившиц, Н.Н. Демичева, Ю.Е. Балыкина, М.А. Проскурин)	41
2.3.4 Распространенный и метастатический рак молочной железы	12	5.1 Материал и методы	41
2.4 Выводы	12	5.2 Результаты	43
3. Режимы химиотерапии рака молочной железы	13	5.3 Обсуждение	45
3.1 Место доцетаксела в режимах химиотерапии рака молочной железы	13	Литература	47
3.2 Доцетаксел в сравнении с паклитакселом при метастатическом РМЖ	13		
3.3 Самые популярные схемы химиотерапии в России (база данных о выписке ЛС)	14		
3.4 Перспективы	15		
3.5 Выводы	16		
Приложение А	19		
Приложение В	19		
4. Клинико-экономическая оценка доцетаксела тригидрата (Таксотер) при адъювантной и химио-терапии первой линии рака молочной железы (А.С. Колбин, К.А. Горячкина, С.А. Стрекопытов, О.А. Королева)	19		
4.1 Цели исследования	20		
4.2 Методы клинико-экономического анализа	20		

От редакции

Данный Спецвыпуск журнала посвящен клинико-экономическим вопросам применения оригинального доцетаксела при раке молочной железы. На сегодняшний день рак молочной железы занимает первое место среди онкологических заболеваний у женщин. Ежегодно более 52 000 российских женщин заболевают раком молочной железы, более 22 000 умирают из-за него. Главная причина столь печальной статистики — обнаружение рака на поздних стадиях и отсутствие адекватного лечения. Выживаемость женщин в России составляет всего лишь 57 %, тогда как в Европе эта цифра — 80 %. Немаловажно, что определенного прогресса в лечении этого заболевания можно достичь, используя средства диагностики, оперативного и химиотерапевтического лечения. Каждый из этих факторов должен быть оценен не только с клинической, но и с экономической точек зрения. По большому счету следует ориентироваться не на утилитарную стоимость той или иной процедуры, воздействия, химиотерапии и пр., а на стоимость конечного результата. Важно знать расходы общества на получение позитивного прогноза на выживание и последующее состояние здоровья.

Полихимиотерапия рака молочной железы сложна для подсчетов, поскольку оценить вклад каждого из ее компонентов в финальный результат достаточно сложно. Тем не менее, есть убедительные клинические доказательства эффективности таксанов, в первую очередь доцетаксела, считающегося одним из наиболее оправданных препаратов при этом заболевании в качестве средства как адъювантной, так и химиотерапии метастатического рака. Он входит во все отечественные и международные рекомендации по химиотерапевтическому лечению рака молочной железы.

Учитывая, что стоимость любой полихимиотерапии высокая, в подавляющем большинстве случаев бремя расходов на нее берет на себя государственная или страховая медицина. Поэтому актуальным является предоставление фармакоэкономических доказательств оправданности той или иной схемы. Не является исключением и доцетаксел (Таксотер), экономические характеристики которого в Российской Федера-

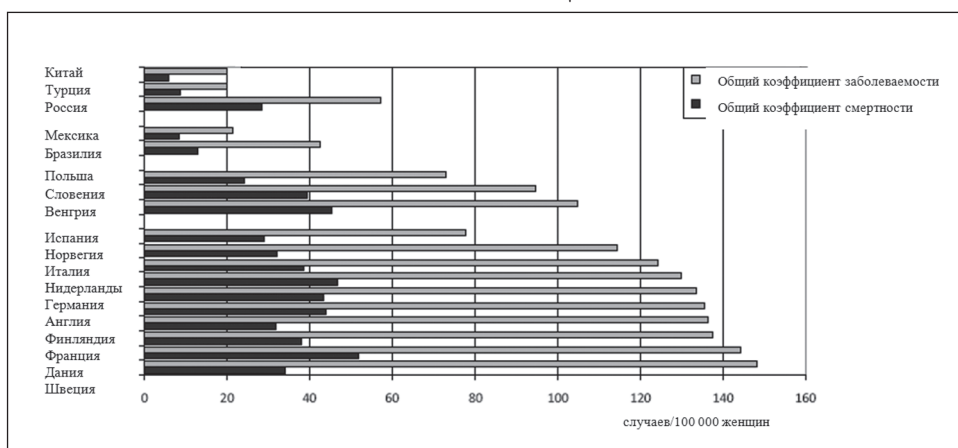
ции изучены недостаточно. Знание уровня расходования средств на схемы адъювантной химиотерапии и химиотерапии первой линии рака молочной железы, в которых этот препарат с клиническим успехом применяется в нашей стране в течение ряда лет, позволит обосновать и экономическую целесообразность его использования.

1. Фармакоэпидемиология рака молочной железы в Российской Федерации

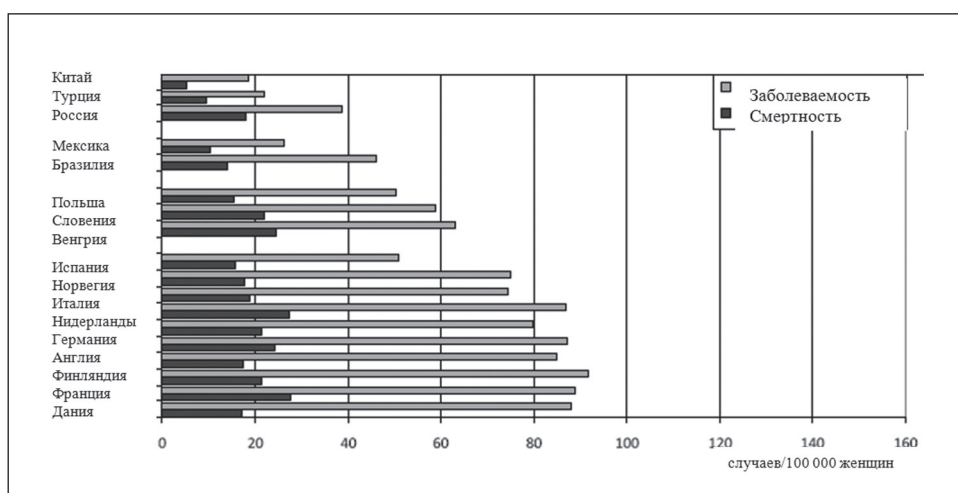
1.1 Эпидемиология рака молочной железы в мире

Молочная железа — наиболее часто встречающаяся локализация женских злокачественных опухолей, рак молочной железы — это 25 % всех злокачественных опухолей у женщин и второй по частоте вид злокачественной опухоли вообще. Каждый год диагностируется приблизительно 1,2 миллиона новых случаев. У мужчин рак молочной железы возможен, но возникает в редких случаях. Заболеваемость раком молочной железы значительно выше в развитых странах, чем в странах третьего мира, из-за комбинации целого ряда факторов риска (демографических, наследственных, экологических и факторов образа жизни).

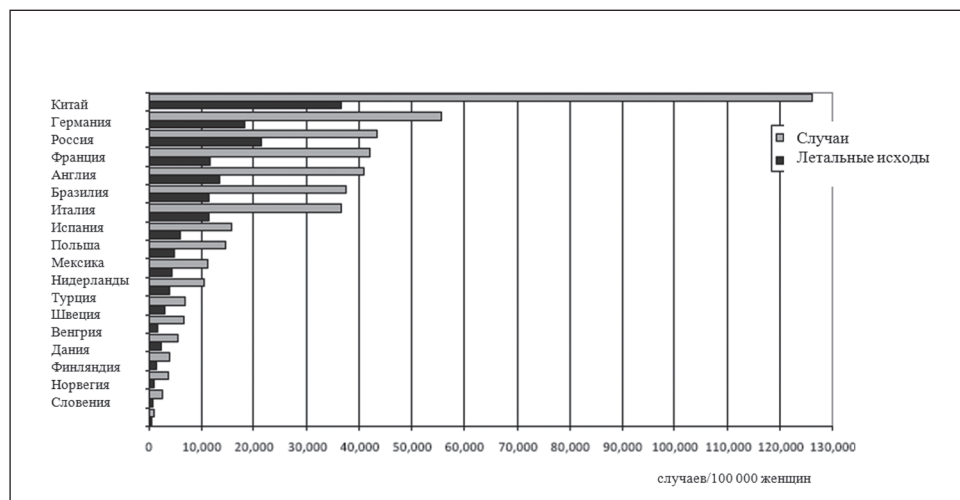
Общие коэффициенты заболеваемости и смертности, количество случаев на 100 000 женщин



Стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости и смертности, количество случаев на 100 000 женщин



Зарегистрированное количество новых случаев и летальных исходов рака молочной железы в 2002 г.



В России 60 % всех случаев РМЖ — это пациенты высокого риска (15–20 % на стадии III после хирургической операции, 40 % на стадии II N+, 15 % составляют опухоли ЭР-/ПП-/HER2- и 25 % Her2+) (табл. 1). В России доля пациентов, диагностированных на стадии диссеминированного заболевания, выше, чем в Западной Европе (табл. 2). На этой стадии заболевания возможно только паллиативное лечение, и жизнь пациентки может быть продлена не более чем на несколько месяцев. Этот показатель по России выше, чем в Западной Европе. Уровень смертности от рака молочной железы в России за период 1990–2000 гг. повысился на 23 % (табл. 3).

1.2 Эпидемиология рака молочной железы в России

1.2.1 Заболеваемость и смертность

Рак молочной железы — самая частая форма рака у российских женщин и основная причина онкологической смертности в России. В 2000 г. было диагностировано 44 840 новых случаев инвазивного рака молочной железы (стандартизованная по возрасту заболеваемость: 38,3/100 000), и приблизительно 21 990 женщин умерли от этого заболевания (стандартизованная по возрасту смертность: 17,3/100 000). Это составляет 19,3 % всех новых случаев рака и 16,4 % летальных исходов онкологических заболеваний в России. В Москве эти показатели выше (23,9 % всех новых случаев рака и 18,3 % летальных исходов).

- За последние 8 лет смертность от рака молочной железы в России увеличилась на 13 %, тогда как в США и в Великобритании снизилась соответственно на 23 и 20 %.
- В России высокое соотношение летальных исходов и новых случаев рака молочной железы — 0,49. Во Франции и Польше этот показатель составляет 0,26, в Великобритании 0,32 и в Германии 0,34.
- В России очень низкая пятилетняя общая выживаемость пациентов с раком молочной железы — 56,7 %. В США — 90,6 % (данные SEER-9), в Европе 79,3 % (EUROCORE 4).

1.2.2 Диагностика рака молочной железы

Таблица 1

Распределение пациентов с раком молочной железы по стадиям в 2009 г. в России

	Всего	Стадия I-II	Стадия III	Стадия IV	Неизвестная
%	100 %	62,90 %	26,10 %	10 %	1 %
пациентов	52 157	32 807	13 613	5 216	522

Диагностика рака молочной железы на стадии диссеминации процесса

Франция	Великобритания	Италия	Россия
7 % (2005)	5 % (2007)	7 % (2009)	10 % (2009)

Таблица 2

Динамика заболеваемости раком молочной железы в России

Годы	1990	1995	2000
Абсолютное число новых случаев	31 900	37 600	44 800
Общая онкологическая заболеваемость (%)	16	18	19,3
Абсолютное количество летальных исходов	16 100	19 400	22 000
Смертность от всех онкологических заболеваний	12,6	14,7	16,4
Уровень заболеваемости на 100 000 женщин	28,9	33,5	38,3
Уровень смертности	14	16,2	17,2

Таблица 3

1.3 Известные факторы риска рака молочной железы

К факторам риска, которые могут способствовать возникновению рака молочной железы, относится возраст, пол, семейный анамнез, история болезни, возраст первой беременности, ранее наступление менструаций, поздняя менопауза, некоторые виды пероральных контрацептивов, наследуемые генетические мутации, облучение области молочной железы, ожирение после наступления менопаузы, плотность ткани молочной железы и употребление

алкоголя. Также к факторам риска рака молочной железы относят курение, низкий уровень физической активности и применение антиперспирантов, но данные относительно этих факторов противоречивы.

Демографические характеристики. Вероятность рака молочной железы с возрастом повышается, но у молодых это заболевание часто протекает более агрессивно. Риск возникновения рака молочной железы у мужчин низок (приблизительно 1,08 на 100 000 мужчин в год).

Генетические факторы риска. Доля случаев рака молочной железы вследствие генетических дефектов, унаследованных от родителей, составляет приблизительно 10 %. Чаще всего мутации, повышающие риск рака молочной железы, находятся в генах BRCA1 и BRCA2. Риск может достигать 80 % у членов некоторых семей с мутациями BRCA. Как правило, такие опухоли возникают в более молодом возрасте пациентов и чаще бывают двусторонними. Мутации ATM, p53, CHEK2, PTEN, CDH1 также могут быть связаны с наследуемыми формами рака молочной железы, но эти генные мутации встречаются реже и не повышают риск рака молочной железы в такой же степени, как мутации BRCA.

Семейный анамнез рака молочной железы. У женщин с хотя бы одним случаем рака молочной железы среди родственников (мать, сестра или дочь) риск возникновения опухоли удваивается. Аналогичным образом у женщины с раком в одной молочной железе увеличен риск развития новой злокачественной опухоли в другой молочной железе или в другой части той же молочной железы.

Плотность ткани молочной железы. У женщин с более высокой плотностью ткани молочной железы риск возникновения в ней злокачественной опухоли повышен.

Менструации. Продолжительность экспозиции эстрогену и прогестерону представляет важным фактором риска. Таким образом, риск рака молочной железы повышен у женщин, у которых менструации начались в более раннем возрасте и/или менопауза наступила в позднем возрасте. Аналогичным образом, грудное вскармливание ребенка сокращает количество менструальных циклов, так что у женщин, которые кормили детей грудью, снижен риск рака молочной железы. Более того, риск несколько повышен у женщин, не имеющих детей или при рождении первого ребенка в возрасте после 30 лет. Риск рака молочной железы уменьшается по мере увеличения количества беременностей.

Облучение грудной клетки в прошлом. Значительно повышен риск рака молочной

железы у женщин, получавших лучевую терапию на область грудной клетки в детстве или в молодости.

Воздействие диэтилstilбэстрола. У женщин, чьи матери принимали диэтилstilбэстрола во время беременности, повышен риск рака молочной железы.

Недавнее применение пероральных контрацептивов. Применение пероральных контрацептивов увеличивает риск рака молочной железы. У женщин, которые прекратили принимать пероральные контрацептивы более 10 лет назад, риск рака молочной железы не выше, чем у женщин, никогда не принимавших пероральные контрацептивы.

Алкоголь: Риск рака молочной железы пропорционален количеству потребляемого алкоголя.

Избыточная масса тела. Избыточная масса тела после менопаузы увеличивает риск рака молочной железы.

1.4 Классификация рака молочной железы

1.4.1 Стадирование

Стадирование рака молочной железы основано на **TNM-классификации злокачественных опухолей (TNM)**. Эта система описывает степень распространенности опухолевого процесса. Т характеризует размер опухоли, N — регионарные лимфатические узлы, M — отдаленные метастазы.

- **Опухоль** — выделяют пять классификационных значений (Tis, T1, T2, T3 и T4) в зависимости от наличия или отсутствия инвазивного рака, размеров инвазивной опухоли и наличия или отсутствия инвазии за пределы молочной железы (напр., в кожу молочной железы, подлежащие мышцы или грудную клетку)
- **Лимфатические узлы** — четыре классификационных значения (N0, N1, N2 или N3) в зависимости от количества, размеров и локализации скоплений опухолевых клеток в лимфатических узлах.
- **Метастазы** — два классификационных значения (M0 или M1) в зависимости от наличия или отсутствия опухолевых клеток за пределами молочной железы и регионарных лимфатических узлов (рис. 1).

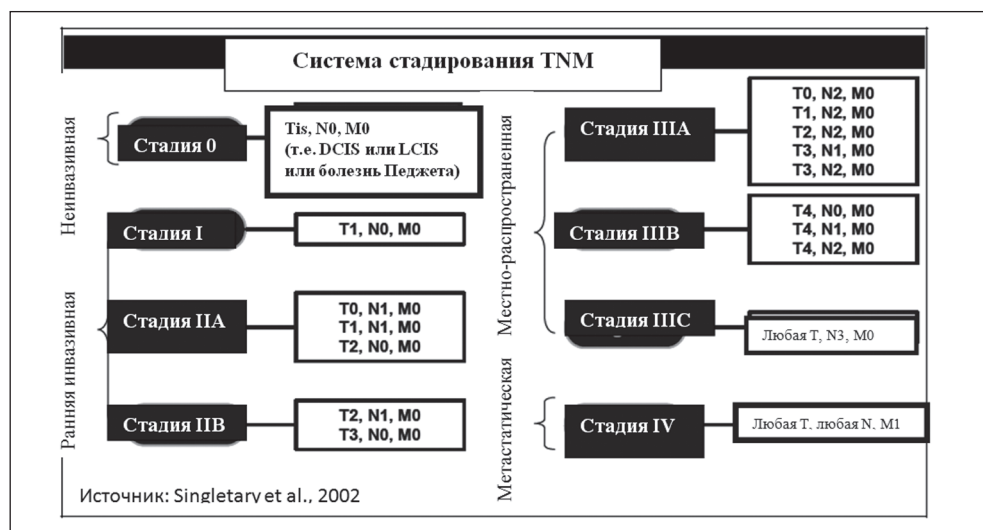


Рис. 1. Система стадирования (классификация) по TNM

1.4.2 Молекулярные биомаркеры

Эстрогеновые рецепторы (ER), прогестероновые рецепторы (PgR) и рецепторы-2 эпидермального фактора роста (HER-2/neu) — это три молекулярных маркера, по которым можно прогнозировать ответ на проводимую терапию. ER-положительными являются опухоли у приблизительно 70 % пациентов моложе 50 лет и 80 % пациентов старше 50. Рецепторный статус (ER- и PgR-статус) определяется для того, чтобы установить потенциальное воздействие гормональной терапии. При гормональной терапии опухоли с ER-положительным статусом лучше отвечают на лечение, а PgR-положительные опухоли имеют лучший исход. ER- и PgR-отрицательные опухоли с трудом поддаются лечению, так как они не отвечают на гормональную терапию.

Статус по HER-2 — хорошо известный прогностический фактор, который учитывается при принятии терапевтических решений. Гиперэкспрессия HER-2 наблюдается в 20–25 % случаев рака молочной железы. Пациенты с HER-2-положительными опухолями имеют более плохой прогноз, чем пациенты с HER-2-отрицательными. HER-2-положительный рак часто бывает более агрессивным и чаще связан с рецидивами и смертностью. Все первично-инвазивные опухоли в молочной железе тестируются на HER-2. В настоящее время серийно выпускается два таргетных анти-HER-2 препарата: трастузумаб и лапатиниб.

Сокращения:

ER+ve: рецептор-положительная опухоль;

ER-ve: рецептор-отрицательная опухоль;

HER2+ve: опухоль, экспрессирующая рецептор 2-го типа эпидермального фактора роста;

HER2-ve: опухоль, не экспрессирующая рецептор 2-го типа эпидермального фактора роста.

1.5 Скрининг рака молочной железы

Раньше всем женщинам настойчиво рекомендовали регулярно обследоваться у врачей и проводить самообследование молочных желез. Эта мера себя так и не оправдала, так что ценность этой рекомендации при отсутствии симптомов и низком риске вызывает сомнения. В Кокрейновском обзоре 2003 г. показано, что эта рекомендация не дает никаких преимуществ в плане уменьшения смертности и вероятности травмирования, судя по увеличению количества выявленных доброкачественных поражений и проведенных биопсий. Авторы делают вывод, что «скрининг путем самообследования молочных желез или врачебного осмотра не может быть рекомендован».

1.5.1 Маммография

Скрининговая маммография проводится преимущественно в развитых странах. Если рак молочной железы обнаруживается с помощью маммографии, то, как правило, это ранняя стадия заболевания.

По оценкам Кокрейновского обзора 2009 г., маммография у женщин в возрасте от 50 до 75 лет дает снижение относительного риска смерти от рака молочной железы

на 15 % или снижение абсолютного риска на 0,05 %. Женщины, которым проводилась маммография, в конечном итоге чаще подвергались хирургическим операциям, химиотерапии, лучевой терапии и другим процедурам за счет гипердиагностики безвредных образований. Таким образом, значение рутинной маммографии сомнительно для женщин с низким или умеренным риском.

1.5.2 Медицинские программы

Первая программа скрининга рака молочной железы была начата в Великобритании в 1988 г. Благодаря этой программе, женщины Великобритании в возрасте 50 лет и старше могут бесплатно пройти маммографию. К 2006 г. 75 % жительниц Великобритании в возрасте 53–64 лет были обследованы хотя бы один раз за последние три года.

В 2005 г. 68 % всех женщин США в возрасте 40–64 лет была сделана маммография в предшествующие 2 года (у 75 % их них была частная медицинская страховка, 56 % были застрахованы в Medicaid, у 38,1 % не было страховки, и у 32,9 % не было страховки более 12 месяцев).

В Канаде также действуют программы выявления рака молочной железы. Они позволяют охватить клиническим обследованием молочных желез женщин в возрасте 40 лет и старше. Женщинам в возрасте 50–69 лет делают маммографию каждые два года. В 2003 г. в Канаде приблизительно 60 % женщин в возрасте 50–69 лет имели маммограммы, сделанные в предшествующие два года.

В Австралии национальная программа выявления рака молочной железы BreastScreen, стартовавшая в начале 1990-х, предлагает женщинам в возрасте 50–69 лет проходить обследование каждые 2 года. Обычное клиническое обследование не проводится, скрининг проводится бесплатно.

В Сингапуре действует программа BreastScreen Singapore — единственная в Азии общественная программа. Позволяет женщинам в возрасте 50–64 лет обследоваться каждые 2 года. Стандартное клиническое обследование не проводится. Женщины оплачивают половину стоимости обследования.

1.5.3 Вывод

Скрининговая маммография увеличила выживаемость за счет раннего выявления рака молочной железы. Однако это дорогостоящий вариант, что затрудняет его широкое внедрение. Эффективность самообследования и/или врачебного осмотра молочных желез пока остается под вопросом.

Даже если доказать, что скрининговая программа снижает смертность при раке молочной железы, некоторые результаты следует интерпретировать с осторожностью. Систематические скрининговые обследования искусственно повысили выживаемость за счет более ранней постановки диагноза. Однако истинную эффективность скрининга доказать трудно. Более того, систематический скрининг создает условия для гипердиагностики и, таким образом, для увеличения количества ненужных биопсий.

1.6 Финансирование препаратов для лечения рака молочной железы в России

В России программа дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО) опирается на две схемы финансирования лечения амбулаторных пациентов: региональные программы обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС) и федеральную программу 7 нозологий. Финансирование препаратов для лечения рака молочной железы проводится по региональной программе ОНЛС и из больничных бюджетов (для стационарных пациентов), и уже в этом заложены неизбежные межрегиональные различия в доступности лечения. Расходы на препараты для амбулаторного лечения в России покрываются следующим образом:

1. Схема ОНЛС в 2010 г. касалась 4,2 млн человек (2,96 % населения России)
2. Программа 7 нозологий охватывает 61 000 человек (0,04 % населения России)
3. Региональная схема финансирования касается 8 млн человек (5,6 % населения России)

Средняя стоимость условной упаковки по ОНЛС составляет 699 рублей, по программе 7 нозологий — 76 тыс. рублей (рис. 2).

В больничный бюджет деньги приходят из «Программы государственных гарантий», которая обновляется каждый год. На сегодняшний день стоимость одного койко-дня госпитализации (включая стоимость препаратов) составляет 1380,6 рублей.

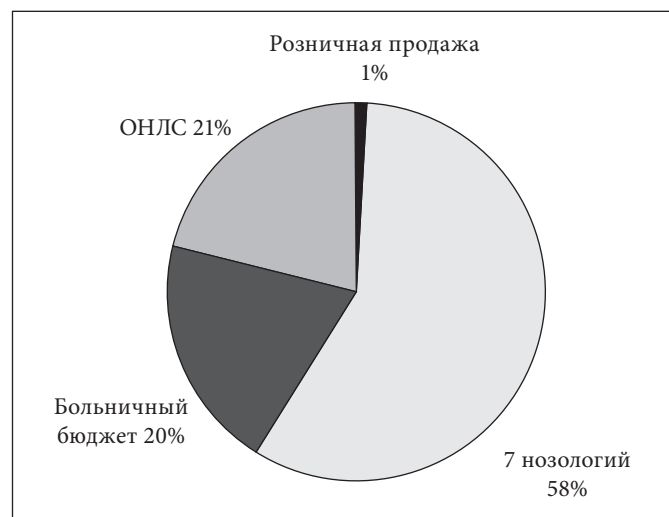


Рис. 2. Распределение расходов на онкологические препараты в России в 2010 г.

ОНЛС — программа обеспечения необходимыми ЛС; программа 7 нозологий; больничный бюджет финансируется из региональных программ.

Общие критерии включения в программы компенсационных выплат — три группы.

1. Критерии, установленные Федеральным законодательством:

- Лица, пострадавшие в годы Великой Отечественной войны (ветераны, инвалиды, члены их семей и т.д.).
 - Инвалиды вследствие различных хронических заболеваний.
 - Группы населения, связанные с Чернобыльской аварией.
 - Пострадавшие от катастроф согласно специальному списку правительства.
2. Перечень 7 нозологий — выбор этих заболеваний обусловлен высокой стоимостью препаратов:
- Муковисцидоз.
 - Гипофизарный нанизм.
 - Онкогематология.
 - Рассеянный склероз (РС).
 - Болезнь Гоше.
 - Гемофилия.
 - Трансплантация органов и тканей.
3. Региональные программы:
- Каждый регион решает, кого включать в программу, например, детей в возрасте 0–3 лет или детей из многодетных семей в возрасте 0–6 лет и т.д.

- Расходы на онкологические программы в России по структуре отличаются от таковых за рубежом (табл. 4).
- Пациенты с редкими онкогематологическими заболеваниями, которые составляют только 5,4 % всех онкологических больных, получают препараты, стоимость которых покрывается программой 7 нозологий (табл. 5).
- По схеме 7 нозологий финансируется 58 % годовых расходов на онкопрепараты в России.
- Только 41 % средств (21 % по схеме ОНЛС и 20 % через финансирование больниц из региональных бюджетов) тратится на лечение остальных 94,6 % пациентов с онкологическими заболеваниями.

Таблица 4

Расходы на лечение онкологических заболеваний в разных странах

Локализация	Доля в структуре онкозаболеваний	Доля в расходах на лечение всех типов рака
Франция		
Система пищеварения	18 %	21 %
Гематология	7,6 %	14 %
Молочная железа	15,3 %	14 %
Органы дыхания	10,7 %	12 %
США		
Молочная железа	12,7 %	15,6 %
Колоректальный	10,7 %	13,7 %

Окончание табл. 4

Локализация	Доля в структуре онкозаболеваний	Доля в расходах на лечение всех типов рака
Легкие	15 %	11,6 %
Лимфома	5,2 %	11,4 %
Предстательная железа	13 %	11,1 %
Лейкоз	3,1 %	5,1 %
Яичники	1,5 %	4,9 %
Головной мозг	1,5 %	4,2 %
Мочевой пузырь	4,8 %	3,9 %
Голова и шея	2,5 %	3,5 %
Почки	3,9 %	3,4 %
Матка	3,6 %	2,6 %
Меланома	4,3 %	2,1 %
Поджелудочная железа	2,6 %	2,1 %
Желудок	1,5 %	1,7 %
Шейка матки	1,1 %	1,6 %
Пищевод	1,1 %	1,2 %
Австралия		
Немеланомный рак кожи	н/д	15 %
Колоректальный	13,5 %	14,8 %
Простата	16,7 %	12,1 %
Молочная железа	12 %	8,8 %
Легкие	9 %	7,9 %
Лейкоз	2,8 %	7,6 %
Неходжкинская лимфома	3,9 %	6 %
Полость рта	1,9 %	3,8 %
Мочевой пузырь	2,4 %	3,6 %
Головной мозг	1,5 %	3,4 %
Множественная миелома	1,3 %	2,8 %
Желудок	1,8 %	2,7 %
Почки	2,6 %	2,4 %
Поджелудочная железа	2,2 %	2,1 %
Пищевод	1,2 %	2,1 %
Меланома	10,7 %	1,8 %
Яичники	1,2 %	1,6 %
Печень	1,2 %	0,9 %
Лимфома Ходжкина	0,5 %	0,4 %

Таблица 5

Расходы на лечение злокачественных опухолей разных локализаций в России (2008)

Рак	Частота (ОКЗ)	Доля в структуре онкозаболеваний	Доля расходов
Все типы рака, кроме немеланомного рака кожи	433 196		
Легкие	56 767	13,1 %	42 %
Колоректальный	55 719	12,9 %	
Молочная железа	52 469	12,1 %	
Желудок	40 615	9,4 %	
Простата	22 129	5,1 %	
Тело матки	18 789	4,3 %	
Почки	17 563	4,1 %	
Поджелудочная железа	14 092	3,3 %	
Шейка матки	13 807	3,2 %	
Мочевой пузырь	13 002	3,0 %	
Яичник	12 761	2,9 %	58 %
Лейкоз	11 028	2,5 %	
Неходжкинская лимфома	7 006	1,6 %	
Лимфома Ходжкина	3 118	0,7 %	
Множественная миелома	2 488	0,6 %	

ОКЗ = общий коэффициент заболеваемости

Типы рака, лечение которых проводится по программе 7 нозологий, выделены серым цветом, на их долю приходится 5,4 % всех типов рака. При определении приоритетов в выделении средств следует учитывать такие факторы, как частота заболевания, его бремя и вероятность успешного лечения (табл. 6).

- Как следует из табл. 6, рак молочной железы характеризуется высокой заболеваемостью, бремя этого заболевания в России существенно (DALYs).
- В то же время, при раке молочной железы достигнуты высокие показатели выживаемости при раннем и адекватном лечении современными препаратами (напр., таксанами).
- Более того, имеющиеся препараты для лечения рака молочной железы в среднем обеспечивают высокие показатели QALY при относительно невысоких расходах.
- Рак молочной железы следует считать одним из главных приоритетов общественного здравоохранения.

Таблица 6

Определение приоритетов при выделении средств на лечение онкологических заболеваний в зависимости от средней стоимости одного сохраненного года трудоспособной жизни за счет применения имеющихся препаратов

Локализация	% случаев рака	Стандартизованный по возрасту DALYs* на 100 000	5-летняя выживаемость при лечении на ранних стадиях (современные препараты)	Средняя стоимость /QALY** в опубликованных исследованиях (доллары США)
Колоректальный	12,9 %	179	85–90 %	22 000
Молочная железа	12,1 %	176	87–92 %	27 000
Легкие	13,1 %	265	75 %	32 000
Простата	5,1 %	26	99 %	34 500
Желудок	9,4 %	216	~65 %	45 500
Онкогематология	5,4 %	119	40–70 %	48 000

* Показатель DALYs (число лет жизни, скорректированных с учетом нетрудоспособности) отражает бремя заболевания, единая мера, проведенное в состоянии нетрудоспособности, и время, потерянное из-за преждевременной смертности. Здесь представлены значения по России (2008), которые приводятся в данных ВОЗ по DALYs.

** Расчеты Greenberg et al., 2010. Показатель QALYs (скорректированные на качество жизни годы) отражает количество лет здоровой жизни, которые можно сохранить благодаря медицинскому вмешательству. Представленные здесь значения QALY относятся к лечению на всех стадиях заболевания (рассчитывается по средней стоимости всех препаратов, показанных для лечения данного типа рака).

В отличие от рака молочной железы, онкогематологические заболевания встречаются с меньшей частотой, их бремя не так велико и они требуют относительно больше затрат на имеющиеся препараты для сохраненных лет жизни (QALY).

- Компенсационные выплаты за лекарственные препараты в 2010 г. составят 88,4 млрд руб. (2,94 млрд долларов), включая 44 млрд руб. (1,53 млрд долларов) на препараты по федеральной программе 7 нозологий и 42,5 млрд руб. (1,42 млрд долларов) для региональных программ ДЛО. В 2009 г. эта сумма составляла 75 млрд руб. (2,5 млрд долларов).
- Общее количество пациентов, включенных в программы ДЛО (ОНЛС + 7 нозологий) в 2010 г. уменьшилось до 4 261 000 по сравнению с 5 750 000 в 2009 г.
- Дорогие лекарственные препараты назначаются под контролем специальных комитетов, организованных в каждом муниципальном органе здравоохранения и возглавляемом руководителем здравоотдела. Количество препаратов, контролируемых этими комитетами, год от года меняется, в 2010 г. перечень включал 80 препаратов.

Данные в табл. 7 отражают расходы на препарат для лечения рака молочной железы Герцептин в России в 1-м квартале 2008 г. 359 пациенток получили лечение на общую сумму, превышающую 8 млн евро (3 235 × 2 486,65 евро = 8 042 210 евро). Другими словами, в среднем на лечение одной женщины герцептином требуется **22 401 евро** (эта сумма не включает стоимость базовой химиотерапии, к которой добавляется этот препарат.)

Однако эти женщины не получили полного курса терапии, который, согласно рекомендациям, должен длиться 1 год. Если бы у них был шанс продолжить лечение, это бы стоило более **21 млн евро** (359 × 24 × 2 486,65 евро = 21 424 976 евро). То есть лечение одной женщины стоило бы **59 679 евро**. Следовательно, если бы этот бюджет (8 млн евро) расходовался на лечение женщин герцептином в течение 1 года, этих денег хватило бы на лечение только 134 женщин.

Вполне вероятно, что женщины не смогли получить полноценный курс терапии из-за отсутствия финансирования, но для установления средней продолжительности лечения и причин его прекращения необходимы дальнейшие исследования. Тем не менее, эти данные показывают, что более 8 млн евро в год тратится в России на дорогостоящее лечение, но пациентки вынуждены прекращать его раньше, чем оно может дать желаемый результат.

- Анализ данных о выписке лекарственных средств показал, что практически все больные женщины в России, которые начали лечение доцетакселом, получают запланированное количество циклов.

Если бы те же деньги (8 млн евро) были израсходованы на полный курс высокоэффективной терапии таксаном 6DAC (доцетаксел, доксорубин, циклофосфамид; 6 циклов; 13 788 евро на полный курс терапии, учитывается только стоимость доцетаксела), адъювантное лечение могли бы получить **580** женщин.

Таблица 7

Показатели закупки герцептина для лечения рака молочной железы

2008 год 1-й кв.	Население	Кол-во всех пациентов, получавших препараты, оплачиваемые из региональных бюджетов	Герцептин (кол-во флаконов)	Кол-во пролеченных пациентов	Пациенты HER-2 +	Процент пациентов- кандидатов, получивших лечение
РФ	144 897 000	8 699 924	3 235	359	3 425	10 %
Москва	10 207 000	1 061 459	1 397	155	500	31 %
Московская область	6 530 000	450 203	251	28	180	16 %

	Герцептин	6DAC
Количество женщин, которые могут получить полный курс лечения (при условии, что каждый год на препараты расходуется 8 млн евро)	185	580

8 млн евро, которые ежегодно расходуются на дорогостоящее, но неполное (и, следовательно, заведомо неэффективное) лечение трастузумабом в России, должны были бы расходоваться на более дешевый, но эффективный полный курс лечения для более чем в три раза большего количества женщин.

Если 1,24 млрд евро, которые сейчас расходуются в России по программе 7 нозологий, направить на раннее лечение рака молочной железы, 89 900 женщин могли бы быть обеспечены доцетакселом, необходимым на полный курс лечения.

Тем не менее, схема 6FAC, а не 6DAC остается главным режимом адъювантной терапии, применяемым в России для лечения рака молочной железы (приблизительно 53 % пациентов, получающих адъювантную терапию). Это старая схема, гораздо менее эффективная, чем схемы на основе таксанов или герцептин.

- Замена старой схемы 6FAC на таксаносодержащую схему (6DAC) должна обеспечить 6%-ное абсолютное увеличение выживаемости пациентов с ранними стадиями рака молочной железы при добавочных расходах в 14 073 евро на 1 пациента (по сравнению с 6FAC).
- Замена таксана на комбинированную терапию с дорогостоящим трастузумабом даст меньшую абсолютную пользу (5 %) при дополнительных затратах в 40 443 евро на 1 пациента. Другими словами, это лечение стоит почти в 4 раза дороже, чем лечение таксаном, и дает 5%-ное улучшение.

2. Обзор рекомендаций по фармакотерапии рака молочной железы

2.1 Цель обзора

Целью этого обзора было сравнение рекомендаций, содержащихся в некоторых международных руководствах по фармакотерапии рака молочной железы в контексте неoadъювантной терапии, адъювантной терапии и терапии метастатического заболевания. В России пока не разработаны собственные национальные рекомендации по лечению онкологических заболеваний, и обычно

Таблица 8

Стоимость лечения и его исходы при проведении полного курса терапии рака молочной железы в контексте адъювантного лечения тремя режимами, применяемыми в России

	5-летняя выживаемость	Абсолютный прирост выживаемости	Стоимость препаратов (евро) на 1 пациента	Дополнительные расходы на препараты для 1 пациента (евро)
6FAC	81 %		807	
6DAC (с филграстимом)	87 %	6 %	14 880	14 073
4AC с последующим Герцептин+доцетаксел	92 %	5 %	54 038	40 443

6FAC: 5-фторурацил, доксорубицин, циклофосфамид, 6DAC: доцетаксел, доксорубицин, циклофосфамид; AC: доксорубицин, циклофосфамид

онкологи следуют рекомендациям, принятым на конференции в Сан-Галлене (для адъювантной терапии), рекомендациям Европейского общества медицинских онкологов (ESMO) (для адъювантной терапии и терапии диссеминированного заболевания) и, в меньшей степени, рекомендациям Всеобщей национальной онкологической сети (NCCN) (только в части адъювантной терапии). Поэтому в данном обзоре рассматриваются в основном рекомендации этих трех обществ. Однако рекомендации анализируются в целом, без ограничения круга вопросов каким-либо определенным контекстом терапии.

Сокращения, использованные в данном разделе:

ER+ve: рецептор-положительная опухоль;

ER-ve: рецептор-отрицательная опухоль;

HER2+ve: опухоль, экспрессирующая рецептор эпидермального фактора роста-2;

HER2-ve: опухоль, не экспрессирующая рецептор эпидермального фактора роста-2.

2.2 Описание и сравнение рекомендаций по раку молочной железы

Консенсус в Сан-Галлене (далее будут называться рекомендации St Gallen) — это международно принятый комплекс рекомендаций по оптимальному лечению первичного рака молочной железы (не рассматривается лечение распространенного или диссеминированного заболевания или нелекарственная терапия), который издается два раза в год. Самая последняя версия Консенсуса была принята на совещании в марте 2009 г. при голосовании 40 специалистов по раку молочной железы из 17 стран мира и представителей других специальностей (в т.ч. 13 членов Американского общества клинических онкологов, ASCO). Врачи, ориентирующиеся на эти рекомендации, обычно имеют доступ только к окончательному варианту руководства и не знают подробностей голосования. По сути, эти рекомендации основаны на опыте практического при-

менения препаратов врачами-специалистами в реальной клинической практике.

Клинические рекомендации ESMO содержат набор требований к основной стандартной терапии при всех типах и локализациях злокачественных опухолей. Рекомендации ESMO по раку молочной железы, изданные в 2009 г., состоят из двух частей — для ранних стадий и для рецидивирующего/метастатического заболевания. Каждая часть написана двумя экспертами, консультировавшимися с тематическим редактором и редакционной коллегией, и рецензируется пятью членами ESMO — специалистами в разных областях. Эти рекомендации разработаны группой авторов, ориентированных на доказательную медицину, так что они не вполне отражают реальную картину применения препаратов.

Практические рекомендации по онкологии NCCN разработаны для всех типов и локализаций злокачественных опухолей, они обновляются по мере появления новых данных (последняя редакция издана в 2010 г.). В сущности, рекомендации основаны на доказательной медицине, но также включают консенсусные экспертные мнения, в частности, по тем вопросам, для которых данные недостаточны, напр., получены в клинических исследованиях фазы II. Во избежание необъективности, на первом этапе разработки рекомендаций проводится совещание группы из 27 онкологов (для разработки по раку молочной железы), выбранных NCCN из 21 центра по лечению онкологических заболеваний. В ходе этого совещания участники утверждают первый вариант рекомендаций, затем его отправляют всем сотрудникам этих центров, а после получения от них отзывов и комментариев принимается окончательная версия.

Рекомендации, изданные этими обществами, различаются принципиально: рекомендации, принятые на конференции в St Gallen, в наименьшей степени опираются на опубликованные клинические данные и основаны на практике; рекомендации NCCN основаны на доказа-

Таблица 9

Сравнение международных рекомендаций по лечению рака молочной железы

Рекомендации	Основаны на доказательствах	Реальная практика	Указывает уровень доказательств	Кол-во участников	Метод разработки	Частота обновления	Страны происхождения авторов
St Gallen	+	+++	Нет	40	Голосование на симпозиуме	Два раза в год	17 стран (Европа, США, Азия)
ESMO	+++	—	Использует шкалу ASCO	2 автора + 5 рецензентов	Анализ данных клинических исследований	Ежегодно	2
NCCN	+++	+++	Уровень консенсуса членов группы	27 + большое количество консультантов	Многочисленные совещания группы; консультации внешних экспертов	По мере появления новых данных (чаще, чем раз в год)	США

Таблица 10

Использование различных рекомендаций по лечению рака молочной железы в России

Рекомендации	Использование врачами в России
St Gallen	++
ESMO	++
NCCN	+

тельствах высокого уровня (напр., метаанализах), но также включают мнения экспертов, если клинических доказательств недостаточно; рекомендации ESMO наиболее строги и рекомендуют только те препараты, для которых есть положительные результаты клинических исследований фазы III (табл. 9).

Кроме того, рекомендации St Gallen принимаются голосованием 40 специалистов и отражают мнение большинства, но не всех участников; рекомендации NCCN основаны на консенсусе 27 экспертов, отражают мнения самого большого количества консультантов и уровень консенсуса, достигнутый по каждой стратегии лечения; рекомендации ESMO разрабатываются в процессе анализа клинических исследований и рецензируются относительно узкой группой экспертов. В России наиболее широко признаны рекомендации Сан-Галленской конференции и ESMO, хотя рекомендации NCCN также известны (табл. 10).

2.3 Результаты обзора

В этом обзоре рассматривается только лекарственная терапия рака молочной железы. Рекомендации NCCN разработаны на основе доказательств уровня не ниже 2A (единообразны, но опираются на доказательства более низкого уровня, чем из исследований фазы III, т.е. исследования фазы II или когортные исследования).

2.3.1 Неоадъювантная терапия рака молочной железы

Хотя в руководствах St Gallen и NCCN рекомендовано при выборе режима неоадъювантной химиотерапии использовать те же общие правила, что и для неоадъювантного лечения, в них предлагаются предпочтительные режимы.

NCCN рекомендует применять неоадъювантную схему AC (доксорубицин, циклофосфамид), затем *доцетаксел* как препарат, превосходящий монотерапию AC в контексте адъювантной терапии. При HER2+ve-опухолях они рекомендуют схему *наклитаксел* +/- трастузумаб, а затем трастузумаб+CEF (циклофосфамид, эпирубицин, фторурацил).

В рекомендациях St Gallen на первый план выдвигается *таксан* в комбинации с антрациклином и также с анти-HER2 препаратом для HER2+ve-опухолей. Следует отметить, однако, что трастузумаб не должен применяться одновременно с антрациклином из-за их кардиотоксичности, поэтому, как и в рекомендациях NCCN,

постоянным компонентом всех режимов неоадъювантной терапии являются *таксаны*. Тем не менее, в рекомендациях также сказано, что цитотоксическая терапия менее эффективна для опухолей с более высоким содержанием эстрогеновых рецепторов и что для постменопаузальных женщин должен рассматриваться только вариант гормональной терапии.

Рекомендации ESMO не рассматривают неоадъювантную терапию.

2.3.2 Адъювантная терапия рака молочной железы

В руководствах St Gallen и ESMO рекомендовано применять при HER2+ve-заболеваниях трастузумаб, но только при размерах опухоли ≥ 1 см. В руководстве St Gallen также рекомендуется проводить гормональную терапию всем пациентам с экспрессией эстрогеновых рецепторов, а исключительно химиотерапией лечить только тех пациентов, у которых опухоли негативны по всем трем биомаркерам. Опухоли HER2-ve, ER+ve можно лечить только гормональной терапией. Из обсуждаемых режимов химиотерапии жизнеспособной опцией является комбинация *доцетаксел* + циклофосфамид, а также высокодозовая комбинация доксорубицина и циклофосфамида с последующим *наклитакселем*.

В рекомендациях ESMO подчеркивается, что трастузумаб следует комбинировать только с *таксанами*, но не с антрациклинами. Далее, трастузумаб не следует применять с гормональной терапией без химиотерапии. Поэтому комбинация с *таксанами* остается единственным вариантом для трастузумаб-содержащих режимов. ESMO рекомендует применять антрациклины у всех пациентов умеренного или высокого риска и особенно у пациентов с HER2-положительным заболеванием, и оставлять *таксаны* для пациентов с высоким риском рецидивирования (10-летний риск рецидивирования >50 %).

Положительные узлы (поражение 1–3 узлов) И	Отсутствие ER и PgR ИЛИ
	Гиперэкспрессия или амплификация гена HER2 ИЛИ
	Положительные узлы (поражение 4 или более узлов)

2.3.3 Определение пациентов с раком молочной железы высокого риска (10-летний риск рецидивирования > 50 %) в рекомендациях ESMO (2009)

Для этой группы пациентов ESMO рекомендует *таксаны*. ER — эстрогеновые рецепторы; PgR — рецепторы прогестерона.

В качестве предпочтительной анти-HER2-терапии NCCN рекомендует режим AC (доксорубицин, циклофосфамид), затем *доцетаксел* + трастузумаб. В отличие от ESMO, NCCN рекомендует комбинировать гормональную терапию с химиотерапией. Группа признала наиболее предпочтительными режимами адъювантной терапии

DAC (доцетаксел, доксорубин, циклофосфамид), а также высокодозовую AC (доксорубин, циклофосфамид) и AC → паклитаксел. Таким образом, таксаны составляют существенный элемент всех режимов, рекомендованных NCCN.

2.3.4 Распространенный и метастатический рак молочной железы

И ESMO, и NCCN рекомендуют применять препараты последовательно, а не в режиме комбинированной химиотерапии.

Согласно рекомендациям ESMO, лечение метастатического рака молочной железы носит паллиативный характер, поэтому должны применяться менее агрессивные терапевтические режимы. До начала прогрессирования заболевания при ER+ve-опухолях рекомендуется гормональная терапия, а затем переход на химиотерапию. При HER2-ve-опухолях после начала прогрессирования заболевания на антрациклинах в контексте адъювантной терапии стандартной терапией первой линии остаются таксаны. При опухолях HER2+ve рекомендации выдвигают на первый план трастузумаб +/-химиотерапия с продолжением трастузумаба даже после начала прогрессирования.

NCCN не проводит в явной форме границу между антрациклинами (доксорубин или эпирубин) и таксанами (доцетаксел или паклитаксел) в режиме монохимиотерапии, а также в составе комбинированных режимов, к которым относятся антрациклин-содержащие CAF/FAC (5-фторурацил, доксорубин, циклофосфамид),

FEC (5-фторурацил, эпирубин, циклофосфамид), EC (эпирубин, циклофосфамид), CMF (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил) и таксан-содержащие схемы (доксорубин+доцетаксел или паклитаксел, доцетаксел+капецитабин, гемцитабин+паклитаксел). При HER2+ve опухолях рекомендуется применять трастузумаб с паклитакселом (+/-карбоплатин), доцетакселом или винорелбином.

В рекомендациях ESMO и NCCN комбинация с таксанами остается единственным приемлемым решением для трастузумаб-содержащих режимов. Это связано с кардиотоксичностью антрациклинов и отсутствием данных по применению трастузумаба с гормональной терапией или в режиме монотерапии.

2.4 Выводы

Анализ показывает, что основное место в рекомендациях NCCN отводится доцетакселу. Более того, в них рекомендовано применять доцетаксел в контексте адъювантной терапии, не ограничиваясь пациентами высокого риска, что важно, потому что большинство диагностированных случаев рака молочной железы подпадают под адъювантное лечение.

К тому же, рекомендации NCCN можно продвигать как наиболее надежные, так как они основаны на доказательствах, включают мнения экспертов и разрабатывались при участии самого большого количества специалистов. Вместе с тем, рекомендации ESMO признаются российскими врачами и будут рассматриваться в анализе в первую очередь.

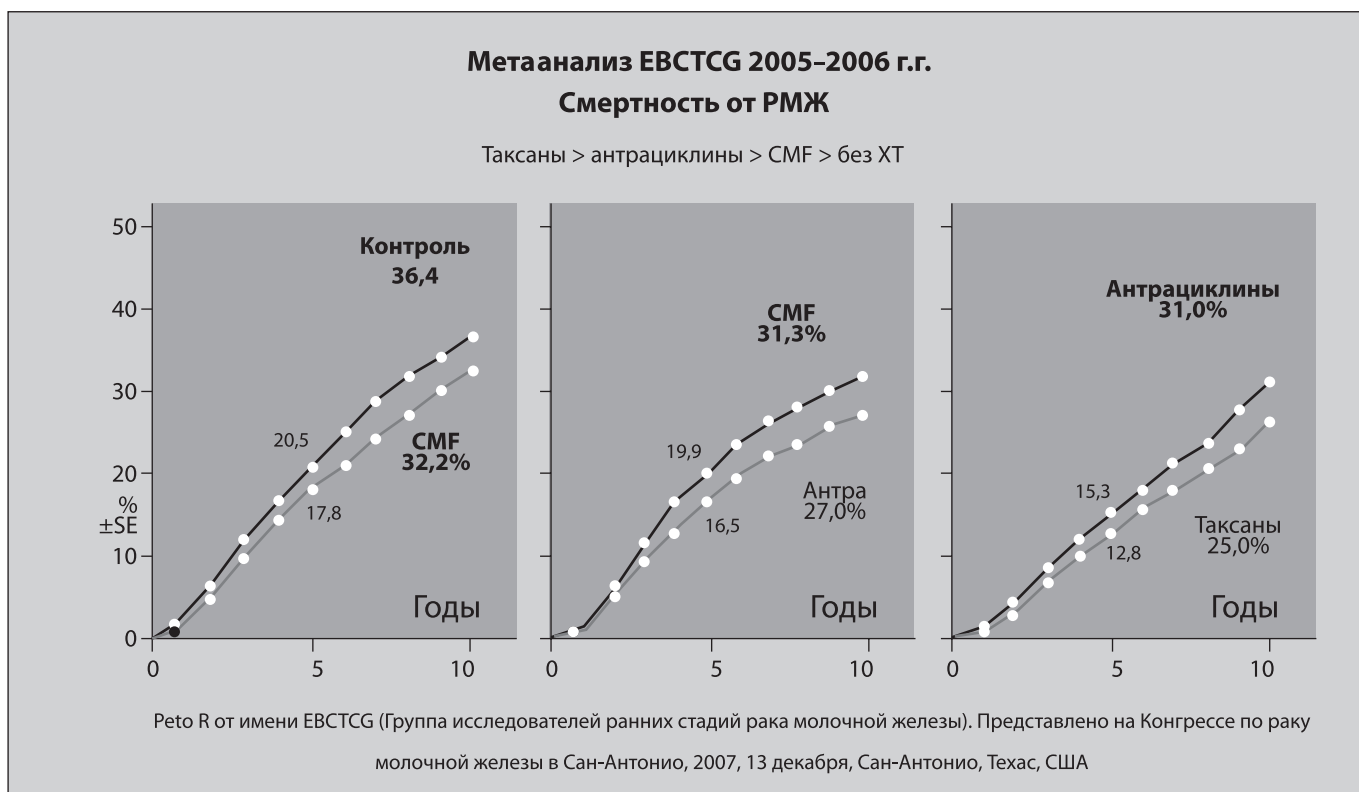


Рис. 3. Смертность при раке молочной железы

3. Режимы химиотерапии рака молочной железы

3.1 Место доцетаксела в режимах химиотерапии рака молочной железы

Лечение *таксанами* рака молочной железы на ранних стадиях может резко увеличить выживаемость пациентов. Представленные ниже цифры показывают прогрессирующее снижение долгосрочной смертности, которое достигается за счет внедрения новых агентов для адъювантной терапии. Метаанализы показали пользу от применения таксанов в условиях адъювантной терапии независимо от возраста, поражения лимфатических узлов, экспрессии гормональных рецепторов и статуса HER2. *Таксаны* дают максимальное снижение смертности по сравнению с антрациклинами и CMF (рис. 3).

- Доцетаксел — единственный таксан, рекомендованный для применения с антрациклинами, последовательно или одновременно, или в схемах без антрациклинов.
- Другой таксан — паклитаксел — менее универсален и рекомендован только для последовательного применения с АС (еженедельно или раз в две недели при плотнодозовом режиме).
- При лечении ранних стадий рака молочной железы в режиме монотерапии доцетаксел превосходит паклитаксел при введении один раз в три недели по 3-летней выживаемости без признаков прогрессии заболевания (Watanabe, 2008).
- Это делает доцетаксел самым предпочтительным из таксанов, так как его можно применять в разных режимах и, следовательно, он подходит для разных групп пациентов.

Ниже перечислены все возможные области применения *доцетаксела* (на основании всех трех руководств)

Адъювантная терапия операбельного рака молочной железы с положительными лимфатическими узлами

- Опухоли HER2-ve:
 - 3xFEC (3 цикла фторурацила, эпирубина, циклофосфида) → 3 цикла доцетаксела;
 - доцетаксел + циклофосфамид (DC);
 - DAC (доцетаксел, доксорубин, циклофосфамид);
 - АС → доцетаксел;
 - Доксорубин → доцетаксел → CMF (A-D-CMF).

Таблица 11

Режимы адъювантной терапии

Таксан	Режим	Кол-во циклов	Продолжительность цикла (в неделях)
Доцетаксел	DAC	6	3
	FEC-D	3-3	3-3
	A-D-CMF	3-3-3	3-3-4
	DC	4	3

(А, доксорубин; С, циклофосфамид; D, доцетаксел; E, эпирубин; F, фторурацил; G-CSF, филграстим; M, метотрексат)

ESMO рекомендует целый ряд доцетаксел-содержащих адъювантных режимов (2009) (табл. 11). ESMO рекомендует таксаны для пациентов высокого риска.

- Опухоли HER2+ve:
 - АС (доксорубин, циклофосфамид) → доцетаксел + трастузумаб;
 - DCN (доцетаксел, карбоплатин, трастузумаб).

Местнораспространенный и метастатический рак молочной железы

- При HER2-ve опухолях:
 - после неудачного лечения антрациклинами или алкилирующими агентами доцетаксел применяется в режиме монотерапии (с нейтропенией можно справиться с помощью пегилированного филграстима);
 - после неудачи на антрациклинах: доцетаксел +/- капецитабин;
 - доцетаксел + доксорубин (терапия 1-й линии).

Таблица 12

Режимы для лечения распространенного/метастатического рака молочной железы

	Режимы, включающие таксаны
Монотерапия	Паклитаксел, монотерапия еженедельно
	Доцетаксел, монотерапия 1 раз в 3 недели или раз в неделю
Комбинированные схемы	Доксорубин/таксан (паклитаксел или доцетаксел)
	Эпирубин/таксан (паклитаксел или доцетаксел)
	Доцетаксел/капецитабин
	Паклитаксел/гемцитабин
	Паклитаксел/винорелбин

Таксан-содержащие режимы рекомендованы ESMO для лечения распространенного/метастатического рака молочной железы (2009) (табл. 12).

3.2 Доцетаксел в сравнении с паклитакселем при метастатическом РМЖ

По сравнению с паклитакселем, назначаемым после прогрессирования заболевания на антрациклинах, доцетаксел увеличивает общую выживаемость (ОВ) на 2,7 месяцев (15,4 и 12,7, соответственно) и время до прогрессии заболевания (ВДПЗ) на 2,1 месяца. С доцетакселем связано увеличение частоты гематологических и негематологических токсических реакций степени 3/4. Эти результаты получены в РКИ фазы III (Jones et al., SABCS 2003).

В отличие от паклитаксела, доцетаксел обеспечивает более высокую частоту объективных ремиссий, чем доксорубин (47,8 % и 33,3 %, соответственно; P = 0,008), при терапии 2-й линии метастатического рака молочной железы (Paridaens, 2000). В группе доксорубина чаще возникали такие явления, как фебрильная нейтропения и тяжелые инфекции.

По сравнению со стандартными антрациклин-содержащими режимами, доцетаксел в комбинации с антрациклинами обеспечивал более высокую частоту объективных ремиссий в 4 основных клинических исследованиях, тогда как комбинации паклитаксел-антрациклин были эффективнее только в 2 из 4 исследований паклитаксела.

В клинических исследованиях комбинаций таксаны+трастузумаб у пациентов с HER2+ опухолями только комбинация доцетаксел+трастузумаб показала статистически значимое увеличение общей выживаемости по сравнению с монотерапией трастузумабом (исследование M77001).

3.3 Самые популярные схемы химиотерапии в России (база данных о выписке ЛС)

В России пациенты высокого риска составляют 60 % популяции пациентов с РМЖ, получающих адъювантную терапию (соответствующих критериям ESMO).

Адъювантная терапия:

- 12 % пациентов получают режимы на основе таксанов (8 % доцетаксел, 4 % паклитаксел);
- CAF 53 %, AC 17 % (FAC включает те же цитотоксические агенты, что и CAF);
- CMF 8 %;
- 3 % трастузумаб (12 % HER2+ пациентов, получающих адъювантную терапию).

3.4 Перспективы

Лечение местно-распространенного/метастатического заболевания

ESMO рекомендует назначать пациентам с метастатическим заболеванием менее активную терапию. Таким пациентам рекомендовано проводить паллиативное лечение, нацеленное на улучшение качества жизни и, по возможности, увеличение ее продолжительности. ESMO рекомендует назначать таксаны ER-отрицательным пациентам, не отвечающим на гормональную терапию. Однако в России таксаны получают более 50 % пациентов с метастазами. Это неоправданно с точки зрения эффективности затрат, так как:

- 53 % режимов включают таксаны (16 % доцетаксел; 38 % паклитаксел);
- 47 % пациентов получают CAF или AC (67 % антрациклины и 51 % CAF);
- трастузумаб применяется в 6 % случаев метастатического заболевания (приблизительно у 25 % пациентов с метастатическим HER2+ заболеванием).

Рекомендации.

- Шире внедрять режим доцетаксел + капецитабин.
- Шире применять доцетаксел как предпочтительное дополнение к трастузумабу.

Предлагаемые альтернативные режимы химиотерапии для России с оценкой возможных полезных эффектов

Место доцетаксела в клинических рекомендациях

Как следует из нашего обзора и анализа международных рекомендаций по лечению рака молочной железы, желательно, чтобы новые терапевтические режимы в России были основаны на рекомендациях NCCN. В России необходимо продвигать рекомендации NCCN, потому что пока ими руководствуется недостаточное количество врачей. С другой стороны, в России более широко признаны рекомендации ESMO, поэтому здесь представлены все режимы на основе таксанов, рекомендованные ESMO.

По режиму DAC есть клинические данные по адъювантному лечению и также данные, отличающие доцетаксел от паклитаксела в контексте адъювантного лечения (Sparano 2008) и в режиме монокимиотерапии при метастатическом заболевании.

Предлагаемые альтернативные режимы адъювантной терапии рака молочной железы с положительными лимфатическими узлами

Лечение рака молочной железы принесет тем больше пользы в плане увеличения выживаемости, чем раньше оно начато, т.е. в контексте адъювантной терапии. Режим CMF в настоящее время не рекомендован ни в одном из трех рассматриваемых руководств и применяется в России у приблизительно 8 % пациенток с ранними стадиями рака молочной железы. Антрациклины, как было показано, превосходят CMF (10-летняя смертность: 27 % и 31,3 %, соответственно), впоследствии было показано значительное превосходство таксанов над антрациклинами (10-летняя смертность: 25,9 % и 31 %, соответственно) (табл. 13).

1. Замена 6FAC на 6DAC (доцетаксел, доксорубицин, циклофосфамид).

При сравнении режимов DAC и FAC в РКИ получено самое большое абсолютное увеличение показателей ВВПЗ и ОВ в исследованиях адъювантной терапии (BCIRG, Martin 2005):

- Увеличение ОВ: снижение относительного риска смерти на 30 % (абсолютное увеличение 5-летней ОВ на 6 %).
- Увеличение ВВПЗ: снижение относительного риска рецидивирования на 28 % (абсолютное увеличение 5-летней ВВПЗ на 7 %).
- Результаты не зависят от вовлечения лимфатических узлов, статуса HER2, менопаузы и гормонального статуса.
- При режиме DAC рекомендуется первичная профилактика Г-КСФ (филграстим) из-за риска нейтропении.

2. Замена FAC на режим 3FEC → 3доцетаксел: 3 цикла (фторурацил, эпирубицин, циклофосфамид) → 3 цикла доцетаксела.

FEC — режим на основе антрациклина, сходный с FAC, но с заменой доксорубина на эпирубицин. Дан-

Таблица 13

Эффективность режимов химиотерапии рака молочной железы

Более старый режим	Более новый режим	Сравнение 10-летней смертности	Абсолютный эффект на смертность за 10 лет
CMF	Антрациклины (FAC, AC)	27 % против 31,3 %	4,3 %
Антрациклины (FAC, AC)	Таксаны	25,9 % против 31 %	5,1 %

Применение таксанов обеспечило прогресс в лечении ранних стадий рака молочной железы.

ные по эффективности демонстрируют превосходство режима 3FEC→3доцетаксел над 6FEC, но не 6FAC. Замена 3 циклов антрациклинов на доцетаксел увеличивает общую выживаемость.

Режим 3FEC→3доцетаксел имеет более благоприятный профиль побочных эффектов, чем режим DAC: частота фебрильной нейтропении гораздо ниже, чем на режиме DAC (независимое РКИ). Более того, этот режим позволяет снижать кардиотоксичность антрациклинов на 50 %. Этот вполне приемлемый вариант, особенно для пожилых пациентов (50 лет и старше).

3FEC→3доцетаксел vs 6FEC:

- 5-летняя ОВ: 90,7 % и 86,7 %, соответственно;
- 5-летняя ВДПЗ: 78,3 % и 73,2 %, соответственно;
- Результаты не зависят от количества вовлеченных лимфатических узлов или статуса гормональных рецепторов;
- Режим 3 FEC → 3 доцетаксел выполним без системных антибиотиков и/или Г-КСФ.

— Этот режим имеет более благоприятный профиль побочных эффектов, чем DAC: частота фебрильной нейтропении была только 11,2 % по сравнению с 24,7 % на DAC (независимые РКИ).

— Снижение риска острых и отсроченных кардиологических осложнений, так как системное воздействие антрациклинов ниже на 50 %.

3. Замена 4AC на режим 4доцетаксел + циклофосфамид у пациентов, которым следует избегать кардиотоксичности.

Исследование USO 9735 показало увеличение 7-летней ОВ при DC по сравнению с AC: 87 % на DC и 82 % на AC. Однако антрациклины рекомендованы ESMO для адъювантной терапии всех пациентов умеренного и высокого риска (все кандидаты на адъювантную химиотерапию), и этот режим применения таксанов будет включен в модельные расчеты для пациентов, которым нельзя назначать антрациклины из-за кардиотоксичности.

4. Внедрение режима AC→доцетаксел + трастузумаб — Исследование BCIRG 006.

5. Внедрение режима доцетаксел+карбоплатин+трастузумаб.

Это второй из самых предпочтительных режимов трастузумаба, рекомендованный NCCN. Из-за высокой стоимости включен в модельные расчеты для сравнения.

Предлагаемые альтернативные режимы лечения метастатического рака молочной железы

В настоящее время лечение метастатического рака молочной железы в России опирается на режимы FAC или AC и также на режимы капецитабина. Однако при терапии 1-й линии 53 % пациентов получают таксаны.

Вместо FAC или AC (также с капецитабином) пациентам с метастатическим раком молочной железы следует предлагать доцетаксел в режиме монотерапии или в комбинациях: доцетаксел + доксорубин (AT) или доцетаксел + капецитабин. Поскольку пациенты с метастатическим раком молочной железы представляют меньшинство, ситуация с лечением метастатического заболевания не включена в модельные расчеты.

1. Замена FAC на AD (доксорубин + доцетаксел) в терапии 1-й линии метастатического заболевания. (Bontenbal, 2005):

- Увеличение медианной ОВ: 22,6 месяцев в сравнении с 16,2 месяцами: увеличение на 6,4 месяцев (AD vs FAC).
- Увеличение медианного ВДПЗ: 8 месяцев и 6,6 месяцев, увеличение на 1,4 месяца.

2. Добавление доцетаксела к капецитабину у пациентов, получающих химиотерапию 2-й линии (после прогрессии на антрациклинах).

Одновременное применение доцетаксела с капецитабином (O'Shaughnessy, 2002):

- увеличение медианной ОВ до 14,5 месяцев с 11,5 месяцев: увеличение на 3 месяца (капецитабин+доцетаксел против доцетаксела);
- отсрочка прогрессирования: медианное ВДПЗ 6,1 месяцев против 4,2 месяцев.

Этот режим интересен тем, что в настоящее время капецитабин — один самых широко применяемых препаратов для этой популяции пациентов. Комбинированная терапия (доцетаксел + капецитабин) увеличивает медианную общую выживаемость на 3 месяца по сравнению с монотерапией таксанами.

3. Продвижение доцетаксела как дополнения к трастузумабу в терапии 1-й линии.

Трастузумаб утвержден ЕМА в качестве дополнения к доцетакселу в терапии 1-й линии и также как дополнение к паклитакселу, но последний только у пациентов, которым нельзя назначать антрациклины. Таким образом, в терминах регистрационного удостоверения доцетаксел превосходит паклитаксел. NCCN рекомендует доцетаксел в качестве ценного дополнения к трастузумабу.

Мы считаем, что важно постоянно подчеркивать целесообразность добавления трастузумаба к таксанам и что таксаны — это единственные препараты, рекомендованные для совместного использования с трастузумабом. Однако эта популяция пациентов малочисленна.

3.5 Выводы

Доцетаксел — многосторонний препарат, и его можно применять во многих клинических ситуациях. Этот препарат должен считаться стандартом лечения молочной железы на ранних стадиях.

- *Доцетаксел* превосходит антрациклины и CMF и дает наибольшую пользу для выживаемости при применении адъювантной терапии.
- *Доцетаксел* превосходит паклитаксел при адъювантной терапии и при лечении метастатического заболевания.
- *Доцетаксел* эффективен в различных комбинациях: с антрациклинами (одновременно и последовательно), в режимах без антрациклинов и с трастузумабом при HER 2+- раке молочной железы.

- Целесообразность выделения бюджетных средств на режимы адъювантной терапии на основе *доцетаксела* обоснована фармакоэкономическими данными.

В табл. 14 приводятся режимы и популяции пациентов, которые были использованы для моделирования исходов и затрат, связанных с заменой принятых в России режимов на основе антрациклина на более современные *доцетаксел*-содержащие схемы. В табл. 15 приводятся результаты сравнения влияния инвестиций в 8 млн евро и рассчитывается эффективность затрат на лечение рака молочной железы. В табл. 16-17 приведены результаты моделирования затрат и оценка влияния на бюджет схем химиотерапии рака молочной железы, показывающие клинико-экономическую перспективу применения *доцетаксела* при этом заболевании.

Метастатический рак молочной железы имеет плохой прогноз, и главной задачей является паллиативное лечение. Однако и при этом показании *доцетаксел* может увеличить выживаемость пациентов.

Таблица 14

Режимы и популяции пациентов, которые были использованы для моделирования исходов и затрат

Режим	Клинические преимущества в РКИ или мета-анализах (5-летняя ОВ/ВБПЗ)	Преимущества с точки зрения токсичности и побочных эффектов	Субпопуляция: % пациентов-кандидатов на адъювантную терапию, которым особенно подходит этот режим	Комментарии
Адъювантная терапия				
Замена 6FAC на 6TAC в терапии 1-й линии	6 % (87 % против 81 %)	Нет	60 % всех РМЖ или 70 % кандидатов на адъювантную терапию	BCIRG 001
	7 % (75 % против 68 %)			
Замена 6FEC на 3FEC→3доцетаксел	4 % (90,7 % против 86,7 %)	Ниже частота фебрильной нейтропении степени 3-4, но выше частота ФН, ниже кардиотоксичность	Пациенты с высоким риском рецидива 60 % всех РМЖ или 70 % кандидатов на адъювантную терапию)	PACS 01
	5,1 % (78,3 % против 73,2 %)			
Замена 4AC на 4DC (доцетаксел + циклофосфамид)	3 % (90 % против 87 %)	Выше частота нейтропении, нет застойной сердечной недостаточности и поздней летальности из-за вторичного рака	При наличии риска кардиотоксичности (данных о распространенности в России нет)	USO 9735
	6 % (86 % против 80 %)			
Внедрение режима 4AC →доцетаксел + трастузумаб (4AC-D против 4AC-DH)	6 % (92 % против 86 %)	Нет по сравнению с TCH	25 % всех кандидатов на адъювантную терапию	BCIRG 006
	6 % (77 % против 83 %)			
Внедрение режима доцетаксел + карбоплатин + трастузумаб (дорогостоящий режим, который включен в модель только для сравнения)	5 % (91 % против 86 %)	Лучше профиль токсичности по сравнению с AC-TN, ниже кардиотоксичность, меньше долгосрочных токсических эффектов	25 % всех кандидатов на адъювантную терапию, особенно с риском кардиотоксичности	

Таблица 15

**Сравнение эффективности дополнительных инвестиций в лечение ранних стадий рака молочной железы
(8 млн евро)**

Режим	Количество женщин в год, которые могли бы получить лечение, если бы в препараты для лечения ранних стадий РМЖ было инвестировано на 8 млн евро больше**	Дополнительные годы сохраненной жизни без заболевания
6DAC	568	617
6FAC		
3FEC->3D	1355	1040
6FEC		
4DC	904*	816
4AC		
4AC-> 4D+25H	180	163
4AC-4D		
6CarbopD-29H	168	126
4AC-4D		
*теоретически количество женщин-кандидатов на этот режим меньше		
**включена стоимость всех препаратов режима		

Таблица 16

Результаты моделирования сравнительной эффективности затрат

	Режим	Дней химиотерапии	Дополнительно рецидивов предотвращено*	Дополнительные годы сохраненной жизни*	КЭДЗ (на год сохраненной жизни без заболевания)**
Терапия	6DAC	6	100	10,535	€13 358
Сравнение	6FAC	6			
Терапия	3FEC->3D	6	110	7,675	€7 689
Сравнение	6FEC	6			
Терапия	4DC	4	300	9,030	€9 799
Сравнение	4AC	4			
Терапия	4AC-> 4D+25H	33	0	9,030	€49 179
Сравнение	4AC-4D	8			
Терапия	6CarbopD-H	29	0	5,153	€63 288
Сравнение	4AC-4D	8			
*при условии, что лечение получают 10 000 женщин					
**моделирование перспектив продолжительности жизни					
КЭДЗ — коэффициент эффективности дополнительных затрат. Стоимость режимов указана в Приложении В.					

- Предложение режима на основе таксанов AD (доксорубин + доцетаксел) вместо антрациклин-содержащего режима FAC женщинам с впервые диагностированным метастатическим заболеванием повысит их шансы на выживание.
- Женщинам, заболевание которых прогрессировало на терапии антрациклинами, должен быть предложен комбинированный режим на основе таксанов (доцетаксел+капецитабин) для повышения их шансов на выживание.

- КЭДЗ для режимов доцетаксела в 2,8–4,7 раз ниже рекомендованного ВОЗ порогового значения (3 x подушевой ВВП).
- Режимы трастузумаба в настоящее время превышают это пороговое значение.
- Если добавить стоимость введения препаратов, КЭДЗ для лечения трастузумабом будет еще выше, поскольку требуется провести 29–33 циклов по сравнению с 4–8 для альтернативных режимов доцетаксела.
- Режим DC не рекомендуется ESMO для всех и подходит для тех пациентов, которые должны избегать кардиотоксичных антрациклинов (доксорубин, эпирубин), включенных в другие режимы доцетаксела. Вместе с тем, этот режим имеет очень благоприятный коэффициент эффективности затрат.

- Если бы в здоровье женщин, которым поставлен диагноз рака молочной железы, было инвестировано дополнительно 8 млн евро, это сохранило бы обществу от 568 до 1040 дополнительных лет жизни (без заболевания).
- Эта выгода для здоровья почти в 6 раз превышает эффект от расходования тех же денег на трастузумаб.

- Так как режим DAC подходит для большой популяции пациентов, его влияние на бюджет наиболее значимо.
- В то же время, этот режим обеспечивает максимальный медицинский эффект: по сравнению с трастузумабом, более чем в 5 раз увеличивает количество сохраненных лет жизни без симптомов заболевания.
- Если бы режим FEC-D был использован вместо DAC, влияние на бюджет было бы в 1,7–2,1 раза меньше, чем при применении трастузумаба, при том что медицинский эффект был бы в 3,8 раз больше (годы жизни без симптомов заболевания).

Таблица 17

Влияние на бюджет и исходы включенных в модельные расчеты режимов

Режим	Количество подходящих пациенток в России за 1 год	Добавочная стоимость лечения новых случаев в России в год	Дополнительное количество лет сохраненной жизни без заболевания
6DAC	31 208	€464 369 374	32 878
6FAC	31 208		
3FEC->3D	31 208	€184 200 910	23 954
6FEC	31 208		
4DC	274	€60 588 007	247
4AC	274		
4AC-> 4D+25H	6 847	€304 067 560	6 183
4AC-4D	6 847		
6CarbopD-29H	6 847	€392 030 384	5 153
4AC-4D	6 847		
Количество женщин-кандидатов основывается на данных из Приложения А			

Приложение А

Количество случаев, использованных в модельных расчетах влияния на бюджет

Случаи	Количество
Общий коэффициент заболеваемости раком молочной железы в России (2008)	52 469
Адъювантные случаи — годовая частота	0,87
Адъювантные случаи — абсолютное количество за год	45 648
Высокий риск рецидивирования рака молочной железы на ранних стадиях	0,60
Женщины с риском кардиотоксичности (не могут принимать антрациклины)	0,01
Доля HER2-положительных среди кандидатов на адъювантную терапию	0,25
Количество женщин высокого риска — кандидатов на терапию таксанами в режиме адъювантной терапии	31 481
Количество женщин, которые не могут принимать антрациклины	274
Количество женщин — кандидатов на первичную терапию таксанами, которые могут принимать антрациклины	31 208
Количество женщин-кандидатов на первичную терапию Герцептином	6 847

Приложение В

Цены на модельные химиотерапевтические схемы (только стоимость препаратов)

Схема	Государственная цена/курс [евро]
6DAC	14 880 €
6FAC	807 €
3FEC->3D	7 887 €
6FEC	1 984 €
4DC	9 264 €
4AC	415 €
4AC->4D+25H	54 039 €
4AC->4D	9 630 €

D-доцетаксел; А-доксорубицин; С-циклофосфамид; Е-эпирубицин; F-фторурацил; H-трастузумаб

4. Клинико-экономическая оценка доцетаксела тригидрата (Таксотер) при адъювантной и химиотерапии первой линии рака молочной железы

Резюме: На основании моделирования результатов клинических рандомизированных исследований установлено, что Таксотер является клинически и экономически оправданным компонентом комбинированного адъювантного лечения рака молочной железы в следующих случаях:

- операбельный рак молочной железы (схемы Таксотер — доксорубицин — циклофосфамид и 5-фторурацил — циклофосфамид — эпирубицин — Таксотер);
 - местно-распространенный рак молочной железы / метастатический рак молочной железы, схема Таксотер — доксорубицин;
 - первая линия лечения местно-распространенного рака молочной железы / метастатического рака молочной железы с высокой экспрессией HER2, схема Таксотер — трастузумаб.
- Схема с использованием Таксотера (Таксотер —

доксорубицин — циклофосфамид) обладает клинико-экономическими преимуществами перед схемой 5-фторурацил — доксорубицин — циклофосфамид по числу предотвращаемых смертельных исходов и стоимости одного года сохраненной жизни при операбельном раке молочной железы.

Преимущества лечения Таксотер — трастузумаб по сравнению с паклитаксел — трастузумаб складываются за счет большего числа предотвращенных случаев смерти и показателя сохраненных лет жизни. При этом прогнозные затраты на спасение одной жизни при местно-распространенном / метастатическом раке молочной железы с высокой экспрессией HER2 при использовании в качестве первой линии Таксотер — трастузумаб несколько меньше, что в совокупности с клиническими результатами создает клинико-экономические преимущества этой комбинации.

На основании анализа чувствительности установлено, что использование Таксотера в схемах адъювантной химиотерапии и химиотерапии первой линии рака молочной железы является фармакоэкономически целесообразным.

С учетом клинико-экономической экспертизы Таксотер может быть рекомендован для включения в программы государственного возмещения для оказания помощи больным женщинам при раке молочной железы.

Список сокращений:

CER (cost-effectiveness ratio) — коэффициент стоимость-эффективность;
 ICER (incremental cost-effectiveness ratio) — инкрементальный коэффициент стоимость-эффективность;
 в/в — внутривенное введение;
 ПЗ — прямые затраты;
 СБ — стоимости болезни;
 ЭФ — эффективность;
 РМЖ — рак молочной железы;
 МРРМЖ — местно-распространенный рак молочной железы;
 МРМЖ — метастатический рак молочной железы;
 ХТС — химиотерапевтические средства;
 Т — доцетаксела тригидрат (Таксотер);
 П — паклитаксел;
 Д — доксорубин;
 Ц — циклофосфамид;
 Ф — 5 фторурацил;
 Э — эпирубин;
 Тз — трастузумаб;
 Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (ленограстим).

За последние десять лет таксаны наряду с антрациклинами прочно заняли лидирующие позиции в лечении рака молочной железы (РМЖ), как диссеминированного, так и раннего.

Доцетаксела тригидрат (Таксотер®) — полусинтетическое соединение, обладающее антиапоптотическим эффектом. Многочисленные клинические исследования применения доцетаксела тригидрата при метастатическом РМЖ доказали его высокую эффективность в отношении числа объективных ответов. Наиболее изученными являются комбинации доцетаксела тригидрата и антрациклинов вследствие отсутствия к ним перекрестной резистентности. Поэтому большое значение приобретает оптимизация режимов адъювантной химиотерапии РМЖ, применение которых позволит улучшить показатели выживаемости. В последние годы доцетаксела тригидрат активно исследуется в качестве компонента адъювантной химиотерапии РМЖ. При планировании исследований адъювантного лечения РМЖ применяются две основные стратегии: последовательная и комбинированная полихимиотерапия с доцетакселом тригидратом и антрациклинами.

Учитывая, что стоимость любой полихимиотерапии высокая, в подавляющем большинстве случаев бремя расходов на нее берут на себя государственная или страховая медицина. Поэтому актуальным является предоставление фармакоэкономических доказательств оправданности той или иной схемы. Не является исключением и Таксотер, экономические характеристики которого в Российской Федерации до настоящего времени изучены недостаточно.

Знание уровня расходования средств на схемы адъювантной химиотерапии и химиотерапии первой линии рака молочной железы, в которых этот препарат с клиническим успехом применяется в нашей стране в течение ряда лет, позволит обосновать и экономическую целесообразность его использования.

4.1. Цели исследования:

1. Провести клинико-экономическую экспертизу целесообразности адъювантной химиотерапии комбинации таксотер + доксорубин + циклофосфан (ТДЦ) в сравнении с комбинацией 5-фторурацил + доксорубин + циклофосфан (ФДЦ) с добавлением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) при операбельном раке молочной железы с поражением регионарных лимфоузлов.

2. Провести клинико-экономическую экспертизу целесообразности адъювантной химиотерапии последовательного применения комбинации 5-фторурацил + эпирубин + циклофосфан и таксотер (ФЭЦ-Т) в сравнении с комбинацией 5-фторурацил + эпирубин + циклофосфан (ФЭЦ) при операбельном раке молочной железы с поражением регионарных лимфоузлов.

3. Установить клинико-экономическую целесообразность химиотерапии комбинации таксотер + доксорубин (ТД) в сравнении с комбинацией доксорубин + циклофосфан (ДЦ) в качестве первичного лечения (1-я линия) местнораспространенного или метастатического рака молочной железы.

4. Доказать клинико-экономическую целесообразность химиотерапии таксотер + трастузумаб (ТТз) в сравнении с комбинацией паклитаксел + трастузумаб (ПТз) у пациентов с метастатическим раком молочной железы с опухолевой экспрессией HER2 в случае отсутствия предшествующей химиотерапии.

4.2 Методы клинико-экономического анализа

Использована общепринятая методика клинико-экономического анализа, отраженная в отраслевых стандартах «Клинико-экономического исследования» (Общее положение ОСТ 91500.14.0001-2002) [1, 2]. При проведении клинико-экономической оценки использовали два метода: описательный анализ и фармакоэкономический анализ.

Под описательным анализом понимали метод определения стоимости болезни (cost of illness — СБ). Формула для расчета СБ = сумма прямых затрат (ПЗ).

При проведении фармакоэкономического анализа был применен анализ эффективности затрат (cost-effectiveness) с определением коэффициента CER (cost-effectiveness ratio).

Формула $CER = ПЗ/ЭФ$,

где CER — коэффициент стоимость-эффект;
 ПЗ — прямые затраты на химиотерапию (руб);
 ЭФ — эффективность лечения (%).

При различиях в эффективности и стоимости одного из исследуемых режимов по сравнению с другим режи-

мом был проведен инкрементальный анализ стоимости (incremental cost-effectiveness ratios — ICERs).

Формула $ICER = \frac{ПЗ\ 1\ метода - ПЗ\ 2\ метода}{ЭФ\ 1\ метода - ЭФ\ 2\ метода}$,

где ICER — инкрементальный коэффициент;
ПЗ 1 метода / 2 метода — прямые затраты на химиотерапию 1 метода / 2 метода (руб);
ЭФ 1 метода — эффективность лечения 1 метода (%) / эффективность лечения 2 метода.

Данный анализ проводили для определения дополнительных затрат (стоимости) для предотвращения 1 случая неэффективности химиотерапии и/или 1 года сохраненной жизни [1, 2].

При проведении вероятностного анализа чувствительности применяли такой показатель, как порог готовности общества платить (порог фармакоэкономической целесообразности — cost-effectiveness threshold), отражающий ту сумму, которую общество готово потратить для достижения определенного терапевтического эффекта или суррогатных точек для данной категории больных; его рассчитывали как трехкратный внутренний валовый продукт (ВВП) на душу населения [1–4].

Стоимость лечения.

Прямые затраты (ПЗ) включали:

- клиничко-лабораторные процедуры, проведенные при постановке диагноза РМЖ;
- затраты на химиотерапевтические средства (ХТС) при лечении РМЖ;
- затраты на введения ХТС.

При определении ПЗ на одно введение ХТС, помимо его цены из расчета дозы также учитывали ПЗ на растворы, системы для введения, катетеры, перевязочный материал.

Стоимость доцетаксела тригидрата (Таксотера) определена на основании средневзвешенной стоимости препарата по результатам аукционов и тендеров в 10 регионах РФ, проведенных в первой половине 2009 г. Затраты на приобретение дексаметазона, доксорубина, ленограстина, капецитабина, трастузумаба, фторурацила, циклофосфида, эпирубина были оценены на основании данных «Фарминдекс» [5]. Затраты на антиэметики оценены не были, т.к. сравниваемые режимы относят к категории одинаково эметогенных [6].

При диагностике основного заболевания в ПЗ была учтена стоимость следующих процедур [7,8]:

- маммография;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез;
- клиническое обследование;
- диагностическая биопсия молочных желез, лимфоузлов;
- гистологическое исследование ткани опухоли;
- определение рецепторов к эстрогенам/прогестерону в опухолевой ткани;

- иммуногистохимическое определение экспрессии рецептора HER2/neu;
- остеосцинтиграфия;
- рентгенологическое исследование скелета, легких;
- компьютерная томография скелета, головного мозга, органов брюшной и грудной полости.

Эффективность лечения.

В качестве эффективности определены:

- (1) безрецидивная выживаемость (в процентах);
- (2) общая выживаемость (в процентах).

4.3 Анализ клинических исследований

Был проведен систематический анализ клинических исследований применения доцетаксела тригидрата (Таксотера) в лечении операбельного РМЖ с метастазами в лимфоузлы, МРРМЖ и МРМЖ. При проведении данного исследования использовали базы данных «Medline» (с 1966 по февраль 2009 г.), Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Review (опубликованных на февраль 2009 г.), Clinical trials.gov. При поиске информации использовали следующие ключевые слова: docetaxel, breast cancer, adjuvant chemotherapy, metastatic breast cancer, node-positive breast cancer с ограничением поиска по критериям: randomized clinical trial, humans, hospital, в ряде случаев — clinical recommendations.

Критерии включения в анализ. В анализ вошли клинические исследования по лечению операбельного РМЖ с метастазами в лимфоузлы, МРРМЖ и МРМЖ.

Критерии исключения из анализа. В анализ не вошли исследования по лечению неинвазивного РМЖ *in situ*, а также исследования у пациенток, ранее получавших химиотерапию по поводу метастатического рака, пациентки с тяжелой соматической патологией, беременные и кормящие женщины.

Анализируемые данные. Для последующего систематического анализа в базу данных заносили следующие параметры клинических исследований: дизайн; количество исследуемых пациентов; используемые лекарственные средства; показания к использованию; доза; длительность приема; критерии эффективности использования; смертность; выживаемость; частота развития осложнений в связи с токсическими эффектами химиотерапии.

Затем проводили анализ полученных данных с позиций доказательной медицины. Применяли классификацию категорий надежности доказательств, используемую Формулярным комитетом Российской академии медицинских наук (РАМН) и в российской системе стандартизации в здравоохранении (см. табл. 18).

Основные клинические исследования, на которых основывалось построение моделей, соответствующие шкале «А», приведены в табл. 19. Результаты исследований, используемые при построении моделей, приведены в табл. 20–22.

Характеристика клинических исследований. Как видно из представленных в табл. 19 данных, в анализ вошли следующие клинические исследования:

Таблица 18

Шкала доказательств клинических исследований

Категория шкалы	Уровень доказательств	Виды исследований
А	Доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемому утверждению	- Высококачественный систематический обзор, мета-анализ - Большие РКИ с низкой вероятностью ошибок и однозначными результатами
В	Относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение	- Небольшие РКИ с неоднозначными результатами и средней или высокой вероятностью ошибок - Большие проспективные сравнительные, но нерандомизированные исследования - Качественные ретроспективные исследования на больших выборках больных с тщательно подобранными группами сравнения
С	Достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств	- Ретроспективные сравнительные исследования; - Исследования на ограниченном числе больных или на отдельных больных без контрольной группы - Личный неформализованный опыт экспертов

Таблица 19

Основные клинические исследования по применению доцетаксела тригидрата (Таксотера) в лечении операбельного РМЖ с метастазами в лимфоузлы, МРРМЖ и МРМЖ, соответствующие значению шкалы «А» (уровень доказательности А)

Автор, год	Химиотерапевтические средства	Количество пациенток	Номер ссылки
<i>Лечение операбельного РМЖ с метастазами в лимфоузлы</i>			
Martin, 2005	ТДЦ ФДЦ	745 746	9
Roche, 2006	ФЭЦ ФЭЦ-Т	996 1 003	10
<i>Лечение МРРМЖ или МРМЖ</i>			
Nabholtz, 2003	ТД ЦД	214 215	11
Marty, 2005	Т ТТЗ	94 92	12
Robert, 2006	ПТЗ ПТЗ + карбоплатин	98 98	13

(1) многоцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование III фазы эффективности и безопасности применения схемы ТДЦ в сравнении со схемой ФДЦ в качестве адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ с метастазами в лимфоузлы. В исследование включали женщин 18–70 лет с односторонним РМЖ, после первичного хирургического лечения с диссекцией подмышечных лимфоузлов [9]. Лечение состояло из 6 циклов. В 1-й день каждого цикла пациентки получали внутривенно ТДЦ (50 мг/м² Д, 500 мг/м² Ц, и 75 мг/м² Т) или ФДЦ (50 мг/м² Д, 500 мг/м² Ц и 500 мг/м² Ф). Перерывы между циклами составляли 21 день. Средняя длительность наблюдения составила 55 месяцев;

(2) многоцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование III фазы эффективности и безопасности применения схемы ФЭЦ-Т в сравнении

со схемой ФЭЦ в качестве адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ с метастазами в лимфоузлы. В исследование входили женщины 18–64 лет с односторонним РМЖ, после первичного хирургического лечения с диссекцией подмышечных лимфоузлов [10]. Пациентки получали или 6 циклов ФЭЦ (500 мг/м² Ф, 100 мг/м² Э и 500 мг/м² Ц) или 3 цикла ФЭЦ + 3 цикла монотерапии Т 100 мг/м². Перерывы между циклами составили 21 день. Выживаемость оценивалась через 5 лет после рандомизации;

(3) многоцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование III фазы эффективности и безопасности применения схемы ТД в сравнении со схемой ЦД 1-й линии терапии метастатического РМЖ. В исследование входили женщины 18–75 лет с метастатическим РМЖ, не получавшие терапию антрациклин-содержащи-

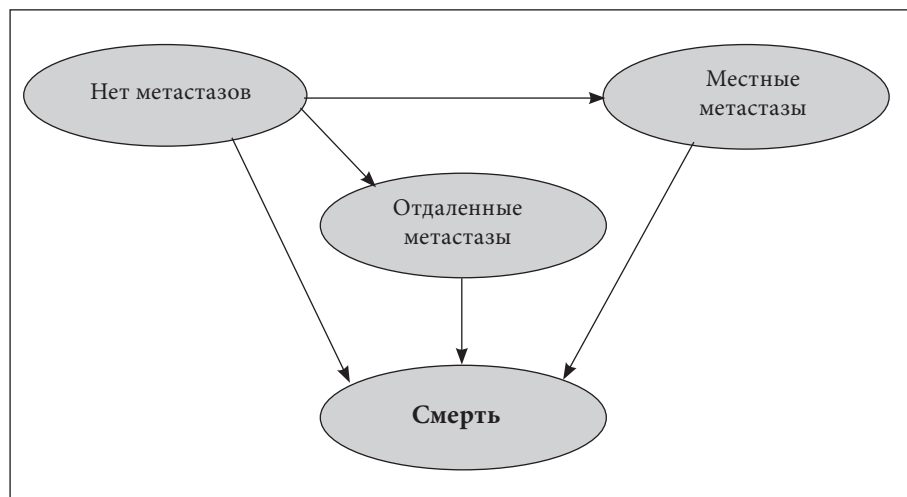


Рис. 4. Вероятность перехода в различные состояния при раке молочной железы.

ми схемами [11]. Пациентки получали ТД (75 мг/м² Т + 50 мг/м² Д) или ДЦ (60 мг/м² Д + 600 мг/м² Ц) в первый день каждого из 3-недельных циклов. Максимальное число циклов — 8. По окончании химиотерапии пациентки наблюдались каждые 2 месяца до смерти. Средний период наблюдения составил 49 месяцев;

(4) многоцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование III фазы эффективности и безопасности применения ТТз в сравнении с Т в 1-й линии терапии метастатического РМЖ. В исследование входили женщины 18–70 лет с МРМЖ с высокой степенью экспрессии HER2, не получавшие ранее химиотерапии по поводу МРМЖ [12]. Пациентки получали доцетаксел тригидрат (Т) 100 мг/м² в первый день каждого из 6 3-недельных циклов, и трастузумаб (Тз) в нагрузочной дозе 4 мг/кг, а затем — в поддерживающей дозе 2 мг/кг каждую неделю, или только Т. Наблюдение продолжалось в среднем 40,9 месяцев в группе ТТз и 35,9 месяцев в группе Т.

Для сравнения клинико-экономической целесообразности применения комбинации ТТз и ПТз брали данные из многоцентрового рандомизированного открытого клинического исследования III фазы по изучению эффективности и безопасности применения ПТз с карбоплатином или без него в качестве химиотерапии 1-го ряда метастатического РМЖ. В исследование входили женщины 18–70 лет с МРМЖ с высокой степенью экспрессии HER2. Пациентки получали паклитаксел (П) 175 мг/м² во второй день каждого из 6 3-недельных циклов, и трастузумаб (Тз) в нагрузочной дозе 4 мг/кг, а затем — в поддерживающей дозе 2 мг/кг каждую неделю [13].

В проводимых клинических исследованиях регистрировали следующие исходы: прогрессирование заболевания; летальный исход, связанный с заболеванием; другой летальный исход (не связанный с заболеванием). Учитывали также вероятность развития серьезных токсических реакций.

Вероятность перехода в различные состояния при РМЖ (динамика и «развитие» метастазов с их переходами во времени и исходами) представлена на рис. 4.

4.4 Структура модели.

При построении «модели анализа решений» были использованы рекомендации международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [14].

В анализе использованы четыре модели:

(1) Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ТДЦ (рис. 5).

(2) Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ФЭЦ-Т (рис. 6).

(3) Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии МРМЖ/МРМЖ схемой ТД (рис. 7).

(4) Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии МРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2 комбинацией ТТз (рис. 8).

«Модель анализа решений» была основана на клинических исследованиях, а также на данных из дополнительных источников (табл. 18). Вероятность клинических исходов в каждой из исследуемых групп смоделирована в дереве решений. Выживаемость свыше периода наблюдения в клинических исследованиях смоделирована путем продления дерева решений с использованием модели Маркова на период 10 лет, т.к. имеющиеся данные позволяли экстраполировать не дольше этого периода, что для многих пациенток составляло весь период жизни.

4.4.1 Структура модели 1.

Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ТДЦ (рис. 5)

Модель была основана на результатах клинического исследования [9].

Модель начиналась с выбора схемы химиотерапии пациенткам после первичного хирургического лечения. Пациентки, получавшие схему ТД, получали премедикацию в виде 8 мг дексаметазона внутрь трижды до и трижды после инфузии Т. В случае развития токсических эффектов пациентки получали лечение Г-КСФ, который назначали в дальнейшем профилактически в дозе 150 мкг/м² ленограстима с 4-го по 11-й день каждого цикла. Рассматривалась вероятность рецидива двух типов — локального/регионального и метастатического. В случае развития метастатического рецидива модель предусматривала возможность назначения химиотерапии 1-й линии — капецитабин (в дозе 2 510 мг/м² 1–14 дней в среднем до 12 месяцев (средняя продолжительность жизни)) в группе,

получавшей Т, и Т в группе сравнения [15,16]. На всех этапах пациентки были подвержены риску смерти от других причин (сопутствующие заболевания или токсические эффекты). Пациентки, выжившие в 5-летний период наблюдения, заносились в «поддерево Маркова», в котором они были проанализированы на предмет вероятности летального исхода в связи с основным заболеванием [9]. Данные по выживаемости в модели Маркова получали на основе

международных и отечественных клинических исследований и рекомендаций [7,17].

4.4.2 Структура модели 2.

Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ФЭЦ-Т (рис. 6)

Модель была основана на результатах клинического исследования [10].

Модель начиналась с выбора схемы химиотерапии пациенткам после первичного хирургического лечения. Пациентки, получавшие схему ТД, получали премедикацию в виде 8 мг дексаметазона внутрь трижды до и трижды после инфузии Т. Модель предусматривала возможность развития фебрильной нейтропении на фоне химиотерапии, при возникновении которой пациенткам назначали профилактически Г-КСФ (ленограстим 150 мкг/м² с 4-го по 11-й день каждого цикла) при каждом новом цикле. В случае развития метастатического рецидива модель предусматривала возможность назначения химиотерапии 1-й линии — капецитабин (в дозе 2 510 мг/м² 1–14 дней в среднем до 12 месяцев (средняя продолжительность жизни) в группе, получавшей Т, и Т в группе сравнения [15,16]. На всех этапах пациентки были подвержены риску смерти от других причин (сопутствующие заболевания или токсические эффекты). В ходе химиотерапии рассматривалась возможность прогрессирования заболевания, при этом отдельно выделены случаи развития местных метастазов и отдаленных метастазов, поскольку данные категории имели различный прогноз и затратность химиотерапии. По истечении 5-летнего наблюдения выжившие пациентки входили в «поддерево Маркова», прогнозирующее вероятность летального исхода.

4.4.3 Структура модели 3.

Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ схемой ТД (рис. 7)

Модель была основана на данных клинического исследования [11].

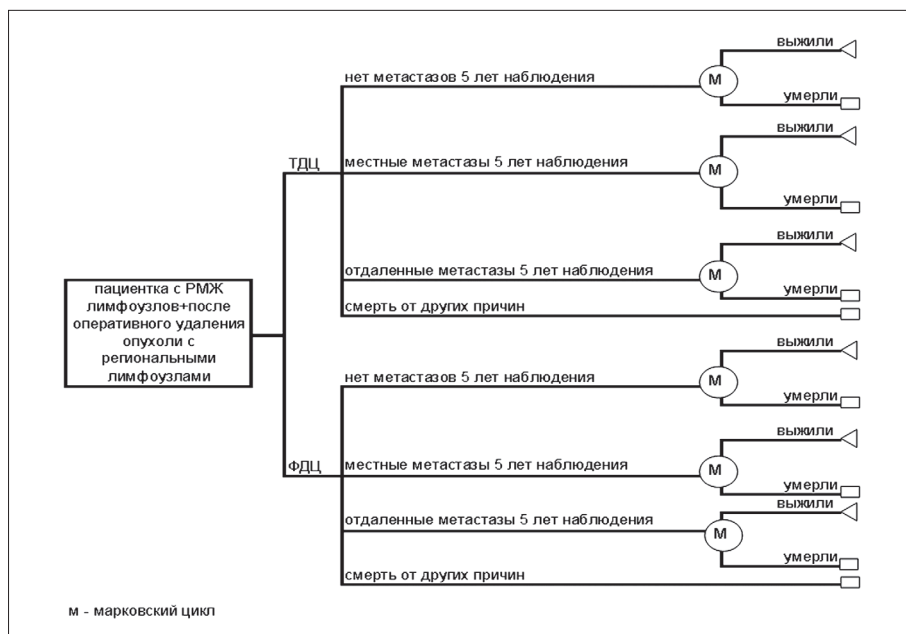


Рис. 5. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой комбинации таксотер + доксорубицин + циклофосфан (ТДЦ) в сравнении с комбинацией 5-фторурацил + доксорубицин + циклофосфан (ФДЦ)

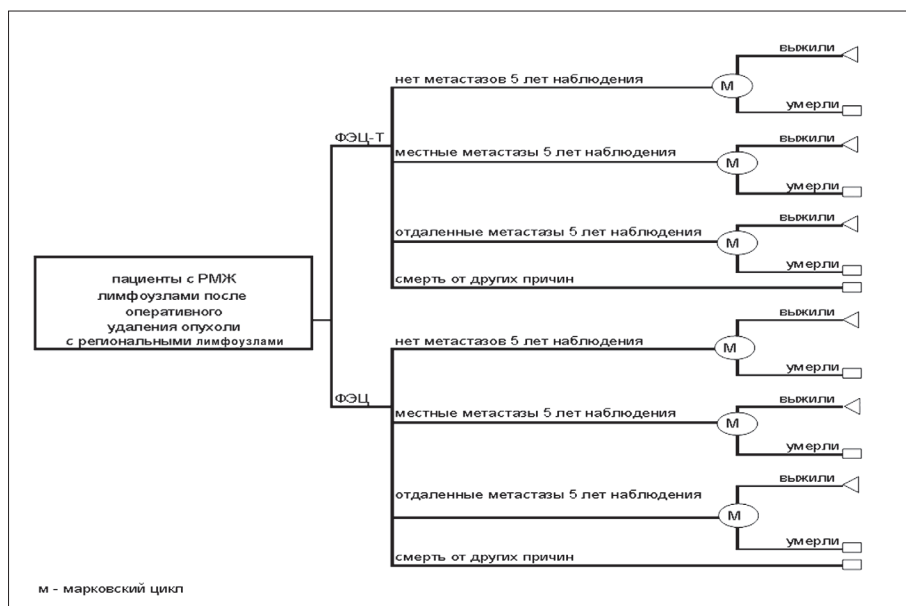


Рис. 6. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного рака молочной железы (РМЖ) схемой комбинации 5-фторурацил + эпирубицин + циклофосфан и таксотер (ФЭЦ-Т) в сравнении с комбинацией 5-фторурацил + эпирубицин + циклофосфан (ФЭЦ)

Модель начиналась с выбора схемы химиотерапии пациенткам с МРРМЖ/МРМЖ в качестве химиотерапии 1-й линии. Пациентки получали ТД (75 мг/м² Т + 50 мг/м² Д) или ЦД (60 мг/м² Д + 600 мг/м² Ц) в первый день каждого из восьми 3-недельных циклов. При этом пациентки, получавшие схему ТД, получали премедикацию в виде 8 мг дексаметазона внутрь трижды до и трижды после инфузии Т. При возникновении нейтропении все последующие циклы сопровождались назначением Г-КСФ. В каждом случае рассматривалась возможность полного (адекватного) ответа или прогрессирования заболевания, которое могло потребовать дополнительной химиотерапии. По истечении 49 месяцев наблюдения в исследовании пациентки входили в «поддерево Маркова», в котором были проанализированы на предмет продолжительности жизни. В качестве химиотерапии второй линии при неэффективности данных схем рассматривали Таксотер в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели + метилпреднизолон 32 мг 2 раза в день в течение 3 дней каждого цикла в группе ЦД в качестве премедикации, и гемцитабин (350 мг/м² в течение 4-часовой инфузии) + винорелбин (25 мг/м² 1 день и 8 день) каждую 3-ю неделю максимально 6 циклов в группе ТД [18,19].

4.4.4 Структура модели 4.

Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2 комбинацией ТТз (рис. 8)

Модель была основана на данных клинических исследований [12,13].

Модель начиналась с выбора схемы химиотерапии пациенткам с МРРМЖ/МРМЖ с высокой степенью экспрессии HER2 в качестве химиотерапии 1-й линии. Пациентки получали Т (100 мг/м²) в первый день каждого цикла и Тз (нагрузочная доза 4 мг/кг с последующим переходом на 2 мг/кг каждую неделю) или трастузумаб (нагрузочная доза 4 мг/кг с последующим переходом на 2 мг/кг каждую неделю) и П 175 мг/м² во второй день каждого цикла.

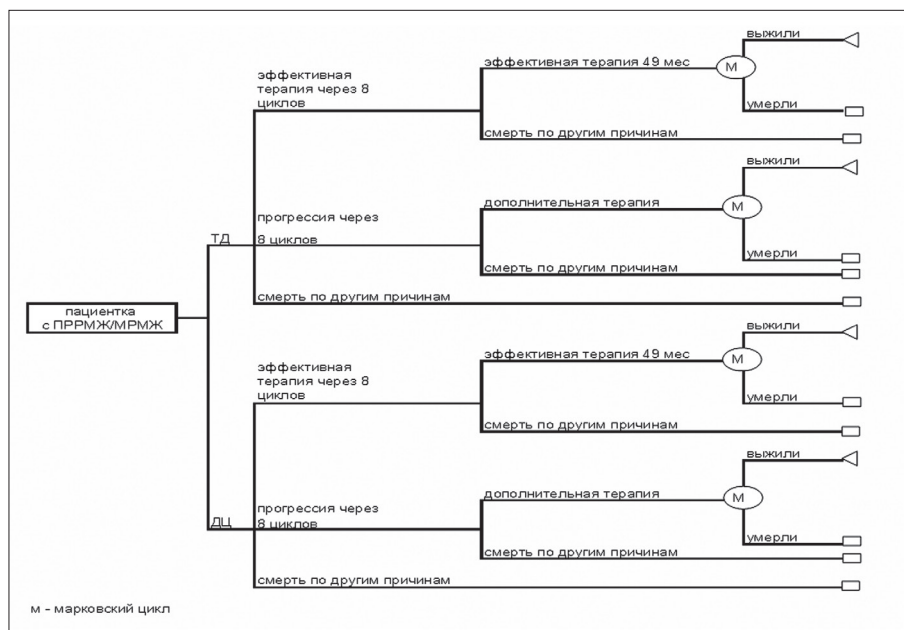


Рис. 7. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ схемой комбинации таксотер + доксорубицин (ТД) в сравнении с комбинацией доксорубицин + циклофосфан (ДЦ)

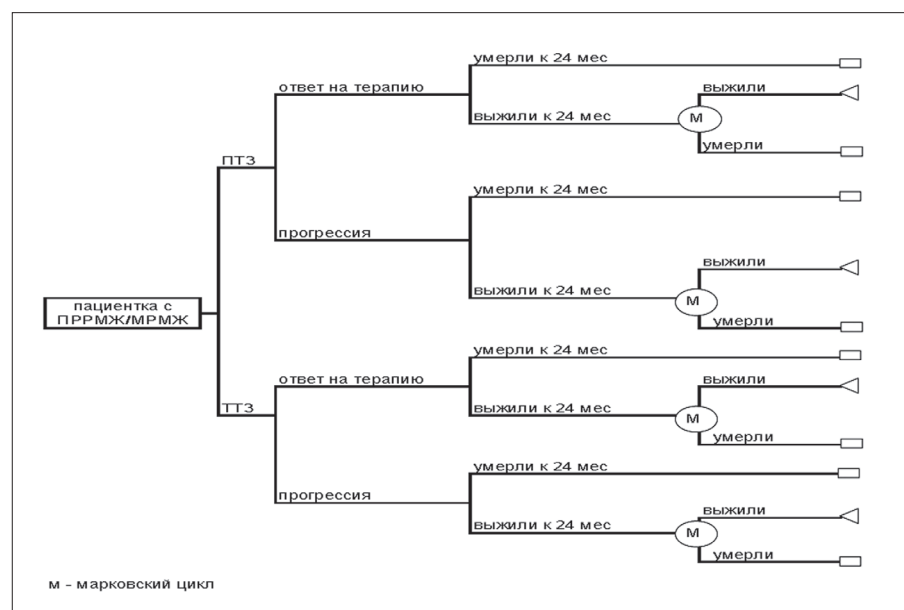


Рис. 8. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2 комбинациями паклитаксел + трастузумаб (ПТз) и таксотер + трастузумаб (ТТз)

При этом пациентки в группе ТТз получали премедикацию кортикостероидами (в модели — дексаметазон 8 мг, 6 введений в каждом цикле). При возникновении нейтропении все последующие циклы сопровождались назначением Г-КСФ (в модели — ленограстим 150 мкг/кг). В каждом случае рассматривалась возможность ответа на терапию и прогрессирования заболевания, при котором пациентки могли изменить схему химиотерапии, до-

Таблица 20.

Показатели для клинико-экономической оценки модели 1

Параметры модели (единицы измерения)	Значение	Источник
<i>События на момент 55 месяцев наблюдения (частота)</i>		
Локальные и региональные метастазы в группе ТДЦ	0,04	9
Локальные и региональные метастазы в группе ФДЦ	0,05	9
Отдаленные метастазы в группе ТДЦ	0,15	9
Отдаленные метастазы в группе ФДЦ	0,21	9
<i>Смертельный исход (частота)</i>		
Смерть по любым причинам в группе ТДЦ	0,01	9
Смерть по любым причинам в группе ФДЦ	0,005	9
Вероятность смерти в группе отдаленных метастазов после 55 месяцев наблюдения	1	17
Вероятность смерти в группе локальных и региональных метастазов после 55 месяцев наблюдения	0,49	7
<i>Стоимость (руб)*</i>		
Стоимость доцетаксела тригидрата (на 1 цикл, на 1,73 м ² — 130 мг)	58 396	20
Стоимость доксорубина (на 1 цикл, на 1,73 м ² — 86,5 мг)	2 927	5
Стоимость циклофосфида (на 1 цикл, на 1,73 м ² — 865 мг)	551	5
Стоимость фторурацила (на 1 цикл, на 1,73 м ² — 865 мг)	80	5
Стоимость ленограстима (на 1 цикл, 260 мкг*8)	62 352	5
Стоимость дексаметазона (на 1 цикл Т — 48 мг)	89	5
Стоимость цикла терапии капецитабином	18 450	5
<i>Длительность химиотерапии (дни)</i>		
Длительность терапии ТДЦ	126	9
Длительность терапии ФДЦ	126	9
Коэффициент дисконтирования (%)	5	1
ВВП на душу населения (руб.)	232 302	3
Порог готовности общества платить (руб.)	697 000	3,4

* март 2009 г. (www.pharmindex.ru)

Таблица 20-1

Расчеты стоимости лекарственных средств в модели 1

МНН	доцетаксела тригидрат	доксорубин	цикло-фосфамид	фторурацил	лено-грастим	декса-метазон	капецитабин
Торговое наименование	Таксотер, конц. д/инф. фл. 20 мг/мл 0,59 мл	Доксорубин-Эбеве — конц. фл. 2 мг/мл 25 мл	Эндоксан — пор. д/инф. фл. 0,2 г	5-фторурацил — фл. 50 мг/мл 5 мл	Граноцит фл. 33,6 млн МЕ	Дексамед ампл. 4 мг/мл 1 мл	Кселода таб. п/обол. 500 мг
Стоимость, руб.	8 984	1 224	127,5	7	7 794	7,42	151
Количество на курс терапии	130 мг	86,5 мг	865 мг	865 мг	2 076 мкг	48 мг	60 792 мг
Стоимость на цикл (месяц)* терапии, руб.	58 396	2 927	551	80	62 352	89	18 450
Продолжительность терапии	126 дней (6 циклов)	126 дней (6 циклов)	126 дней (6 циклов)	126 дней (6 циклов)	126 дней (6 циклов)	126 дней (6 циклов)	126 дней (6 циклов)
Стоимость всего лечения, руб	350 376	17 562	3 306	480	374 112	534	110 700
Общая стоимость схемы ТДЦ — 371 244				Общая стоимость схемы ФДЦ — 21 348			

* указано в табл. 20

Таблица 21.

Показатели для клинико-экономической оценки модели 2

Параметры модели (единицы измерения)	Значение	Источник
<i>События на момент 5 лет наблюдения (частота)</i>		
Локальные и региональные метастазы в группе ФЭЦ	0,055	10
Локальные и региональные метастазы в группе ФЭЦ-Т	0,04	10
Отдаленные метастазы в группе ФЭЦ	0,181	10
Отдаленные метастазы в группе ФЭЦ-Т	0,149	10
<i>Смертельный исход (частота)</i>		
Смерть по причине основного заболевания в группе ФЭЦ	0,123	10
Смерть по причине основного заболевания в группе ФЭЦ-Т	0,089	10
Вероятность смерти в группе отдаленных метастазов за 5 лет	1	17
Вероятность смерти в группе локальных и региональных метастазов за 5 лет	0,49	7
<i>Стоимость (руб.)*</i>		
Стоимость доцетаксела тригидрата (на 1 цикл, на 1,73 м ² — 173 мг)	77 712	20
Стоимость эпирубина (на 1 цикл, на 1,73 м ² — 173 мг)	7 437	5
Стоимость циклофосфида (на 1 цикл, на 1,73 м ² — 865 мг)	551	5
Стоимость фторурацила (на 1 цикл, на 1,73 м ² — 865 мг)	80	5
Стоимость ленограса (Г-КСФ) (на 1 цикл, 260 мкг*8)	62 352	5
Стоимость дексаметазона (на 1 цикл Т — 48 мг)	89	5
Стоимость цикла терапии капецитабином	18 450	5
<i>Длительность химиотерапии (дни)</i>		
Длительность терапии ФЭЦ	126	10
Длительность терапии ФЭЦ + длительность терапии Т	63 + 63	10
Коэффициент дисконтирования (%)	5	1
ВВП на душу населения (руб.)	232 302	3
Порог готовности общества платить (руб.)	697 000	3,4

**март 2009 г. (www.pharmindex.ru)

Таблица 21-1

Расчеты стоимости лекарственных средств в модели 2

МНН	доцетаксела тригидрат	эпирубицин	циклофосфамид	фторурацил	лено-грасим	дексаметазон	капецитабин
Торговое наименование	Таксотер, конц. д/инф. фл. 20 мг/мл 0,59 мл	Эпирубицин-эбеве фл. 2 мг/мл 50 мл	Эндоксан — пор. д/инф. фл. 0,2 г	5-фторурацил — фл. 50 мг/мл 5 мл	Граноцит фл. 33,6 млн МЕ	Дексамед амп. 4 мг/мл 1 мл	Кселода таб. п/обол. 500 мг
Стоимость, руб.	8 984	4 298	127,5	7	7 794	7,42	151
Количество на курс терапии	173 мг	173 мг	865 мг	865 мг	2 076 мкг	48 мг	60 792 мг
Стоимость на цикл (месяц) терапии, руб.*	77 712	7 437	551	80	62 352	89	18 450
Продолжительность терапии	63 дня (3 цикла)	126 дней (6 циклов) или 63 дня (3 цикла)	126 дней (6 циклов) или 63 дня (3 цикла)	126 дней (6 циклов) или 63 дня (3 цикла)	63 дня (3 цикла)	63 дня (3 цикла)	126 дней (6 циклов)
Стоимость всей продолжительности лечения, руб.	233 136	44 622 или 22 311	3 306 или 1 653	480 или 240	187 056	267	110 700
Стоимость схемы ФЭЦ — 48 408				Стоимость схемы ФЭЦ-Т — 257 100			

* указано в табл. 21

Таблица 22

Показатели для клинико-экономической оценки модели 3

Параметры модели (единицы измерения)	Значение	Источник
Эффективность химиотерапии (частота)		
Эффективная терапия по окончании 8 циклов (18 мес.) в группе терапии ТД	0,59	11
Эффективная терапия по окончании 8 циклов (18 мес.) в группе терапии ДЦ	0,47	11
Смертельный исход (частота)		
Смерть через 49 месяцев наблюдения в группе терапии ТД	0,77	11
Смерть через 49 месяцев наблюдения в группе терапии ДЦ	0,82	11
Прогнозируемая выживаемость (мес.)		
Средняя продолжительность жизни при химиотерапии 2-й линии в случае прогрессии в группе ТД (гемцитабин + винорелбин)	14,5	19
Средняя продолжительность жизни при химиотерапии 2-й линии в случае прогрессии в группе ДЦ (Т)	12	18
Стоимость (руб.)*		
Стоимость доцетаксела тригидрата (на 1 цикл на 1,73 м ² 130 мг)	58 396	20
Стоимость доксорубицин в группе ТД (на 1 цикл на 1,73 м ² 86,5 мг)	2 927	5
Стоимость циклофосфамида (на 1 цикл на 1,73 м ² 1038 мг)	661	5
Стоимость доксорубидина в группе ДЦ (на 1 цикл на 1,73 м ² 104 мг)	3519	5
Стоимость дексаметазона 48 мг в группе ТД	89	5
Стоимость ленограсаима (Г-КСФ) (на 1 цикл, 260 мкг*8) ⁵	62 352	5
Стоимость альтернативной химиотерапии при неэффективности терапии в группе ТД (гемцитабин 597 мг / сутки; винорелбин 42,5 мг / сутки) ⁶⁷	2838066	5
Стоимость альтернативной химиотерапии при неэффективности терапии в группе ДЦ (Т 173 мг на 1 цикл + метилпреднизолон 192 мг на 1 цикл)	78109	5
Длительность химиотерапии (дни)		
Длительность терапии ТД	168	11
Длительность терапии ДЦ	168	11
Длительность альтернативной терапии в группе ТД	210	19
Длительность альтернативной терапии в группе ДЦ	120	18
Коэффициент дисконтирования (%)	5	1
ВВП на душу населения (руб.)	232 302	3
Порог готовности общества платить (руб.)	697 000	3,4

* март 2009 г. (www.pharmindex.ru)

Таблица 22-1

Расчет стоимости лекарственных средств в модели 3

	Схема ТД		Схема ДЦ			
МНН	доцетаксела тригидрат	доксорубицин	доксорубицин	циклофосфамид	ленограсаим	дексаметазон
Торговое наименование	Таксотер, конц. д/инф. фл. 20 мг/мл 0,59 мл	Доксорубицин-Эбеве — конц. фл. 2 мг/мл 25 мл	Доксорубицин-Эбеве — конц. фл. 2 мг/мл 25 мл	Эндоксан — пор. д/инф. фл. 0,2 г	Граноцит фл. 33,6 млн МЕ	Дексамед амп. 4 мг/мл 1 мл
Стоимость, руб.	8 984	1 692	1 692	127,5	7 794	7,42
Количество на курс терапии	130 мг	86,5 мг	104 мг	1038 мг	2 076 мкг	48 мг
Стоимость на цикл (месяц) терапии, руб.*	58 396	2 927	3 519	661	62 352	89
Продолжительность терапии	168 дней (8 циклов)	168 дней (8 циклов)	168 дней (8 циклов)	168 дней (8 циклов)	168 дней (8 циклов)	168 дней (8 циклов)
Стоимость всей продолжительности лечения, руб.	467 168	23 416	28 152	5 288	498 816	712
Общая стоимость схемы	490 584		33 440			

* указано в табл. 22

Таблица 23

Показатели для клинико-экономической оценки модели 4

Параметры модели (единицы измерения)	Значение	Источник
<i>Эффективность химиотерапии (частота)</i>		
Эффективная терапия в группе ПТз	0,40	13
Эффективная терапия в группе ТТз	0,61	12
Выживаемость к 24 месяцам наблюдения в группе ПТз	0,37	13
Выживаемость к 24 месяцам наблюдения в группе ТТз	0,41	12
<i>Прогнозируемая длительность выживаемости (месяцев)</i>		
В группе ПТз	32,2	13
В группе ТТз	31,2	12
<i>Стоимость (руб.)*</i>		
Стоимость доцетаксела тригидрата (на 1 цикл на 1,73 м ² 173 мг)	77 712	5
Стоимость трастузумаба 300 мг нагрузочная + 450 мг на цикл Т	99 279	5
Стоимость дексаметазона 32 мг на каждое введение Тз	59	5
Стоимость ленограстима (Г-КСФ) (на 1 цикл, 260 мкг*8)	62 352	5
Стоимость паклитаксел (на 1 цикл на 1,73 м ² 303 мг)	48 910	5
<i>Длительность химиотерапии (дни)</i>		
ПТз	126	13
ТТз	126	12
<i>Коэффициент дисконтирования (%)</i>	5	1
<i>ВВП на душу населения (руб.)</i>	232 302	3
<i>Порог готовности общества платить (руб.)</i>	697 000	3,4

* март 2009 г. (www.pharminindex.ru)

Таблица 23-1

Расчеты на лекарственные средства в модели 4

МНН	доцетаксела тригидрат	трастузумаб	паклитаксел	ленограстим	дексаметазон
Торговое наименование	Таксотер, конц. д/инф. фл. 20 мг/мл 0,59 мл	Герцептин пор д/инф. фл. 150 мг	Таксол конц. д/инф. фл. 100 мг	Граноцит фл. 33,6 млн МЕ	Дексамед амп. 4 мг/мл 1 мл
Стоимость, руб.	8 984	33 093	16 140	7 794	7,42
Количество на курс терапии	173 мг	300** + 150 мг	303 мг	2 076 мкг	32 мг
Стоимость на цикл (месяц) терапии, руб.	77 712	66 186 ¹ + 33 093 ²	48 910	62 352	59
Продолжительность терапии	126 дней (6 циклов)	126 дней (6 циклов)	126 дней (6 циклов)	126 дней (6 циклов)	126 дней (6 циклов)
Стоимость всей продолжительности лечения, руб.	466 272	264 744	293 460	187 056	354
Стоимость схемы ФЭЦ — 48 408					

¹ — стоимость нагрузочной дозы² — стоимость дозы на цикл (без нагрузочной дозы)

бавив к Таксотеру Тз (ТТз). По завершении наблюдения в исследовании пациентки входили в «поддереву Маркова», в котором были проанализированы на предмет сроков выживаемости.

4.5 Источники данных для математического моделирования.

Модели включали в себя данные по затратам каждого из возможных исходов и вероятность каждого исхода.

Результаты моделирования выражали в общей стоимости (затраты), безрецидивной и общей выживаемости (табл. 20-23).

4.6 Анализ

Основной сценарий. Стоимость болезни была оценена для каждой стратегии лечения. Если менее дорогостоящая стратегия была также более эффективна, то она считалась «доминирующей» альтернативой. Если более доро-

Таблица 24

Стоимость лечебно-диагностических процедур

Лечебно-диагностическая процедура	Значение (диапазон), руб. (1)	Средняя частота	Источник
Билатеральная маммография	830	9	5, 8–12
Рентгенография легких	585	3	5, 8–12
Остеосцинтиграфия	1 053	3	5, 8–12
Ультразвуковое исследование лимфоузлов, печени, молочных желез	250	9	5, 8–12
Гистологическое исследование ткани биоптата лимфоузла	1 600	1	5, 8–12
Морфологическое исследование ткани молочных желез	3 209	1	5, 8–12
Определение рецепторов стероидных гормонов	1 600	1	5, 8–12
Иммуногистохимическое исследование препарата опухолевой ткани	2 000	1	5, 8–12
<i>Затраты во время лечения</i>			
Койко-день для адъювантной химиотерапии РМЖ с метастазами в лимфоузлы	28 428,26	15	5, 8–12

1 — среднее значение по данным поисковых систем Интернета

гая альтернатива была также более эффективна ($Ef_1 > Ef_2$ ($DC_1 + IC_1$) > ($DC_2 + IC_2$)), то был проведен инкрементальный анализ путем расчета инкрементального коэффициента стоимость-эффективность (ICER) по формуле отношение возрастающей стоимости к возрастающей эффективности:

$$ICER = \frac{(DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2)}{Ef_1 - Ef_2}, \text{ где}$$

DC — прямые затраты;

IC — не прямые затраты;

Ef — эффективность применения лекарства.

Все затраты и результаты здоровья были дисконтированы в размере 5 % за каждый год [1,2].

Коэффициенты эффективности затрат (ICERs) оценивали первичным упорядочиванием стратегий лечения

по величине затрат. Если менее дорогостоящая стратегия была также более эффективной, то она является «доминирующей», и коэффициент эффективности затрат не вычисляется. Если более дорогое лечение является также более эффективным, то коэффициент эффективности вычисляется как отношение возрастающей стоимости к возрастающей эффективности [1,2].

Альтернативный сценарий. Был разработан альтернативный сценарий, в котором эффективность лечения и другие показатели были равноценными во всех группах для подтверждения (или отклонения) результатов, полученных в основном сценарии.

Анализ чувствительности. Были проведены многократные односторонние исследования чувствительности для проверки устойчивости полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как эффективность лечения, смертность, частота рецидивов, токсичность химиотерапии, финансовые затраты. Это сделано с изменением параметров по одному от 75 % до 125 % их ценностей от полученного результата, при этом вычислялась рентабельность.

Генератор случайных чисел программы Microsoft Excel использован для получения значений параметров из каждого распределения. Далее эти значения применяли к модели и получали оценки затрат и эффективности для каждой стратегии лечения.

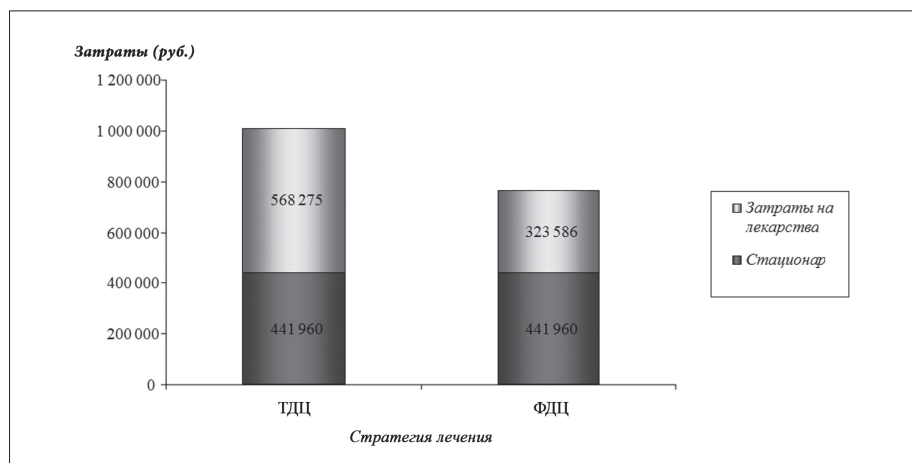


Рис. 9. Структура затрат, связанных с адъювантной химиотерапией операбельного РМЖ схемой ТДЦ, в расчете на одного пациента

4.7 Результаты

4.7.1 Основной сценарий

4.7.1.1 Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ТДЦ

На рис. 9 отражена стоимость лечения по каждой стратегии из расчета на одну пациентку в течение 5 лет.

Как видно из представленных на рис. 9 данных, утилитарные суммарные ПЗ в группе, получавшей ТДЦ, были больше, чем в группе ФДЦ. Вместе с тем вследствие различной эффективности схем фармакоэкономические расчеты свидетельствуют в пользу ТДЦ. Затраты на стационар в группе ТДЦ составили 43,75 % от общей суммы затрат, а в группе ФДЦ — 57,7 %, что косвенно указывает на более высокую эффективность ТДЦ, приводившую к меньшей продолжительности госпитализации, а следовательно, затрат на нее. В затраты на стационар включены затраты на гостиничные услуги, консультации специалистов, анализы, обследования. Затраты на лекарственные средства включают в себя только затраты на доцетаксел тригидрат (Т), доксорубин (Д), циклофосфамид (Ц), фторурацил (Ф), ленограстим (Г-КСФ), дексаметазон и капецитабин.

На рис. 10 отображена эффективность лечения в обеих группах (в качестве эффективности — показатель выживаемости).

Как видно из представленных на рис. 10 данных, стратегия лечения ТДЦ была более эффективна, чем применение ФДЦ, а именно 0,81 и 0,76 соответственно (81 % и 76 %). В табл. 25 приведены данные по стоимости, частоте предотвращенных случаев летального исхода и по сохраненным годам жизни, использованные для оценки эффективности затрат.

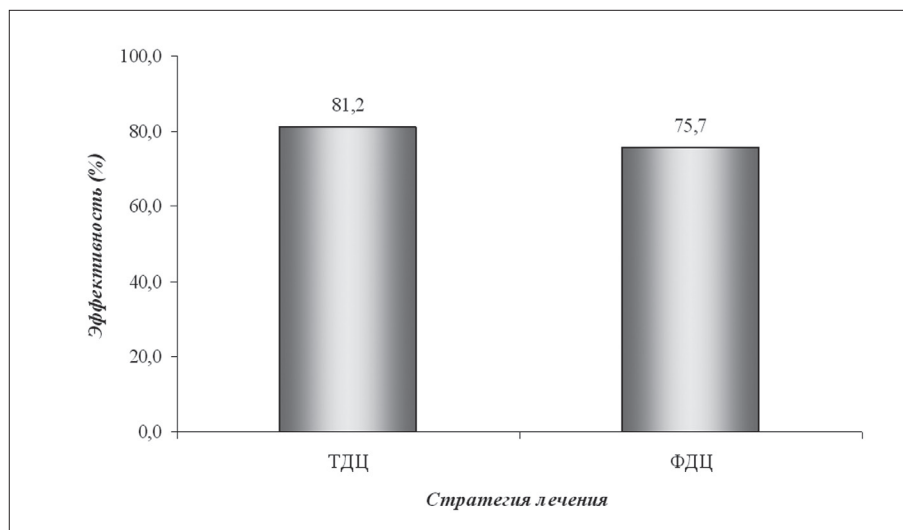


Рис. 10. Показатели эффективности (выживаемости) при химиотерапии ТДЦ или ФДЦ (после 5 лет наблюдения)

Как видно из представленных в табл. 25 данных, преимущества лечения ТДЦ по сравнению с ФДЦ были следующими — число предотвращенных случаев смерти за пять лет было больше на 0,06 и показатель сохраненных лет жизни больше на 0,74. Для определения стоимости года сохраненной жизни проведена коррекция параметров, поскольку очевидно, что стоимость лечения будет выше там, где продолжительность жизни больше. Следовательно, стоимость разницы в продолжительности жизни надо из расчетов исключить. Стоимость разницы для ТДЦ составила 330 753 руб. (244 689 руб.: 0,74 года). Тогда одинаковая по продолжительности жизни с ФДЦ стоимость ТДЦ составит 679 482 руб. (1 010 235 руб. — 330 753 руб.). Средняя стоимость одного года жизни при 5-летнем наблюдении и с учетом сохраненных лет жизни после коррекции для ТДЦ составит 85 684 руб. (679 482 руб.: (5 лет + 2,93 года)). Для схемы ФДЦ стоимость года сохраненной жизни выше — 96 538 руб. (765 547 руб.: (5 лет + 2,93 года)), что выше на 12,7 %.

Эти данные позволяют сделать вывод об экономическом преимуществе схемы ТДЦ (с Таксотером) перед ФДЦ при оценке затрат на один год сохраненной жизни при адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ.

Таблица 25

Эффективность затрат, связанных с применением ТДЦ, в сравнении с ФДЦ при адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ в течение 5 лет

Стратегия	Суммарные затраты (руб.)*	Разница в стоимости (руб.)*	Частота смерти	Разница в частоте смертельных исходов	Дополнительно сохраненные годы жизни (лет)*	Разница в сохраненных годах жизни (лет)*	Стоимость разницы сохраненных лет жизни (руб.)	Средние затраты на сохранение одного года жизни (руб.)
ФДЦ	765 547	—	0,24	—	2,93	—	—	96 538
ТДЦ	1 010 235	244 689	0,19	0,06	3,67	0,74	330 753	85 684

* — с учетом дисконтирования

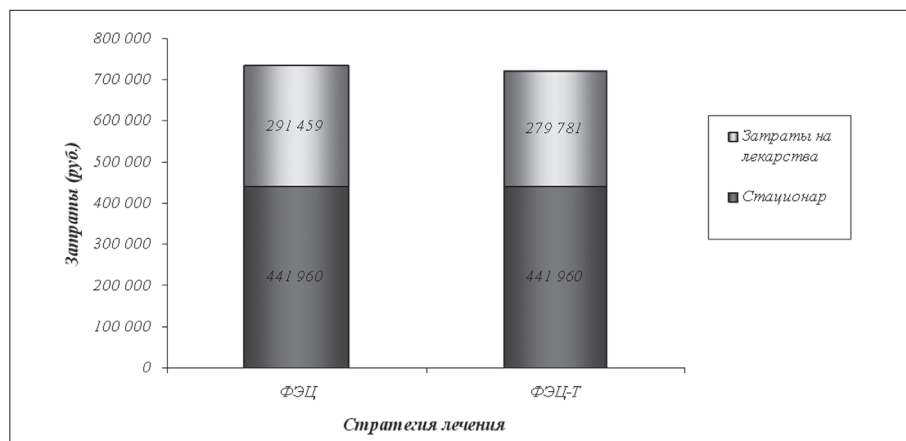


Рис. 11. Структура затрат, связанных с адъювантной химиотерапией операбельного РМЖ схемой ФЭЦ-Т, в расчете на одну пациентку в течение 5 лет

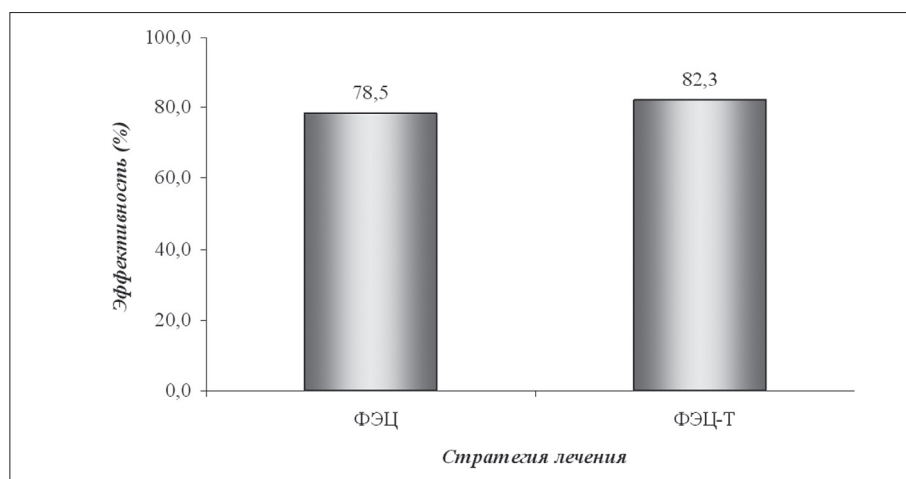


Рис. 12. Показатели эффективности для терапии ТДЦ или ФДЦ, в расчете на одну пациентку (после 5 лет наблюдения)

4.7.1.2 Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ФЭЦ-Т (с Таксотером)

На рис. 11 отражены затраты на лечение по каждой стратегии из расчета на одного пациента в течение 5 лет.

Как видно из представленных на рис. 11 данных, суммарные затраты в группе, получавшей ФЭЦ, были оценены как практически равнозначные по сравнению с группой ФЭЦ-Т. Затраты на стационар в группе ФЭЦ составили 60 %, а в группе ФЭЦ-Т — 61 %, то есть больше половины общей суммы затрат. В затраты на стационар включены ПЗ в том числе на консультации специалистов, анализы, обследования. Затраты на лекарственные средства включают в себя затраты на доцетаксела тригидрат (Т), эпирубицин (Д), циклофосфамид (Ц), фторурацил (Ф), ленограстим (Г-КСФ), дексаметазон и капецитабин.

На рис. 12 отображены результаты по эффективности лечения в обеих группах.

Как видно из представленных на рис. 12 данных, стратегия лечения ФЭЦ-Т (с Таксотером) была более эффек-

тивна, чем применение ФЭЦ. Соотношение эффективности и затрат для терапии ФЭЦ и ФЭЦ-Т, в расчете на одну пациентку (после 5 лет наблюдения), представлено на рис. 13.

Как видно из представленных на рис. 13 данных, стратегия применения ФЭЦ-Т (с Таксотером) была более эффективна и менее затратна, чем ФЭЦ, то есть доминировала. В табл. 28 приведены данные по стоимости, частоте предотвращенных случаев летального исхода и по сохраненным годам жизни, которые использовали для оценки эффективности затрат.

Как видно из представленных в табл. 26 данных, клинико-экономические преимущества лечения ФЭЦ-Т по сравнению с ФЭЦ заключаются в большем числе предотвращенных случаев смерти за пять лет наблюдения и большем показателе сохраненных лет жизни. Инкрементальный коэффициент эффективности затрат в связи с лечением ФЭЦ-Т в сравнении с лечением ФЭЦ не вычислялся, так как стратегия применения ФЭЦ-Т доминировала.

Таким образом, адъювантная химиотерапия операбельного РМЖ с помощью ФЭЦ-Т (с Таксотером) имеет клинико-экономические преимущества по сравнению с ФЭЦ в период наблюдения 5 лет от начала лечения.

4.7.1.3 Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ схемами ТД и ДЦ

На рис. 14 отражена стоимость лечения по каждой стратегии из расчета на одного пациента.

Как видно из представленных на рис. 14 данных, суммарные затраты в группе, получавшей ДЦ, в 1,6 раза выше, чем в группе ТД, что отражает фармакоэкономические преимущества применения Таксотера. Затраты на стационар в группе ТД составили 24 % от общей суммы затрат, а в группе ДЦ — 15 %, таким образом, основные затраты связаны с приобретением лекарств. В затраты на стационар включены ПЗ на госпитализацию, консультации специалистов, анализы, обследования. Затраты на лекарственные средства включают в себя затраты на доцетаксела тригидрат (Т), доксорубицин (Д), циклофосфамид (Ц), ленограстим (Г-КСФ), дексаметазон, капецитабин и трастузумаб.

Эффективность стратегий представлена на рис. 15.

Как видно из представленных на рис. 15 данных, стратегия лечения ТД была более эффективна, чем ДЦ,

а именно 0,23 и 0,18 соответственно (23 % и 18 %). Соотношение эффективности и затрат для терапии ТД и ДЦ в расчете на одного пациента (после 5 лет наблюдения) представлено на рис. 16.

Как видно из представленных на рис. 16 данных, стратегия применения ТЦ была более эффективна и менее затратна, чем стратегия ДЦ, то есть доминировала.

В табл. 27 приведены данные по стоимости, частоте предотвращенных случаев летального исхода и по сохраненным годам жизни, которые использовали для оценки эффективности затрат.

Как видно из представленных в табл. 27 данных, лечение ТД по эффективности практически сопоставимо с ДЦ, однако намного выгоднее с фармакоэкономической точки зрения, поскольку стоимость достижения результата в схеме с использованием Таксотера на 37,5 % меньше. Это означает, что если средства, предназначенные на лечение 100 больных схемой ДЦ при МРРМЖ/МРМЖ, направить на схему ТД, то станет возможным лечить 137 больных.

Эти результаты подтверждают экономическую целесообразность схемы ТД в качестве варианта лечения первой линии при МРРМЖ/МРМЖ.

4.7.1.4 Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2 комбинацией ТТз

На рис. 17 отражена предполагаемая стоимость лечения по каждой стратегии из расчета на одну пациентку.

Как видно из представленных на рис. 17 данных, затраты на стационар в группе ТТз составили 23 % от общей суммы затрат, а в группе ПТз — 25 %, что свидетельствует о том, что основные затраты приходятся на стоимость

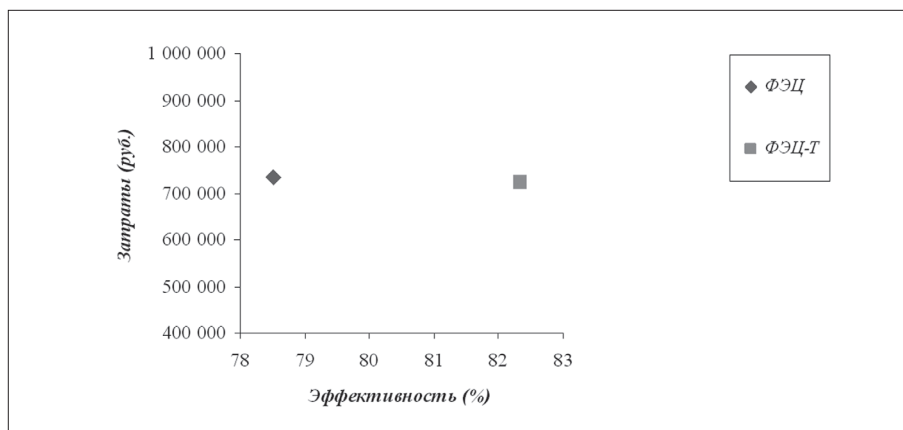


Рис 13. Соотношение эффективности и затрат для терапии ФЭЦ и ФЭЦ-Т, в расчете на одного пациента (после 5 лет наблюдения)

лекарственных средств. При этом утилитарные затраты на лекарства в случае стратегии ТТз оказались в 1,1 раз больше, чем затраты на лекарства в случае стратегии ПТз. Однако прогнозные фармакоэкономические расчеты свидетельствуют о примерной равной стоимости сравниваемых режимов.

В затраты на стационар включены ПЗ на госпитализацию, консультации специалистов, анализы, обследование. Затраты на лекарственные средства включают в себя только затраты на доцетаксела тригидрат (Т), паклитаксел (П), трастузумаб (Тз), ленограстим (Г-КСФ) и дексаметазон.

На рис. 18 отображены результаты по эффективности лечения в обеих группах.

Как видно из представленных на рис. 18 данных, стратегия лечения ТТз была незначительно более эффективна, чем схема с применением ПТз, а именно 0,41 и 0,388 соответственно (41 % и 39 %).

Соотношение эффективности и затрат для терапии ТТз и ПТз при МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2, в расчете на одного пациента (после 49 мес. наблюдения), представлено на рис. 19.

Как видно из представленных на рис. 19 данных, стратегия применения ТТз была более эффективна, чем

Таблица 26

Эффективность затрат, связанных с адъювантной терапией ФЭЦ-Т (с Таксотером) в сравнении с ФЭЦ при операбельном РМЖ в течение 5 лет

Стратегия	Суммарные затраты (руб.)*	Разница в стоимости (руб.)*	Частота смерти	Разница в частоте смертельных исходов	Сохраненные годы жизни (лет)*	Разница в сохраненных годах жизни (лет)*	ICER (за сохраненный год жизни)	ICER (1 случай предотвращения смерти)
ФЭЦ	733 419	11 679	0,21	—	3,32	—	—	—
ФЭЦ-Т	721 741		0,18	0,04	3,56	0,24	Доминирует (выгоднее)	Доминирует (выгоднее)

* — с учетом дисконтирования

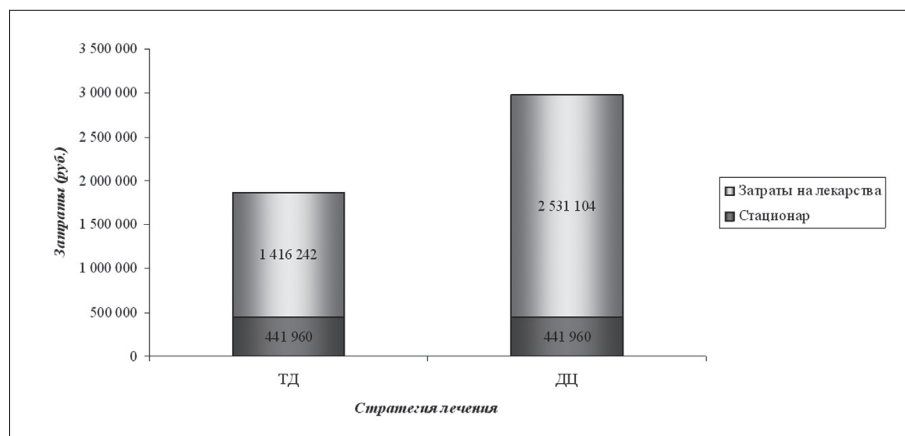


Рис. 14. Структура затрат, связанных с химиотерапией первой линии МРРМЖ/МРМЖ различными схемами, в расчете на одну пациентку в течение 5 лет

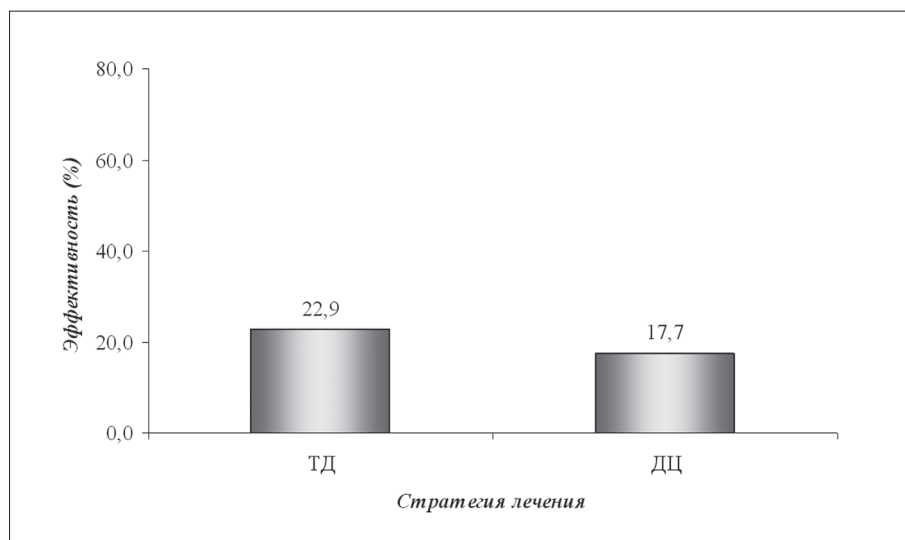


Рис. 15. Показатели эффективности (выживания) для терапии ТД или ДЦ, в расчете на одну пациентку (после 49 месяцев наблюдения)

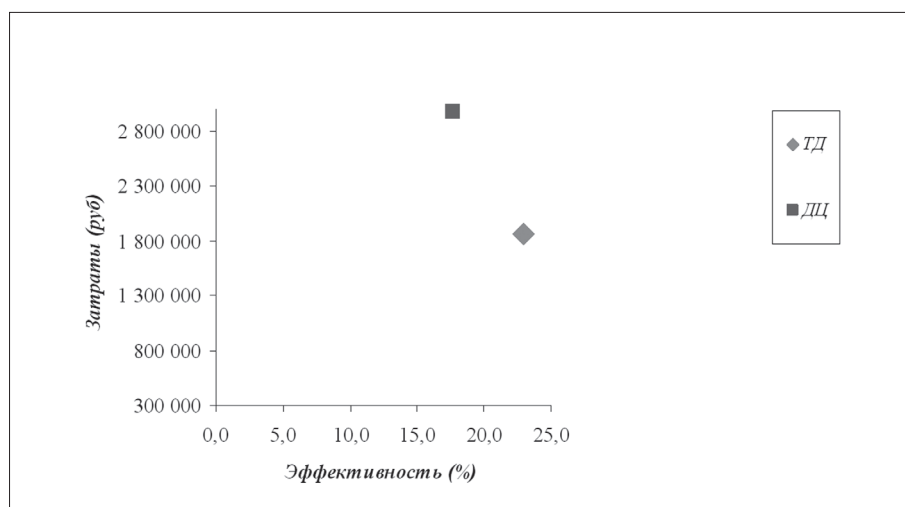


Рис. 16. Соотношение эффективности и затрат для терапии ТД и ДЦ, в расчете на одну пациентку (после 49 месяцев наблюдения)

стратегия ПТз. В табл. 28 приведены данные по стоимости, частоте предотвращенных случаев летального исхода и по сохраненным годам жизни, которые использовали для оценки эффективности затрат.

Как видно из представленных в табл. 28 данных, преимущества лечения ТТз по сравнению с ПТз были следующими — число предотвращенных случаев смерти за период наблюдения было больше на 0,02 и показатель сохраненных лет жизни больше на 0,03. Для определения фармакоэкономических параметров использован коэффициент соотношения шансов (OR) (табл. 29):

$$OR_{ТТз} = A \times D / B \times C = 0,92$$

Как видно из представленных в табл. 29 данных, на 1 схему ПТз для сохранения одной жизни приходится 0,92 схемы ТТз для достижения этой же цели. Затраты с учетом равной эффективности составят для ТТз 1 791 708 руб. (1 947 509 руб. $\times$ 0,92), что несколько меньше, чем для ПТз. Хотя различия в стоимости и не столь существенные, они в совокупности с большим количеством сохраненных лет жизни при применении схемы ТТз свидетельствуют о клинико-экономических преимуществах перед ПТз при МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2.

4.7.2 Альтернативные сценарии

Альтернативные сценарии были проанализированы для подтверждения правильности выводов, полученных по основным моделям.

4.7.2.1 Альтернативная модель анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии опережающего РМЖ схемой ТДЦ

Был разработан альтернативный сценарий, в котором вероятность возникновения локальных/региональных и отдаленных метастазов в обеих группах установлены одинаковыми в 0,045 и 0,18 соответственно (в год). При этом очевидно, что и ко-

Таблица 27

Эффективность затрат, связанных с химиотерапией первой линии МРРМЖ/МРМЖ, в расчете на одну пациентку в течение 5 лет наблюдения

Стратегия	Суммарные затраты (руб.)*	Разница в стоимости (руб.)*	Частота смерти	Разница в частоте смертельного исхода	Сохраненные годы жизни (лет)*	Разница в сохраненных годах жизни (лет)*	ICER (за сохраненный год жизни)	ICER (1 случай предотвращения смерти)
ДЦ	2 973 064	1 114 862	0,82	—	0,44	—	—	—
ТД	1 858 202		0,77	0,05	0,49	0,06	Доминирует (выгоднее)	Доминирует (выгоднее)

* — с учетом дисконтирования

личество смертей, и продолжительность жизни будут одинаковыми в обеих группах, причем для схемы ТДЦ эти показатели ухудшатся, а для схемы ФДЦ — улучшатся по сравнению с истинным сценарием. С учетом результатов истинного сценария с увеличением продолжительности жизни должны пропорционально возрасти расходы на терапию ФДЦ, и наоборот, при уменьшении продолжительности жизни в случае альтернативного сценария для ТДЦ — пропорционально уменьшатся расходы на эту схему.

В табл. 30 содержатся результаты оценки по альтернативному сценарию. Они свидетельствуют о том, что вариант ТДЦ дороже варианта ФДЦ всего на 4 817 руб. в год. Эта разница статистически недостоверна, а следовательно, альтернативный сценарий не опровергает результатов основного, в котором получены доказательства экономической целесообразности применения ТДЦ.

4.7.2.2 Альтернативная модель анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ФЭЦ-Т (с Таксотером)

Был разработан альтернативный сценарий, в котором вероятность возникновения локальных/

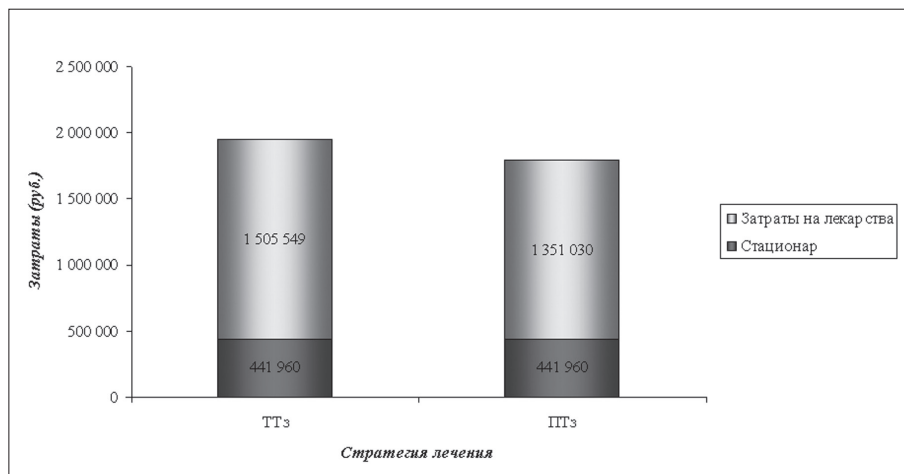


Рис. 17. Структура затрат, связанных с химиотерапией первой линии при МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2, в расчете на одну пациентку в течение 5 лет

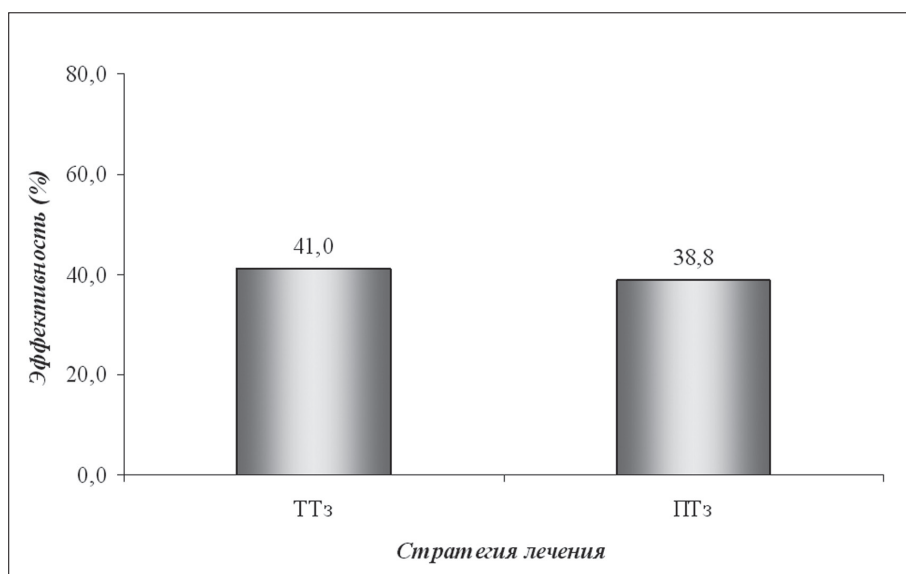


Рис. 18. Показатели эффективности (выживания) химиотерапии первой линии ТТз или ПТз при МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2, в расчете на одну пациентку (после 49 мес наблюдения)

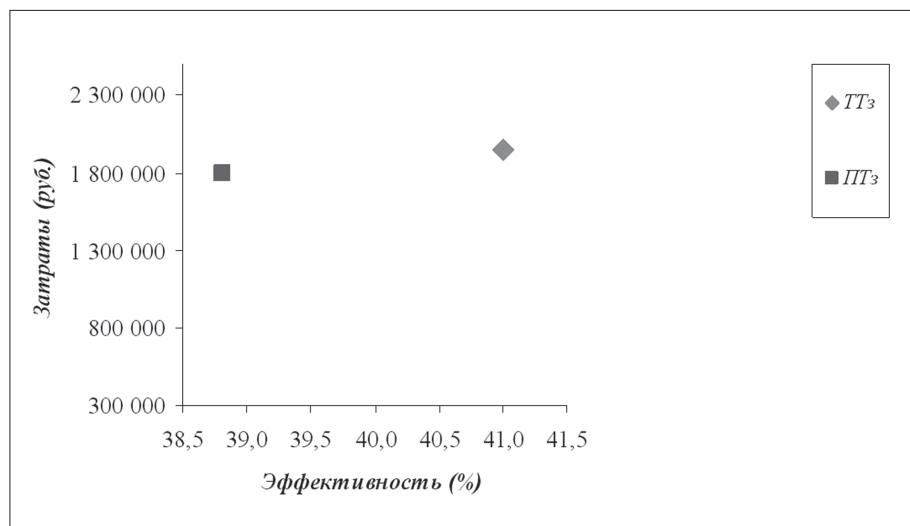


Рис. 19. Соотношение эффективности и затрат для терапии ТТз и ПТз, в расчете на одну пациентку (после 5 лет наблюдения)

региональных метастазов равноценна в обеих группах 0,0475, а также частота возникновения отдаленных метастазов — 0,165 (рассмотрены усредненные значения параметров).

В табл. 31 содержатся результаты оценки по альтернативному сценарию.

Как видно из представленных в табл. 31 данных, при условии равных вероятностей получили одинаковые итоги по выживаемости, а так как стоимость терапии ФЭЦ-Т ниже, то эта стратегия и признается доминирующей. Поскольку разница в затратах в год не является существенной, можно считать, что альтернативный сценарий не изменяет данных основного, в котором получены клини-

ко-экономические доказательства превосходства схемы с использованием Таксотера (ФЭЦ-Т) перед ФЭЦ при проведении адъювантной химиотерапии оперебельного РМЖ.

4.7.2.3 Альтернативная модель анализа решений для фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ схемой ТД

Был разработан альтернативный сценарий, в котором эффективность химиотерапии терапии ТД и ДЦ равноценна — среднеустановочное значение 0,53, а также частота смерти по другим причинам — 0,0116 (рассмотрены усредненные значения параметров).

В табл. 32 содержатся результаты оценки по альтернативному сценарию.

Как видно из представленных в табл. 32 данных, альтернативный сценарий подтверждает клинико-экономические преимущества схемы ТД перед ДЦ в качестве первой линии МРРМЖ/МРМЖ, полученные при анализе основного сценария. Таким образом, стратегия лечения ТД доминирует, т.е. она дешевле и эффективнее в сравнении с ДЦ.

4.7.3 Анализ чувствительности

В табл. 33 представлены результаты одностороннего анализа чувствительности таких показателей, как частота

Таблица 28

Эффективность затрат, связанных с химиотерапией первой линии МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2, в расчете на одну пациентку в течение 5 лет

Стратегия	Суммарные затраты (руб.)*	Разница в стоимости (руб.)*	Частота смерти	Разница в смертельных исходах	Сохраненные годы жизни (лет)*	Разница в сохраненных годах жизни (лет)*	Затраты на равную эффективность (руб.)	Разница в затратах на равную эффективность (руб.)
ПТз	1 792 990	—	0,61	—	0,59	—	1 792 990	1 281
ТТз	1 947 509	154 519	0,59	0,02	0,61	0,02	1 791 708	

* — с учетом дисконтирования

Таблица 29

Соотношение шансов (OR) сохранения одной жизни при МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2

	ТТз	ПТз
Частота выживания	A 0,41	C 0,39
Частота смерти	B 0,59	D 0,51

Таблица 30

Альтернативный сценарий эффективности затрат, связанных с применением ТДЦ, в сравнении с ФДЦ при адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ в течение 5 лет

Стратегия	Случай смерти (частота)	Дополнительно сохраненные годы жизни (лет)*	Стоимость варианта химиотерапии (руб.)*	Разница в стоимости вариантов (руб.)	Разница в стоимости вариантов в год (руб.)	Разница в стоимости сохранения жизни (руб.)
ФДЦ	0,22	3,04	796 169			87 266
ТДЦ	0,22	3,04	834 904	38 735	4 817	

* — с учетом дисконтирования

Таблица 31

Альтернативный сценарий эффективности затрат, связанных с адъювантной терапией ФЭЦ, в сравнении с ФЭЦ-Т у пациентов с операбельным РМЖ в течение 5 лет

Стратегия	Суммарные затраты (руб.)*	Разница в стоимости (руб.)*	Разница в стоимости вариантов в год (руб.)	Частота смерти	Сохраненные годы жизни (лет)*	ICER (за сохраненный год жизни)	ICER (1 случай предотвращения смерти)
ФЭЦ	733 037	11 206	1 326	0,2	3,45	—	—
ФЭЦ-Т	721 831			0,2	3,45	Доминирует (выгоднее)	Доминирует (выгоднее)

* — с учетом дисконтирования

Таблица 32

Альтернативный сценарий эффективности затрат, связанных с химиотерапией первой линии МРРМЖ/МРМЖ, в течение 5 лет наблюдения

Стратегия	Суммарные затраты (руб.)*	Разница в стоимости (руб.)*	Разница в стоимости в год (руб.)*	Частота смерти	Сохраненные годы жизни (лет)*	Разница в сохраненных годах жизни (лет)*	ICER (за сохраненный год жизни)	ICER (1 случай предотвращения смерти)
ДЦ	3 153 656	1 212 795	222 940	0,53	0,44	—	—	—
ТД	1 940 861			0,53	0,49	0,05	Доминирует (выгоднее)	Доминирует (выгоднее)

* — с учетом дисконтирования

развития фебрильной нейтропении и стоимости Таксотера.

Как видно из представленных в табл. 33 данных, эффективность затрат наиболее чувствительна к риску возникновения фебрильной нейтропении. Изменение затрат, связанных с ценой на Таксотер, в диапазоне $\pm 25\%$ его реальной цены не оказывает существенного влияния на результаты модели.

Односторонний анализ также показал, что при отклонении параметров показатель ICER (стоимость 1 дополнительного года жизни) находится в пределах допустимого значения и значительно ниже трех ВВП на душу населения.

В табл. 34 представлены результаты одностороннего анализа чувствительности таких показателей, как частота развития фебрильной нейтропении и стоимость Таксотера.

Как видно из представленных в табл. 34 данных, односторонний анализ показал, что даже при отклонении параметров над стратегией лечения ФЭЦ-Т стабильно доминирует стратегию ФЭЦ, что говорит о незначительном влиянии возможного изменения частоты фебрильной нейтропении и отсутствии влияния стоимости препарата Таксотер в диапазоне $\pm 25\%$ его реальной цены на результат.

В табл. 35 представлены результаты одностороннего анализа чувствительности таких показателей, как частота развития фебрильной нейтропении и стоимость Таксотера.

Как видно из представленных в табл. 35 данных, односторонний анализ показал, что при отклонении параметров стратегия лечения ТД устойчиво доминирует над стратегией ДЦ, что говорит об отсутствии влияния возможного изменения частоты фебрильной нейтропении и стоимости Таксотера на результат моделирования.

Таблица 33

Односторонний анализ чувствительности фармакоэкономической целесообразности применения Таксотера при адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ в схеме ТДЦ

Параметр	Базовое значение, источник данных []	Отклонение в меньш. сторону*	Отклонение в больш. сторону*	ICER для отклонения в меньш. сторону (руб./доп. 1 год сохраненной жизни)	ICER для отклонения в больш. сторону (руб./доп. 1 год сохр. жизни)	Величина отклонения ICER
Частота фебрильной нейтропении в группе ТДЦ	0,65 [9]	0,487	0,81	263 417	398 089	134 672
Частота фебрильной нейтропении в группе ФДЦ	0,49 [9]	0,367	0,6125	426 296	235 210	191 086
Стоимость Таксотера (руб.)	58 396 [20]	43 797	72 995	178 210	292 211	114 001

* Значения вычислялись как отклонения $\pm 25\%$ значений модели

Таблица 34

Односторонний анализ чувствительности фармакоэкономической целесообразности применения Таксотера при адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ в схеме ФЭЦ-Т

Параметр	Базовое значение, источник данных []	Отклонение в меньш. сторону*	Отклонение в больш. сторону*	ICER для отклонения в меньш. сторону (руб./доп. 1 год сохр. жизни)	ICER для отклонения в больш. сторону (руб./доп. 1 год сохр. жизни)	Величина отклонения ICER
Частота фебрильной нейтропении в группе ФЭЦ	0,084 [10]	0,063	0,81	Доминирует ФЭЦ-Т	Доминирует ФЭЦ-Т	—
Частота фебрильной нейтропении в группе ФЭЦ-Т	0,112 [10]	0,367	0,6125	Доминирует ФЭЦ-Т	Доминирует ФЭЦ-Т	—
Стоимость Таксотера (руб.)	58 396 [20]	43 797	72 995	Доминирует ФЭЦ-Т	Доминирует ФЭЦ-Т	—

* Значения вычислялись как отклонения $\pm 25\%$ значений модели

В табл. 36 представлены результаты одностороннего анализа чувствительности таких показателей, как частота развития фебрильной нейтропении и стоимость Таксотера.

Как видно из представленных в табл. 36 данных, односторонний анализ показал, что при отклонении параметров показатель ICER не достигает приемлемого значения. Наибольшее влияние на показатель оказывает изменение стоимости лекарства.

4.8 Обсуждение полученных данных

В настоящем исследовании впервые в российских экономических условиях при помощи методов математического моделирования было произведено клинико-экономическое исследование целесообразности применения доцетаксела тригидрата (Таксотер) в схемах адъювантной химиотерапии и химиотерапии первой линии РМЖ.

Была рассчитана суммарная стоимость, включающая стоимость лечения РМЖ, с учетом таких показателей, как эффективность лечения РМЖ, выраженная в безрецидивной выживаемости и общей выживаемости в каждой группе лечения.

После проведенного анализа литературы были предложены четыре группы пациентов, а в дальнейшем и четыре модели исследования [9–13]. Первая модель — анализ решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ТДЦ. Вторая модель — анализ решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ФЭЦ-Т. Третья модель — анализ решений для фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ схемой ТД. Четвертая модель — анализ решений для фармакоэкономической

Таблица 35

Односторонний анализ чувствительности фармакоэкономической целесообразности применения Таксотера в качестве средства первой линии при МРРМЖ/МРМЖ в схеме ТД

Параметр	Базовое значение, источник данных []	Отклонение в меньш. сторону*	Отклонение в больш. сторону*	ICER для отклонения в меньш. сторону (руб./доп. 1 год сохр. жизни)	ICER для отклонения в больш. сторону (руб./доп. 1 год сохр. жизни)
Частота фебрильной нейтропении в группе ТД	0,33 [10]	0,25	0,41	Доминирует ТД	Доминирует ТД
Частота фебрильной нейтропении в группе ДЦ	0,1 [11]	0,075	0,125	Доминирует ТД	Доминирует ТД
Стоимость Таксотера (руб.)	58 396 [20]	43 797	72 995	Доминирует ТД	Доминирует ТД

* Значения вычислялись как отклонения $\pm 25\%$ значений модели

Таблица 36

Односторонний анализ чувствительности фармакоэкономической целесообразности применения Таксотера в качестве средства первой линии МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2 комбинацией ТТз

Параметр	Базовое значение, источник данных []	Отклонение в меньш. сторону*	Отклонение в больш. сторону*	ICER для отклонения в меньш. сторону (руб./доп. 1 год сохр. жизни)	ICER для отклонения в больш. сторону (руб./доп. 1 год сохр. жизни)	Величина отклонения ICER
Частота фебрильной нейтропении в группе ПТз	0,01 [13]	0,0075	0,0125	6 040 187	6 261 108	220 921
Частота фебрильной нейтропении в группе ТТз	0,23 [12]	0,1725	0,2875	5 448 884	6 852 130	1 403 246
Стоимость Таксотера (руб.)	77 712 [20]	58 284	72 995	1 588 089	10 712 925	9 124 836

* Значения вычислялись как отклонения $\pm 25\%$ значений модели

оценки химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2 комбинацией ТТз.

В первой модели после первичного хирургического лечения пациентки получали схему ТДЦ или ФДЦ. Во второй модели после первичного хирургического лечения пациентки получали схему ФЭЦ или ФЭЦ-Т. В третьей модели пациентки получали схему ТД или ДЦ. В четвертой модели пациентки получали схему ПТз или ТТз.

Вероятность клинических исходов в каждой из исследуемых групп была смоделирована в деревьях решений, построенных согласно рекомендациям международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [14].

Для выявления наиболее значимых показателей был воплощен альтернативный сценарий, в котором эффективность лечения была равноценной во всех группах. Чтобы оценить степень неточности результатов, были

проведены многократные односторонние исследования чувствительности с целью проверить устойчивость полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как эффективность лечения, смертность, частота рецидивов, токсичность химиотерапии, финансовые затраты. Настоящие выводы основаны на «определенных предположениях» (conservative assumptions) и на результатах анализа чувствительности.

В результате анализа основного сценария фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ТДЦ было показано, что преимущества лечения ТДЦ по сравнению с ФДЦ были следующими — число предотвращенных случаев смерти было больше на 0,06 и показатель сохраненных лет жизни больше на 0,74. Марковское моделирование адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ТДЦ показа-

ло, что по истечении периода моделирования общее количество сохраненных лет жизни составило 335,6 лет, а при применении схемы ФДЦ — только 262,58 лет. Средняя стоимость одного года жизни при 5-летнем наблюдении и с учетом сохраненных лет жизни для ТДЦ меньше на 12,7 %, чем для ФДЦ.

При анализе основного сценария фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ФЭЦ-Т было показано, что преимущества лечения ФЭЦ-Т по сравнению с ФЭЦ были следующими — число предотвращенных случаев смерти за 5 лет наблюдения было больше на 0,04, а показатель сохраненных лет жизни больше на 0,24. Инкрементальный коэффициент эффективности затрат в связи с лечением ФЭЦ-Т в сравнении с лечением ФЭЦ не вычислялся, так как стратегия применения ФЭЦ-Т явно доминировала (была выгоднее).

При анализе основного сценария фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ схемой ТД было показано, что преимущества лечения ТД по сравнению с ДЦ были следующими — число предотвращенных случаев смерти было больше на 0,05 и показатель сохраненных лет жизни больше на 0,06. Инкрементальный коэффициент эффективности затрат в связи с лечением ТД в сравнении с лечением ДЦ не вычислялся, так как стратегия применения ТД дешевле и эффективнее, то есть доминировала. Лечение ТД по эффективности практически сопоставимо с ДЦ, однако намного выгоднее с фармакоэкономической точки зрения, поскольку стоимость достижения результата в схеме с использованием Таксотера на 37,5 % меньше. *Это означает, что если средства, предназначенные на лечение 100 больных схемой ДЦ при МРРМЖ/МРМЖ, направить на схему ТД, то станет возможным лечить 137 больных.*

При анализе основного сценария фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2 комбинацией ТТз было показано, что преимущества лечения ТТз по сравнению с ПТз были следующими — число предотвращенных случаев смерти было больше на 0,02 и показатель сохраненных лет жизни больше на 0,03. На 1 схему ПТз для сохранения одной жизни приходится 0,92 схемы ТТз для достижения этой же цели. Затраты с учетом равной эффективности для ТТз несколько меньше, чем для ПТз. Хотя различия в стоимости и не столь существенные, они в совокупности с большим количеством сохраненных лет жизни при применении схемы ТТз свидетельствуют о клинико-экономических преимуществах перед ПТз при МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2.

Альтернативные сценарии, проведенные для подтверждения правильности выводов, полученных в основных моделях, полностью подтвердили правомочность заключений об экономической целесообразности применения Таксотера в схемах терапии РМЖ. При этом стоимость препарата может быть увеличена до 25 %, что не повлияет на экономичность Таксотера, за исключением МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2, где уве-

личение цены критично для признания экономической оправданности Таксотера.

Односторонний анализ чувствительности для модели анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ФЭЦ-Т показал, что даже при отклонении параметров стратегия лечения ТЭЦ стабильно доминирует над стратегией ФЭЦ, что говорит о незначительном влиянии возможного изменения частоты фебрильной нейтропении и стоимости исследуемого лекарства на результат моделирования.

4.9 Выводы

1. Таксотер является клинически и экономически оправданным компонентом комбинированного адъювантного лечения рака молочной железы в следующих случаях:

— операбельный рак молочной железы (схемы Таксотер — доксорубин — циклофосфамид и 5-фторурацил — циклофосфамид — эпирубин — Таксотер);

— местно-распространенный рак молочной железы / метастатический рак молочной железы, схема Таксотер — доксорубин;

— первая линия лечения местно-распространенного рака молочной железы / метастатического рака молочной железы с высокой экспрессией HER2, схема Таксотер — трастузумаб.

2. Схема с использованием Таксотера (Таксотер — доксорубин — циклофосфамид) обладает клинико-экономическими преимуществами перед схемой 5-фторурацил — доксорубин — циклофосфамид по числу предотвращаемых смертельных исходов и стоимости одного года сохраненной жизни при операбельном раке молочной железы.

3. Клинические преимущества лечения комбинацией 5-фторурацил + эпирубин + циклофосфан — Таксотер по сравнению с 5-фторурацил + эпирубин + циклофосфан определяют и экономические преимущества. Стратегия применения ФЭЦ-Т эффективнее и дешевле, чем ФЭЦ.

4. Преимущества лечения Таксотер — доксорубин по сравнению с доксорубин — циклофосфамид были следующими — число предотвращенных случаев смерти было больше на 0,05 и показатель сохраненных лет жизни больше на 0,06. Стратегия применения ТД дешевле и эффективнее, чем ДЦ.

5. Преимущества лечения Таксотер — трастузумаб по сравнению с паклитаксел — трастузумаб складываются за счет большего числа предотвращенных случаев смерти и показателя сохраненных лет жизни. При этом прогнозные затраты на спасение одной жизни при местно-распространенном / метастатическом раке молочной железы с высокой экспрессией HER2 при использовании в качестве первой линии Таксотер — трастузумаб несколько меньше, что в совокупности с клиническими результатами создает клинико-экономические преимущества этой комбинации.

6. На основании анализа чувствительности установлено, что использование Таксотера в схемах адъювант-

ной химиотерапии и химиотерапии первой линии рака молочной железы является фармакоэкономически целесообразным.

7. С учетом клинико-экономической экспертизы Таксотер может быть рекомендован для включения в программы государственного возмещения для оказания помощи больным женщинам при раке молочной железы.

5. Клинико-экономическая экспертиза доцетаксела при второй линии химиотерапии метастатического рака молочной железы

Резюме

Проведен ретроспективный клинико-экономический анализ доцетаксела для химиотерапии (ХТ) 2-й линии метастатического рака молочной железы (МРМЖ) с использованием оригинального — Таксотер (ТАКС) — и воспроизведенного — Таутакс (ТАУ) препарата в условиях реальной клинической практики.

Цель. Определение клинико-экономической целесообразности взаимозаменяемости ТАКС и ТАУ при МРМЖ.

Материал и методы. Для анализа отобраны истории болезни 100 больных (52 получали ТАКС, 48 — ТАУ). Произведен подсчет прямых затрат и показателя «стоимость-эффективность» с учетом побочных эффектов.

Результаты. При применении ТАК в течение года выжило на 17% больше больных, чем в группе ТАУ ($p = 0,03$; ARR 17%; RRR 36,8%). Объективный эффект (сумма полного и частичного ответа на ХТ) был лучше в группе ТАКС, чем для ТАУ, 41 % и 24 % соответственно, средние сроки до прогрессирования при применении ТАКС больше, чем для ТАУ (8 и 6 мес. соответственно). Утилитарная стоимость ТАКС выше, чем ТАУ, на 14,5 % в расчете на 6 курсов ХТ. Вместе с тем, «стоимость-эффективность» с учетом затрат на лечение нейтропении III-IV ст. (встречалась на 10 % чаще при лечении ТАУ) ниже для ТАК на 33 % в сравнении с ТАУ. Стоимость сохранения месяца жизни ниже для ТАКС на 33 %. Прогнозная стоимость достижения равных результатов по общей выживаемости в течение года от начала ХТ 2-й линии (альтернативный сценарий) больше для ТАУ на 49,1 %. Анализ чувствительности выявил критичность стоимости для ТАКС и эффективности для ТАУ.

Заключение. Замена оригинального ТАКС на генерик ТАУ во 2-й линии ХТ МРМЖ не дает экономических преимуществ.

За последние десять лет таксаны прочно заняли лидирующие позиции в лечении рака молочной железы (РМЖ), как метастатического (МРМЖ), так и раннего [1,2]. Лекарственные средства (ЛС) этой группы включены в международные и отечественные клинические рекомендации и позволяют продлить жизнь и улучшить ее качество. Одним из основных представителей этой группы препаратов является доцетаксел — полусинтетическое соединение, обладающее антимитотическим эффектом. Многочислен-

ные клинические исследования применения доцетаксела тригидрата при МРМЖ доказали его высокую эффективность в отношении числа объективных ответов [3]. Практически для любого современного ЛС существенную роль в его широком применении играет достаточно высокая стоимость. Расширения доступности доцетаксела для всех нуждающихся пациенток теоретически можно достичь, увеличивая количество его более дешевых, чем оригинал, копий [4]. Вместе с тем, учитывая такую хрупкую субстанцию, как жизнь, воспроизведенные ЛС (генерики) должны быть не хуже оригинала не только по фармакологическим, но, в первую очередь, по клиническим свойствам, переносимости и реально снижать расходы на лечение. Пока что результаты исследований по сопоставлению оригинального доцетаксела тригидрата (Таксотер) и его большого количества зарубежных копий не позволяют однозначно высказаться об идентичности генериков оригинальному ЛС [5,6]. Основные претензии к генерикам доцетаксела — 90 % не удовлетворяют критериям качества с фармацевтической точки зрения, параметрам стабильности, содержанию примесей. Клиническое значение этих несоответствий неизвестно, но то, что потенциально они могут оказать влияние на качество лечения, эксперты не отрицают.

Между тем, оригинальный доцетаксел демонстрирует стабильные результаты по эффективности и экономически оправдан для терапии РМЖ и МРМЖ [7]. Необходимость доступности жизненно важных препаратов для возможно большего числа нуждающихся привела к принятию государством решения об импортозамещении оригинальных ЛС на отечественные воспроизведенные ЛС. Эта концепция базируется на том, что для оригинальных ЛС характерна более высокая цена, а для генериков — более низкая. Повторим, что подобный подход может быть оправдан только в том случае, если копия полностью соответствует оригиналу по своим свойствам, которые подтверждены в реальной практике. В противном случае аргумент в пользу использования более дешевого препарата просто теряет смысл. Особую актуальность это имеет в онкологии, где потеря в качестве проводимого лечения может иметь фатальные последствия. В то же время было бы нелепо отрицать, что качественные генерики, имеющие базу доказательств соответствия оригиналу, должны иметь преимуществ а при расходовании средств, как государственных, так и личных.

Целью нашей ретроспективной экспертизы было изучение клинико-экономических параметров наиболее распространенных в отечественной онкологической практике оригинального доцетаксела (Таксотер, Sanofi-aventis, Франция) и его генерика Таутакса (Верофарм, Российская Федерация) при ХТ второй линии МРМЖ, что должно было подтвердить или опровергнуть возможность их взаимозаменяемости.

5.1 Материал и методы

Использована общепринятая методика клинико-экономического анализа [8]. Для клинико-экономической

оценки были приняты описательный анализ и собственно фармакоэкономический анализ. Под описательным анализом понимали метод определения прямых затрат (ПЗ). При проведении фармакоэкономического анализа рассчитывали коэффициент эффективности затрат (CER — cost-effectiveness ratio) по формуле:

$$CER = ПЗ/ЭФ,$$

где CER — коэффициент стоимость-эффективность;
ПЗ — прямые затраты на химиотерапию (руб.);
ЭФ — эффективность лечения (%).

Также в необходимых случаях проводился инкрементальный анализ стоимость-эффективность с расчетом коэффициента (ICER — incremental cost-effectiveness ratio) по формуле:

$$ICER = ПЗ_1 - ПЗ_2 / ЭФ_1 - ЭФ_2,$$

где ICER — инкрементальный коэффициент стоимость-эффективность;

ПЗ₁ — прямые затраты первого метода лечения (руб.);
ПЗ₂ — прямые затраты второго метода лечения (руб.);
ЭФ₁ — эффективность первого метода лечения (%);
ЭФ₂ — эффективность второго метода лечения (%).

ПЗ включали в себя: затраты на клиничко-лабораторные процедуры для уточнения диагноза МРМЖ; затраты на химиотерапевтические средства (ХТС) второй линии; затраты на купирование НПР; затраты на дополнительные обследования и лечение при возникновении НПР. Стоимость ЛС была взята из реальной клинической практики Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер» по состоянию на сентябрь 2010 г. При

диагностике в ПЗ были учтены стоимости следующих процедур: клинический анализ крови; ультразвуковое исследование (УЗИ) лимфоузлов, брюшной полости, органов малого таза, молочных желез; рентгенография легких, костей скелета; сцинтиграфия костей, компьютерно-томографическое исследование (КТ) скелета, органов брюшной и грудной полости [9]. Расценки на эти лечебно-диагностические процедуры взяты из реальной практики лечебного учреждения, где проводилась экспертиза. При оценке затрат на НПР учитывались: стоимость госпитализации (отдельно по стоимости пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и в общем отделении), при необходимости — вызовов скорой помощи по основному заболеванию и из-за НПР, стоимость ЛС для коррекции НПР.

В качестве критериев эффективности (%) были определены: общая выживаемость, полный и частичный ответ на ХТ (по критериям ВОЗ), стабилизация заболевания, время прогрессирования от начала лечения, прослеженные ретроспективно по историям болезни и картам диспансерного наблюдения.

Была рассчитана необходимая выборка (количество историй болезни пациенток МРМЖ) для достоверного анализа с помощью Chi-squared теста и номограммы Altman [10]. Были проанализированы исходные материалы по 100 пациенткам (52 получали Таксотер, 48 — Таутакс), прошедших лечение в 2008–2009 гг. По исходным клиническим характеристикам группы между собой не различались, что позволило провести корректную сравнительную клиничко-экономическую экспертизу (табл. 37). Все больные к моменту назначения доцетаксела получили ХТ первой линии. Для осуществления ХТ второй линии они получали доцетаксел (Таксотер или Таутакс)

Таблица 37

Характеристика групп больных

Параметр	Таксотер	Таутакс	p
Количество больных (n)	52	48	
Возраст (медиана, лет)	52	53	
Пременопауза (%)	67	80	0,07
Метастазы (%)			
в легкие	16	24	0,32
в печень	31	27	0,66
в кости	22	33	0,22
в мягкие ткани	31	26	0,57
Количество органов, вовлеченных в процесс метастазирования (%)			
1	37	31	0,54
2	32	31	0,31
3 и более	31	38	0,41
Время с момента обнаружения метастазов до начала ХТ второй линии (медиана, месяцы)	24	27	0,08
Количество циклов ХТ второй линии на 1 больную (медиана)	6	6	

по 75 мг/м² внутривенно в первый день каждого 3-недельного цикла ХТ.

Статистический анализ осуществлен с помощью пакета программы MS Excel и специального калькулятора [10]. Основными вычислительными методами определения критериев значимости различий были [11,12]: отношения шансов (OR, odds ratio); снижение абсолютного риска (ARR, absolute risk reduction); снижение относительного риска (RRR — relative risk reduction); число больных, которых необходимо лечить (NNT, number needed to treat) с расчетом доверительного интервала (ДИ) с 95%-ной достоверностью.

5.2 Результаты

После ХТ не было зафиксировано существенных различий в клинической интерпретации прогрессирования процесса (табл. 38). Вместе с тем, были выявлены статистически значимые различия в показателях общей выживаемости после года наблюдения от момента начала ХТ второй линии — в группе получавших Таксотер выжило на 17 % больше больных, чем в группе Таутакса ($p = 0,03$;

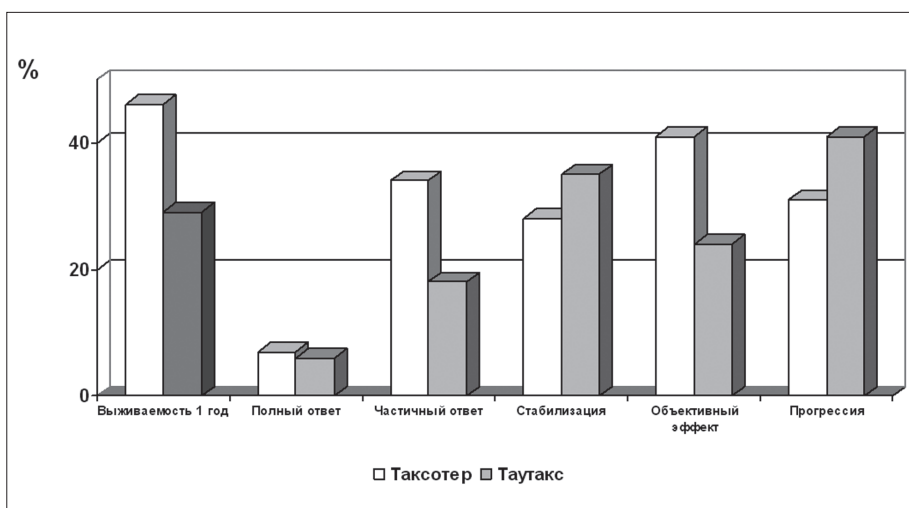


Рис. 20. Эффективность химиотерапии второй линии МРМЖ.

ARR 17 %; RRR 36,8 %). Статистически значимые различия были так же получены по показателю «частичный ответ на терапию» ($p = 0,03$, ARR 15,9 %; RRR 45,8 %). Параметр «объективный эффект» (сумма полного и частичного ответа на ХТ) был лучше в группе Таксотера в сравнении с группой Таутакса, 41 и 24 % соответственно) (рис. 20). Средние сроки до прогрессирования процесса при применении Таксотера были большими, чем для Таутакса (8 месяцев в сравнении с 6 месяцами соответственно).

Таблица 38

Эффективность монорежима химиотерапии второй линии при МРМЖ

Показатели	Таксотер	Таутакс	OR 95 % ДИ)	p
Общая выживаемость после года от начала ХТ 2-й линии (%)	46,4	29,3	1,99 (1,11–3,78)	0,03
Эффективность ХТ 2-й линии (%)				
а) полный ответ	7	6	1,25 (0,26–5,89)	0,84
б) частичный ответ	34	18	1,49 (1,17–2,88)	0,03
в) объективный эффект (полный + частичный ответ)	41	24	1,35 (0,88–3,29)	0,14
г) стабилизация	28	35	0,95 (0,58–3,14)	0,45
г) прогрессия	31	41	0,61 (0,40–1,23)	0,12
Медиана времени до прогрессии (мес.)	8	6	—	> 0,05

Таблица 39

Переносимость доцетаксела в химиотерапии второй линии МРМЖ

Нежелательные побочные эффекты	Таксотер (частота, %)	Таутакс (частота, %)	p
Нейтропения III–IV степени	6	16	0,04
Фебрильная нейтропения	3	2	0,78
Анемия	20	21	0,92
Тромбоцитопения	2	2	0,82
Тошнота/рвота	32	30	0,20
Нейропатия	5	7	0,62
Прочие	31	29	0,21

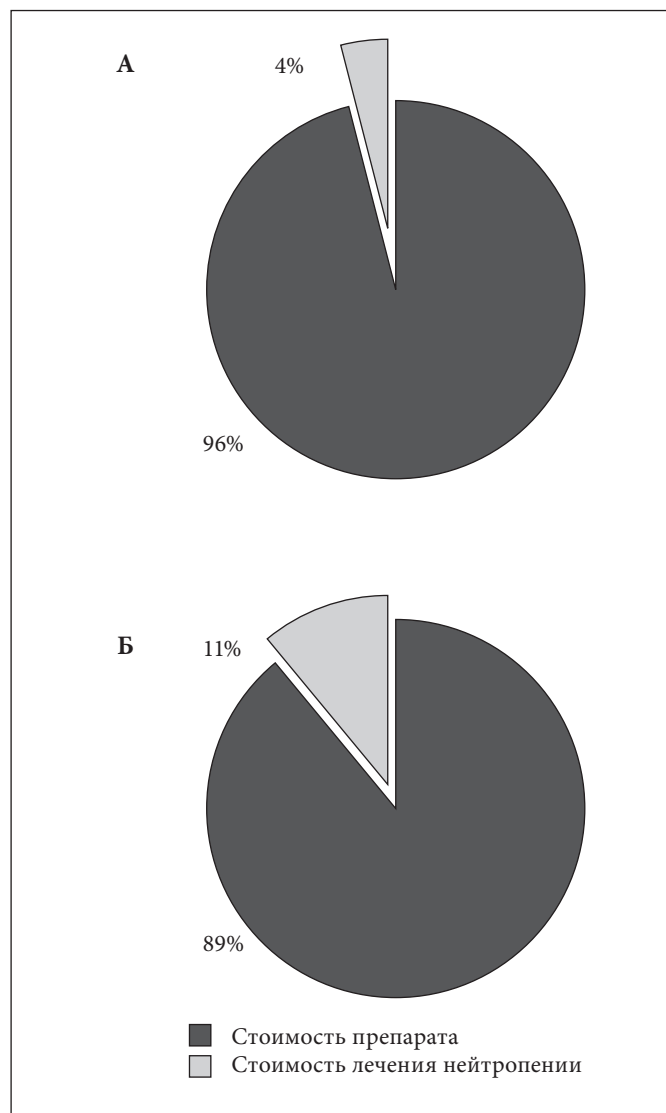


Рис. 21. Сравнение прямых затрат при химиотерапии второй линии МРМЖ Таксотером (А) и Таутаксом (Б)

Показатель ARR при сравнении эффективности Таксотера и Таутакса по параметру «Выживаемость после года от начала ХТ» составляет 17 %. Отсюда расчетное число больных, которое надо пролечить Таутаксом для сохранения одной жизни так, как это обеспечивает Таксотер, составляет $1 : 0,17 = 5,88$ (NNT).

Как видно из представленных в табл. 39 данных, по частоте большинства НПР между группами не было зафиксировано статистически значимых различий. Наиболее частыми НПР были тошнота / рвота 30 % и астения 14 %. В тоже время Таксотер в сравнении с Таутаксом статистически значимо реже вызывал нейтропению, что уменьшало потребность в колониестимулирующих факторах и, как следствие, снижало ПЗ в группе ($p = 0,04$). Поскольку при сравнении групп не было обнаружено различий в количестве госпитализаций и их продолжительности, количестве диагностических процедур, а также различий по остальным НПР, расходы на эти

лечебно-диагностические мероприятия в дальнейших расчетах не учитывали.

Утилитарная стоимость (стоимость препарата) для 6 курсов ХТ была выше для Таксотера, чем для Таутакса, однако с учетом расходов на коррекцию НПР, различия в затратах в группах стали менее значимыми. Стоимость собственно препарата в сравнении со стоимостью лечения нейтропении в процентном соотношении больше в случае Таксотера (рис. 21). Прогнозные экономические различия между Таксотером и Таутаксом в пользу Таксотера, поскольку эффективность ХТ, оцененная по общей выживаемости за год, была выше в группе Таксотера. График эффективности затрат (рис. 22) наглядно демонстрирует, что Таксотер имеет большую стоимость, однако обладает клиническими преимуществами перед Таутаксом по параметру «общая выживаемость».

Показатель «стоимость-эффективность» был ниже у Таксотера в сравнении с Таутаксом на 33 %, что подтверждает необходимость меньших затрат на получение 1 % эффективности в сравнении с Таутаксом (табл. 40). Оправданность вложений была рассчитана как отношение стоимости лечения у тех, кто выжил, к стоимости лечения у тех, у кого оно было неэффективным (в расчете на 100 больных). В группе Таксотера ожидаемые затраты на выживших больных в течение года составили бы: $487\,303 \text{ руб.} \times 54 = 26,31 \text{ млн руб.}$, на умерших — $487\,303 \text{ руб.} \times 46 = 22,42 \text{ млн руб.}$. Коэффициент рентабельности 1,17 ($26,31 \text{ млн руб.} : 22,42 \text{ млн руб.}$). Аналогично рассчитанный показатель для Таутакса 0,41 (в 2,85 раза меньше), что свидетельствует о большей оправданности вложений в Таксотер, чем в Таутакс. Через год от начала ХТ при применении Таксотера на каждый вложенный в него рубль следует ожидать экономического эффекта в 17 коп., в то время как применение Таутакса убыточно на 69 коп. с каждого вложенного рубля затрат.

Дополнительно для подтверждения вывода о клинико-экономических преимуществах Таксотера перед Таутаксом был рассмотрен альтернативный сценарий, в котором общая выживаемость после года от начала ХТ доцетаксолом была искусственно выравнена по медиане для Таксотера (46,4 %). Стоимость одного месяца жизни при лечении Таксотером подсчитана как отношение стоимости лечения 100 больных к эффективности (вложения в 1 спасенную в течение года жизнь) и деленное на 12 месяцев. В итоге стоимость 1 месяца спасенной жизни определена как 87 518 руб. ($487\,303 \text{ руб.} \times 100 \text{ больных} : 46,4 : 12 \text{ мес.}$). Для Таутакса аналогичный подсчет показывает большую стоимость одного месяца сохраненной жизни — 130 509 руб. (на 49,1 %). Стоимость одного года жизни с Таксотером для выживших составит 48,73 млн руб. ($87\,518 \text{ руб.} \times 12 \text{ мес} \times 46,4$), а с Таутаксом при условии искусственно равной эффективности с Таксотером — 72,67 млн руб. ($130\,509 \text{ руб.} \times 12 \text{ мес.} \times 46,4$) (табл. 40). Иными словами, если бы Таутакс давал такую же годовичную выживаемость, что и Таксотер, то стоимость сохранения жизни значительно превышала бы таковую для Таксотера на 49,1 %.

Был проведен односторонний анализ чувствительности полученных результатов основного сценария к изменениям основных показателей, таких как эффективность лечения и затраты (табл. 41). При уменьшении параметра «эффективность» на 25 % экономичность Таксотера утрачивается, при увеличении данного показателя на 25 %, наоборот, стоимость одного дополнительного процента эффективности снижается. Даже при увеличении эффективности Таутакса на 25 % доминирование Таксотера сохраняется, что подтверждает критичность эффективности генерика для его экономических параметров.

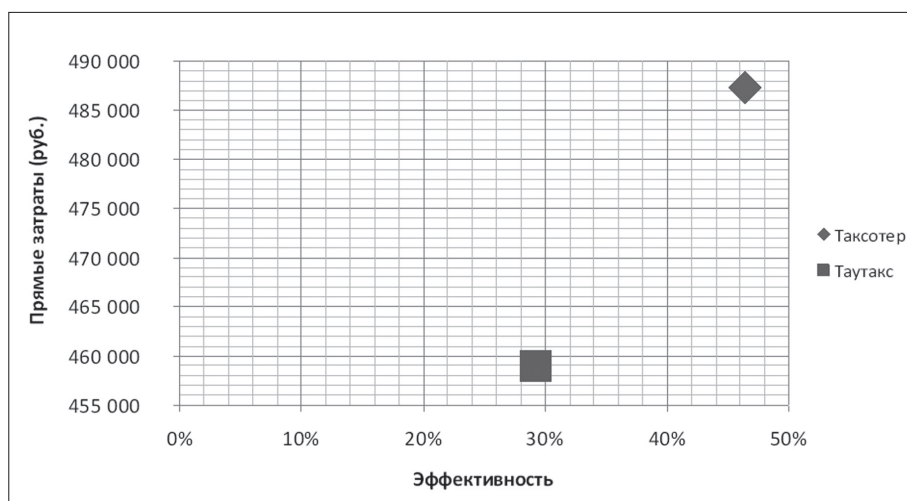


Рис. 22. Эффективность затрат второй линии химиотерапии МРМЖ доцетакселем в реальной клинической практике через год от начала ХТ

5.3 Обсуждение

Несмотря на то что ретроспективный характер экспертизы не позволяет в полной мере учесть все параметры лечения и не прямые расходы, тем не менее, она продемонстрировала необходимость более тщательного изучения генериков в условиях реальной

клинической практики, прежде чем принимать решение о взаимозаменяемости препаратов. Эта позиция согласуется с мнением международных экспертов, специально изучавших проблемы финансирования онкологической службы в условиях ограниченного бюджета [13].

Таблица 40

Экономические результаты применения доцетаксела при МРМЖ

Параметр	Таксотер	Таутакс
Стоимость препарата (руб.)	39 353	34 361
Стоимость препарата на 1 цикл из расчета 75 мг/м ² (руб.)	78 706 (+9 983)	68 723
Прямые затраты на 2-ю линию ХТ (руб./пациент)	487 303 (+ 28 430)	458 873
Включая Стоимость препарата и премедикации (руб./пациент) Стоимость купирования нейтропении (руб./пациент)	472 244 15 059	412 340 46 533
Общая выживаемость после года от начала ХТ 2-й линии (%)	46,4	29,3
CER эффективности по общей выживаемости после года от начала ХТ (руб.)	10 502	15 661 (+ 5 159)
Параметр NNT по общей выживаемости после года от начала ХТ	1	5,88
Рентабельность вложений (коэффициент)	1,17	0,41
Альтернативный сценарий		
Стоимость месяца жизни (руб./пациент)	87 518	130 509 (+ 42 991)
Альтернативная выживаемость (%)	46,4	46,4
Затраты на альтернативный год жизни при условии равной выживаемости (млн руб./46 из каждых 100 пациенток)	48,73	72,67 (+23,94)

Таблица 41

Анализ чувствительности

Схема	Параметр	Базовое значение	Отклонение в меньшую сторону	Отклонение в большую сторону	ICER отклонение в меньшую сторону	ICER отклонение в большую сторону	Разница
Таксотер	Вероятность эффекта	0,69	0,66	0,72	436 046	212 350	— 223 697
	Затраты (руб.)	78 400	58 800	98 000	Доминирует Таксотер (выгоднее)	1 461 610	—
Таутакс	Вероятность эффекта	0,59	0,56	0,62	220 549	405 121	184 573
	Затраты (руб.)	68 416	51 312	85 520	1 311 850	Доминирует Таксотер (выгоднее)	

Больные с МРМЖ, получавшие Таксотер, имели достоверно лучший показатель выживаемости в течение года от начала ХТ, чем те, кто получал Таутакс. Несмотря на ограниченность выборки, этот факт не может не привлечь внимания. Рассчитанная стоимость жизни меньше при применении оригинального препарата в сравнении с генериком. Таким образом, учет при принятии решения только утилитарной стоимости, которая меньше у Таутакаса, не может служить объективным обстоятельством не только с гуманитарной, но и с экономической точки зрения. Применять Таутакс вместо Таксотера не вполне рентабельно. Таксотер, обеспечивающий большую выживаемость, обеспечивает возврат средств в большем объеме.

Даже при искусственном в анализе чувствительности увеличении эффективности Таутакаса до 25 % экономическое доминирование Таксотера сохраняется. Следовательно, краеугольным камнем обсуждения является не цена одного или другого препарата, а эффективность Таутакаса при осуществлении второй линии ХТ МРМЖ. Углубленный анализ клинико-экономических свойств в проспективном сравнительном исследовании оригинал — генерик является насущным, причем не только для МРМЖ,

но и для адъювантной ХТ РМЖ и ХТ первой линии при МРМЖ.

Клинико-экономический анализ, проведенный ретроспективно по результатам, полученным в реальной практике для оценки взаимозаменяемости оригинального (Таксотер) и генерического (Таутакс) препаратов доцетаксела в ХТ второй линии МРМЖ, позволяет заключить:

- замена оригинального препарата Таксотер на воспроизведенное средство Таутакс не имеет экономических оснований;
- Таксотер имеет лучший показатель «стоимость-эффективность» в сравнении с Таутаксом, оцененный по результатам года с момента начала ХТ;
- эффективность затрат на оригинальный Таксотер выше, несмотря на его большую утилитарную стоимость;
- необходимы дополнительные проспективные сравнительные исследования оригинальных и генерических (воспроизведенных) противоопухолевых средств с оценкой эффективности и экономической, что позволит оптимизировать расходы здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

Раздел 1

- Chart Source: Ferlay, J., et al., GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC, CancerBase No. 5. version 2.0. IARCPress, Lyon, 2000.
- Источники данных по стране:
 - o Гарин, Рак молочной железы в России, 11:7-9 2004,
 - o Министерство здравоохранения, Россия, 2010
 - o Данные по стране: www.has-sante.fr, www.nice.org.uk, www.aifa.it
- Источники по факторам риска:
 - o Американское онкологическое общество
 - o Ravdin, Cronin, Howlader, Berg, Chlebowski, Feuer, Edwards, Berry. The Decrease in Breast-Cancer Incidence in 2003 in the United States, NEJM, 356;16, 2006.
 - o Expert at Institut Gustave Roussy.
- Источники по биомаркерам:
 - o <http://www.cancer.gov/>
 - o Breast In: American Joint Committee on Cancer.: AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York, NY: Springer, 2002, pp 171-180.
 - o Datamonitor report: Breast cancer cancer 2008
 - o Harris, L., Fritzsche, H., Mennel, R., Norton, L., Ravdin, P., Taube, S., Somerfield, M.R., Hayes, D.F. & Bast, R.C. (2007) American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol, 25 (33), 5287-312.
- Источники данных по скринингу:
 - o IACR group
 - o Kösters JP, Götzsche PC (2003). «Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer». Cochrane Database Syst Rev (2): CD003373.
 - o Götzsche PC, Nielsen M (2009). «Screening for breast cancer with mammography». Cochrane Database Syst Rev (4): CD001877
 - o Guérin, diaporama sur le dépistage des cancers, 2009 (www.igr.fr)
 - o Sue M Moss, Howard Cuckle, Andy Evans, Louise Johns, Michael Waller, Lynda Bobrow, Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality at 10 years' follow-up: a randomized controlled trial, Lancet 2006; 368: 2053-60
- Источники данных об эффективности затрат при применении онкопрепаратов: Greenberg D, Earle C, Fang CH, Eldar-Lissai A, Neumann PJ. When is cancer care cost-effective? A systematic overview of cost-utility analyses in oncology. J Natl Cancer Inst. 2010 Jan 20;102(2):82-8.
- Данные по выживаемости: www.cancer.gov
- www.who.int WHO DALY database (2008)
- Данные по выживаемости: Midgley R, Kerr D. Colorectal cancer. Lancet 1999;353:391-399.
- Survival data: Roy S. Herbst, M.D., Ph.D., John V. Heymach, M.D., Ph.D., and Scott M. Lippman, M.D.N. Lung Cancer. Engl J Med 2008; 359:1367-1380.
- Цены на лекарственные препараты предоставлены компанией Sanofi Aventis в России
- www.progressreport.cancer.gov

Раздел 2

1. F. Cardoso, M. Castiglione, and On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol* (2009) 20(suppl 4): iv15-iv18 doi:10.1093/annonc/mdp115
2. V. Kataja, M. Castiglione, and On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up *Ann Oncol* (2009) 20(suppl 4): iv10-iv14 doi:10.1093/annonc/mdp114
3. National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. V.2.2010
4. Goldhirsch, J. N. Ingle, R. D. Gelber, A. S. Coates, B. Thürlimann, H.-J. Senn, and Panel members. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009 *Ann Oncol* (2009) 20(8): 1319-1329 published ahead of print June 17, 2009, doi:10.1093/annonc/mdp322
5. www.esmo.org
6. www.nccn.org
7. www.asconews.org

Раздел 3

1. National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. V.2.2010
2. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, Szanto J, Martin M, Chan S, Pienkowski T, Zaluski J, Krzakowski M, Vorobiof D, Leonard R, Kennedy I, Azli N, Murawsky M, Riva A, Pouillart P; TAX 306 Study Group. Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2003 Mar 15;21(6):968-75
3. Cassier PA, Chabaud S, Trillet-Lenoir V, Peaud PY, Tigaud JD, Cure H, Orfeuvre H, Salles B, Martin C, Jacquin JP, Agostini C, Guastalla JP, Pérol D, Bachelot T. A phase-III trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer: results of the ERASME 3 study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 May;109(2):343-50.
4. Saeki T, Takashima S. Capecitabine plus docetaxel combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Breast Cancer*. 2004;11(2):116-20.
5. Материалы предоставлены Sanofi Aventis
6. www.clinicaltrials.gov
7. www.emea.europa.org
8. <http://www.cancernetwork.com/display/article/10165/1264037?pageNumber=1>

Раздел 4

1. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / М.А. Авксентьев, В.Б. Герасимов, М.В. Сура / Под ред. П.А. Воробьева. - М.: Ньюдиамед, 2004. - 404 с.
2. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / Ю.Б. Белоусов [и др.]. — М.: Общество клинических исследователей, 2000. - 579 с.
3. 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.
4. *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.
 5. Бюллетень для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фарминдекс». — 2009. (www.pharmindex.ru).
 6. *Lajolo P., de Camargo B., Giglio A.* Omission of day 2 of antiemetic medications is a cost saving strategy for improving chemotherapy-induced nausea and vomiting control. *Am J Clin Oncol* 2009;32:23-26.
 7. *Семиглазов В.В., Топузов Э.Э.* Рак молочной железы (под редакцией чл.-корр. РАМН, проф. Семиглазова В.Ф.) // «МЕДпресс-информ». — 2009:172 С.
 8. Стандарты оказания медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием молочной железы. Приказ МЗ и СР РФ №744 от 1 декабря 2005 г.
 9. *Martin M., Plenkowski T., Macken J. et al.* Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med*. — 2005;352:2302-13.
 10. *Roche H., Fumoleau P., Spielmann M. et al.* Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol*. 2006;24(36):5664-71.
 11. *Nabholtz J.-M., Falkson C., Campos D. et al.* Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J clin oncol*. — 2003;21(6):968-975.
 12. *Marty M., Cognetti F., Maraninchi D et al.* Randomized phase II trial of the efficacy and safety of rastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. — 2005;23(19):4265-74.
 13. *Robert N., Leyland-Jones B., Asmar L. et al.* Randomized III Study of Trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. — 2006;24(18):2786-2792.
 14. *Weinstein M., O'Brien B., Hornberger J., et al.* Principles of good practice of decision analytic modeling in health care evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies. *Value Health* 2003; 6:9-17.
 15. *Blum J.L., Jones S.E., Buzzdar A.U., et al.* Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer/ *J Clin Oncol*. — 1999;17:485-493.
 16. *Au H.-J., Golmohammadi K., Younis T. et al.* Cost-effectiveness analysis of adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide (TAC) for node-positive breast cancer: modeling the downstream effects. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;114(3):579-87.
 17. *Vu T., Ellard S., Speers C.H. et al.* Survival outcome and cost-effectiveness with docetaxel and paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: a population-based evaluation. *Ann oncol*. — 2008;19(3):461-4.
 18. *Baur M., Oosterom AT., Dieras V. et al.* A phase II trial of docetaxel (Taxotere) as second-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. — 2008;134(2):125-35.
 19. *Schmid P., Heilmann V., Schulz C.O, et al.* Gemcitabine as prolonged infusion and vinorelbine in anthracycline and/or taxane pretreated metastatic breast cancer: a phase II study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2005;131(9):568-74
 20. <http://www.goszakaz.ru>

Раздел 5

1. *Cardoso F., Bedard P.L., Winer E.P. et al.* International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single-agent chemotherapy. // *J Natl Cancer Inst*. — 2009. — Vol.101. (17):1174-1181
2. *Mayor S.* NICE updates guidance on early and advanced breast cancer. // *BMJ*. — 2009. — Vol. 338:b815. doi: 10.1136/bmj.b815
3. *Hurtig J.* Managing patients with advanced and metastatic breast cancer // *Clin J Oncol Nurs*. 2010. — Vol. 14(3):313-323
4. *El Saghir N.S., Eniu A., Carlson R.W. et al.* Locally advanced breast cancer: treatment guideline implementation with particular attention to low- and middle-income countries. // *Cancer*. — 2008. — Vol.113 (8 Suppl):2315-2324
5. *Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б.* Генерики в онкологии: сравнительный анализ воспроизведенных препаратов доцетаксела // *Фарматека*. — 2008. — №18. — С.56-59
6. *Колбин А.С., Орлова Р.В., Павлыш А.В. и соавт.* Фармакоэпидемиологическая и фармакоэкономическая оценка оксалиплатина при паллиативной химиотерапии метастатического колоректального рака // *Клин фармакол тер* — 2010. — Т.19. — №2. — С.91-96.
7. *Колбин А.С., Горячкина К.А., Стрекопытов С.А., Королева О.А.* Клинико-экономическая оценка доцетаксела тригидрата (Таксотер) при адъювантной и химиотерапии первой линии рака молочной железы // *Кач клин практика*. — 2009. — №3 Спецвыпуск. — С.1-28
8. *Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений.* Ред. В.Б.Герасимов, А.Л.Хохлов, О.И.Карпов. — М.:Медицина, 2005. — 352с
9. Стандарт оказания медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием молочной железы. Приказ МЗ и СР РФ №744 от 1 декабря 2005 г
10. www.hutchon.net
11. *Bland M., Altman DG.* Statistics Notes: The odds ratio. *BMJ* 2000;320:1468
12. *Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины.* Пер. с англ. / под ред. Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 347 с.
13. *Anderson B.O., Shyyan R., Eniu A. et al.* Breast cancer in limited-resource countries: an overview of the Breast Health Global Initiative 2005 guidelines // *Breast J*. — 2006;12 (Suppl. 1):S3-15