

# Гефитиниб для лечения немелкоклеточного рака лёгкого: анализ экономической эффективности во второй линии терапии

Белоусов Д. Ю.<sup>1</sup>, Поддубная И. В.<sup>2</sup>, Афанасьева Е. В.<sup>1</sup>, Белоусов Ю. Б.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — Центр фармакоэкономических исследований, Москва

<sup>2</sup> — Кафедра онкологии Российской медицинской академии последипломного образования Минздравсоцразвития РФ на базе Российского онкологического научного центра им. академика Н. Н. Блохина РАМН, Москва

<sup>3</sup> — Кафедра клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова, Москва

## ВВЕДЕНИЕ

Рак лёгкого — наиболее распространённое в мировой популяции злокачественное новообразование. С начала XX века заболеваемость населения раком лёгкого выросла в несколько десятков раз. Особенно выражен её рост в индустриально развитых странах. В структуре заболеваемости населения злокачественными новообразованиями (ЗНО) трахеи, бронхов, лёгкого занимает 4,3% [2]. Мужчины болеют значительно чаще, чем женщины [1].

Распространённость ЗНО трахеи, бронхов, лёгкого в России в 2010 г. составила 85,2 больных на 100 тыс. населения [2].

Абсолютное число больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО трахеи, бронхов, лёгкого в России в 2010 г. составила 51 955 человека [2]. Выявлены при профилактических осмотрах — 19,8% [2].

Доля больных, состоявших на учёте в онкологических учреждениях России 5 лет и более с момента установления диагноза ЗНО трахеи, бронхов, лёгкого, от числа состоявших на учёте на конец 2010 г. составила 3,2% [2].

Находились под наблюдением со ЗНО трахеи, бронхов, лёгкого на конец 2010 года — 120 940 чел. (85,2 на 100 тыс. населения) [2].

Доля больных, состоявших на учёте в онкологических учреждениях России 5 лет и более с момента установления диагноза ЗНО трахеи, бронхов, лёгкого, от числа состоявших на учёте на конец 2009 г. 37,8% [2].

Индекс накопления контингента больных со ЗНО трахеи, бронхов, лёгкого в 2010 г. составил 2,3 [2].

Удельный вес больных с диагнозом, подтверждённым морфологически, от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО трахеи, бронхов, лёгкого в России в 2010 г. составил 63%, что показывает недостаточное качество специализированной помощи [2].

Удельный вес больных с I–II стадией опухолевого процесса от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО трахеи, бронхов, лёгкого в России в 2010 г. — 26,5% [2].

Удельный вес больных с III стадией опухолевого процесса от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО трахеи, бронхов, лёгкого в России в 2010 г. — 32,1% [2].

Удельный вес больных с запущенными стадиями опухолевого процесса (IV стадия) от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО трахеи, бронхов, лёгкого в России в 2010 г. — 37% [2].

Летальность больных в течение года с момента установления диагноза ЗНО трахеи, бронхов, лёгкого в России в 2010 г. — 54,2% [2]. Общая летальность — 28,6% [2].

Пока остаётся низким удельный вес больных, закончивших радикальное лечение при ЗНО трахеи, бронхов, лёгкого в России в 2010 г. [2]:

- абсолютное число 12 940 человек (на 100 вновь выявленных — 24,9%; с III–IV стадией — у 42,5%);

- из них:
  - всего с применением хирургического метода — 84,4%;
  - только хирургическое лечение — 47,8%;
  - комбинированное хирургическое / комплексное лечение — 36,5%;
    - всего с применением лучевого метода — 14,5%;
  - лучевой метод — 7,3%;
  - химиолучевой метод — 7,2%;
    - всего с применением лекарственного метода — 8,3%;
  - только лекарственный метод — 1,1%.

Немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ) является самой распространённой формой рака лёгкого, составляя около 80% от всех случаев [3]. Основным фактором риска для рака лёгкого остаётся курение, составляя 85–90% от всех случаев [4]. Принимая во внимание тяжесть заболевания и его поздний диагноз во многих случаях, лечение в основном заключается в попытках контроля заболевания и продления жизни, а не излечения самого заболевания. Средняя продолжительность жизни у пациентов, получающих активное поддерживающее лечение, составляет 4–5 месяцев, но может достигать 7–9 месяцев у пациентов, получающих химиотерапию [5].

В соответствии с клиническими рекомендациями Ассоциации онкологов России [1], полихимиотерапия НМРЛ на поздней стадии должна состоять из комбинации одного препарата третьего поколения (доцетаксел, гемцитабин, паклитаксел или винорелбин) и препарата, содержащего платину. Пациенту может быть назначен карбоплатин или цисплатин, в зависимости от их токсичности, эффективности и удобства применения.

В исследовании INTEREST (исследование выживаемости и эффективности при лечении НМРЛ препаратом Иресса, в сравнении с препаратом Таксотер) сравнивали два терапевтических режима: Ирессу (гефитиниб) — таблетированный препарат и доцетаксел (Таксотер®) — химиотерапевтический препарат, вводимый внутривенно, у больных с местно-распространённым или метастатическим НМРЛ, ранее получавших химиотерапию, содержащую производные платины. В общей сложности 1446 пациентов приняли участие в исследовании в 149 центрах в 24 странах мира. Основными целями INTEREST являлись:

1) подтверждение не меньшей эффективности препарата гефитиниб в сравнении с препаратом доцетаксел в отношении общей выживаемости (ОВ);

2) сравнение медианы времени до возникновения прогрессирования заболевания при назначении гефитиниба и доцетаксела.

В исследовании пациенты получали лечение гефитинибом или доцетакселом до момента прогрессирования заболевания, достижения неприемлемого уровня токсичности либо других специфических критериев. Гефитиниб продемонстрировал эффективность сравнимую с доцетакселом по показателю ОВ (отношение рисков (ОР) = 1,02, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,905–1,150) [6].

Более того, результаты исследования показали аналогичный уровень выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) при приёме гефитиниба и доцетаксела (ОР=1,04, 95% ДИ 0,93–1,18) [6], лучшую переносимость гефитиниба, а также клинически значимое улучшение качества жизни, связанного со здоровьем (Health-Related Quality of Life / HRQoL) у большего количества пациентов, принимающих гефитиниб, в сравнении с пациентами, принимающими доцетаксел. Полученные результаты подтверждают безопасность и эффективность применения гефитиниба.

В данной статье подробно представлен анализ эффективности затрат (Cost-Effectiveness Analysis / СЕА-анализ) гефитиниба и доцетаксела с точки зрения оказания медицинской помощи в России, с использованием информации о препаратах, назначенных пациентам в исследовании INTEREST.

## МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Обзор методологии

Была разработана экономическая модель для оценки показателя эффективности затрат (Cost-Effectiveness Ratio / CER) гефитиниба в лечении пациентов с НМРЛ, основанная на информации, полученной о препаратах в ходе исследования INTEREST.

Аналитический горизонт модели составляет 3 года, что считается достаточным для охвата времени жизни большинства пациентов с НМРЛ, при этом различия результатов лечения были выражены в форме добавленных лет качественной жизни (Quality Adjusted Life Years / QALY).

Анализ представляет собой разработанную аналитическую Марковскую модель принятия решений, структура которой представлена на рис. 1.

Выживаемость больных была изучена с целью прогнозирования времени возникновения прогрессирования заболевания и времени наступления смерти. Данные были использованы для оценки ве-

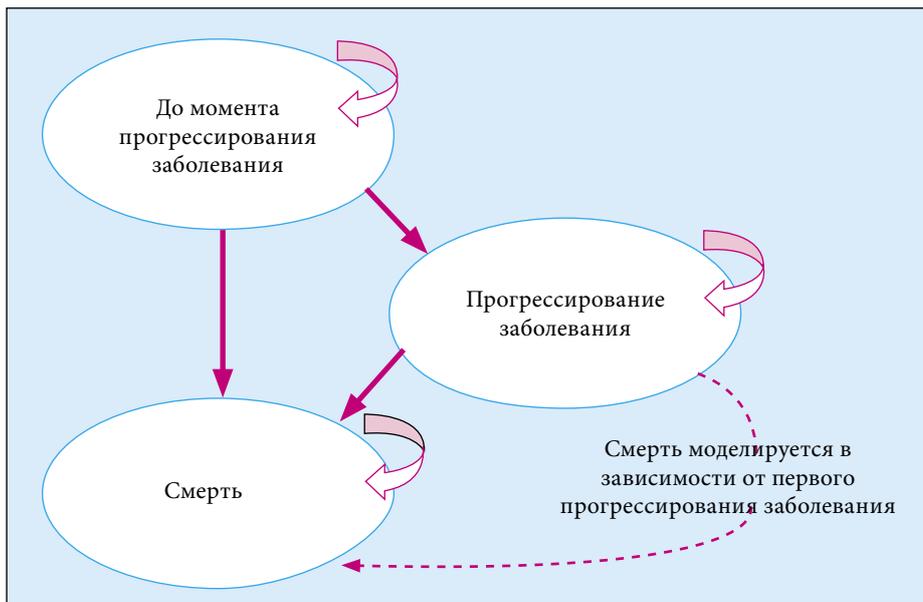


Рис. 1. Схема структуры модели Маркова по оценке эффективности затрат

роятности нахождения пациентов в 3-х взаимно исключающих состояниях: смерть, продолжение жизни с прогрессированием заболевания, продолжение жизни без прогрессирования заболевания.

Частота возникновения серьёзных нежелательных явлений (СНЯ) была оценена в соответствии с количеством данных явлений, возникших в каждой группе лечения в период лечения (в период, когда не было прогрессирования заболевания и пациенты продолжали приём препаратов). Были оценены затраты и влияние СНЯ на качество жизни, связанное со здоровьем. Вероятность перехода оценивалась в зависимости от группы лечения и изначальных (при рандомизации) характеристик пациентов.

Модель Маркова, представленная на рис. 1, включает:

- время (длительность цикла);
- необходимость оценки первоначального общего состояния здоровья до состояния после прогрессирования заболевания;
- затраты и степени снижения общего состояния здоровья по причине СНЯ;
- данные по использованию медицинских и немедицинских ресурсов.

Подавляющее большинство пациентов наблюдались в исследовании INTEREST до момента их смерти, в то время как небольшое количество больных через 33 месяца оставались в живых. Поэтому, для оценки выживаемости вне периода времени, установленного исследованием, экстраполяционный метод не применялся.

### Исследование INTEREST: сравнение доцетаксела и гефитиниба

Исследование INTEREST являлось двойным слепым, рандомизированным, контролируемым, сравнительным исследованием гефитиниба и доцетаксела с участием пациентов с диагнозом НМРЛ. Популяция исследования включала пациентов с местно-распространённым или метастатическим НМРЛ, ранее получавших химиотерапию, содержащую препараты производные платины, у которых было зарегистрировано прогрессирование заболевания. Такие пациенты считались кандидатами на получение

последующей химиотерапии доцетакселом. В исследовании представлены данные по клиническим случаям в разных группах лечения в период до 3-х лет. Подробная информация по дизайну исследования и клиническим результатам представлена исследователем *Douillard J-Y. и соавт.* [6]. В общей сложности 1446 пациентов были рандомизированы в группы приёма гефитиниба (250 мг, один раз в день в таблетированной форме для приёма внутрь,  $n=733$ ) или доцетаксела (75 мг/м<sup>2</sup>, каждые 3 недели, внутривенно в течение 1 часа,  $n=733$ ) в 149 исследовательских центрах в 24 странах мира. Оценка исходов производилась каждые три недели, и включала: смерть, прогрессирование заболевания, качество жизни, безопасность и переносимость.

### Оценка выживаемости без прогрессирования заболевания

Соотношения выживаемости были скорректированы в зависимости от информации по препаратам, которые пациенты получали в ходе исследования INTEREST для оценки рисков в каждом цикле лечения пациентов, страдающих прогрессированием заболевания. В анализе исследования *Douillard J-Y. и соавт.* [6] в соответствии с протоколом были использованы модели пропорциональных рисков Кокса с предварительно установленными ковариатами.

### Оценка общей выживаемости

Функции выживаемости также были подобраны для индивидуальных данных по препаратам, которые

пациенты получали в ходе исследования INTEREST, для оценки риска смерти (табл. 1).

Таблица 1

**Результаты модели Маркова**

| Модель Маркова |        |       | Дисконт — 3,5%         |       |
|----------------|--------|-------|------------------------|-------|
| Препарат       | ГБП    | ГПП   | Добавленные годы жизни |       |
| Доцетаксел     | 0,3315 | 0,613 | 0,944                  | 0,918 |
| Гефитиниб      | 0,3179 | 0,608 | 0,926                  | 0,900 |

**Примечания.** ГБП — годы без прогрессирования; ГПП — годы после прогрессирования

**Оценка частоты возникновения нежелательных явлений**

Модель включает в себя частоту возникновения нежелательных явлений (НЯ). Список потенциальных НЯ, включаемых в модель, был составлен на основе их степени тяжести (III или IV) и частоты возникновения 1% или более у пациентов из какой-либо группы исследования, в соответствии с отчетом по клиническому исследованию (табл. 2, рис. 2).

Следует обратить внимание на то, что в исследование была включена частота возникновения НЯ до и после постановки диагноза прогрессирующего заболевания (т.е. после прекращения лечения). В данную модель включены только те НЯ, которые возникли до прогрессирования заболевания и во время, когда пациенты продолжали принимать препарат.

**Время воздействия исследуемых препаратов**

Среднее количество дней воздействия препарата показано в табл. 3.

**Затраты на лечение, мониторинг и введение препарата**

Стоимости препаратов сравнения были взяты из последнего издания предельных оптовых цен из списка ЖНВЛП от 28.12.2011 г. по региону Москва, имеющегося на момент проведения анализа. В анализе применяется действующий список оптовых цен, без скидки [21].

Таблица 2

**Список нежелательных явлений**

| Нежелательные явления  | Количество пациентов |     | Общее кол-во явлений |     | % пациентов, испытывающих СНЯ |     |
|------------------------|----------------------|-----|----------------------|-----|-------------------------------|-----|
|                        | ДОЦ                  | ГЕФ | ДОЦ                  | ГЕФ | ДОЦ                           | ГЕФ |
| Нейтропения            | 405                  | 15  | 405                  | 15  | 56,6                          | 2,1 |
| Алоpecia               | 246                  | 15  | 247                  | 15  | 34,4                          | 2,1 |
| Фебрильная нейтропения | 70                   | 0   | 82                   | 0   | 9,8                           | 0,0 |
| Одышка                 | 50                   | 35  | 54                   | 35  | 7,0                           | 4,8 |
| Астенические нарушения | 55                   | 19  | 60                   | 20  | 7,7                           | 2,6 |

**Примечание.** ДОЦ — доцетаксел; ГЕФ — гефитиниб

Мы включили в наш экономический анализ НЯ, возникающие с частотой  $\geq 5\%$ . Усталость, астения, дискомфорт и крайняя слабость были объединены в группу под названием «астенические нарушения» (т.е. мы группируем усталость как симптом астенических нарушений или астении). Несмотря на отдельный случай возникновения лейкопении, описанный в отчете по клиническому исследованию, она не была включена в анализ во избежание совпадения с нейтропенией.

В модель в данном отчете были включены лишь следующие НЯ с указанием затрат и оценкой общего состояния здоровья: нейтропения, алоpecia, фебрильная нейтропения, астенические нарушения, одышка.

Таблица 3

**Воздействие исследуемых препаратов**

| Препарат   | Среднее кол-во дней на пациента |
|------------|---------------------------------|
| Доцетаксел | 86,7                            |
| Гефитиниб  | 114,8                           |

Учитывались затраты на лечение в расчёте стоимости курса приёма препарата:

- доцетаксел — 21-дневный цикл лечения в средней терапевтической дозе 75 мг/м<sup>2</sup>;
- гефитиниб — 1 таблетка в сутки в дозе 250 мг;
- вышеперечисленные циклы были умножены на среднее количество дней воздействия лекарства (табл. 3).

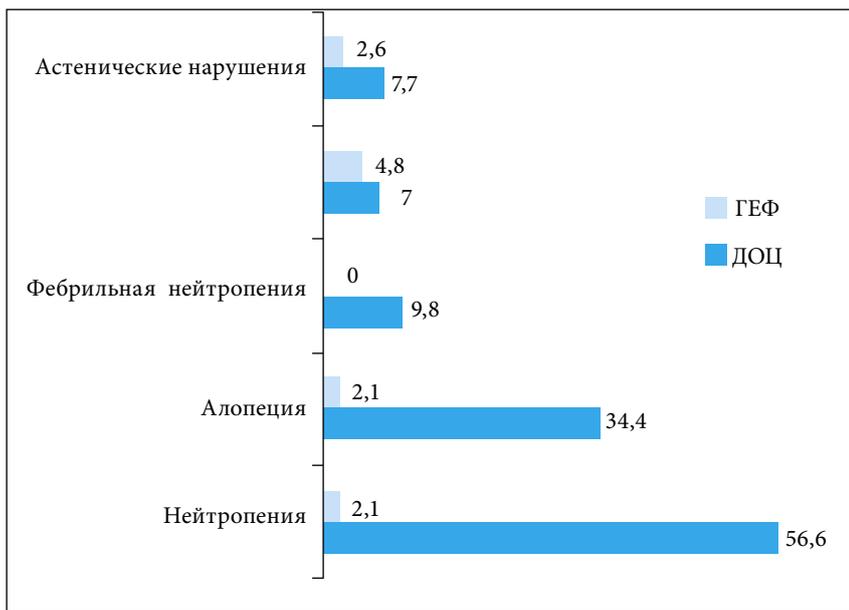


Рис. 2. Нежелательные явления (% пациентов, испытывающих неблагоприятные явления)

Количество флаконов доцетаксела для внутривенной химиотерапии было рассчитано с использованием предполагаемой площади поверхности тела 1,75 м<sup>2</sup>, кроме того было рассчитано комбинированное использование больших и маленьких флаконов, с предпочтительным использованием больших флаконов. Предполагается, что введение доцетаксела будет проходить во время амбулаторного визита. Цена, указанная в прейскуранте московских клиник на проведение химиотерапии включала все затраты, связанные с клиническим обследованием больного с целью постановки диагноза. Для расчёта данного значения было использовано количество приёмов пациента у врача. Фактически, данное значение может быть ниже истинной стоимости, поскольку некоторым пациентам может потребоваться госпитализация.

Стоимость визита к онкологу, внутривенного введения химиотерапевтических средств была взята из Прейскуранта на оказание медицинских услуг клиник 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова за 2011 г. [8].

Пациентам может потребоваться помощь в транспортировке до места проведения химиотерапии и обратно. В данной модели данная стоимость транспортных услуг определялась один раз в 21 день, пока пациенты продолжали лечение в группе доцетаксела.

Мониторинг при приёме gefitinib следует проводить каждые 4 недели. Мы предположили, что

пациентам в группе gefitinib в данной модели требуются стандартные визиты к врачу, без учёта транспортных расходов, т.к. препарат хорошо переносится пациентами.

По причине значительной неопределённости, мы сделали допущение, что все пациенты получают паллиативную помощь до момента смерти. Была использована единовременная стоимость лечения обречённых больных, включая возможное время нахождения в хосписе или уход соответствующего специалиста (сиделки). Среднесуточная стоимость сиделки 1 300 руб. была взята из предложений по г. Москве. Среднее количество дней получения подобного ухода обречённым больным были взяты из исследования *Clegg A. и соавт.* [9].

Для расчёта затрат на лечение случаев одышки мы взяли стоимость приёма пульмонолога — 600 руб. Ле-

чение алопеции включало цену искусственного парика — 1500 руб. Стоимость лечения случаев астенических нарушений была взята условно — 2000 руб. и ниже истинных значений, т.к. расчёт стоимости лечения анемии эритропоэтинами, астении — психостимуляторами, а депрессии — антидепрессантами, требует проведения проспективного фармакоэпидемиологического исследования.

Общая стоимость лечения случая фебрильной нейтропении 102 297 руб. была взята из фармакоэкономического анализа *Серник В. Г. и соавт.* без учёта стоимости гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) [10]. В модели рассматривалась группа пациентов с параметрами, предполагающими протекание тяжёлой формы фебрильной нейтропении, требующей 8-дневной госпитализации. В связи с отсутствием государственного стандарта оказания медицинской помощи пациентам с фебрильной нейтропенией, расчёт стоимости её лечения был осуществлён на основе принятых в России руководств и рекомендаций (табл. 4 и 5) [11–14].

Согласно исследованию *Серник В. Г. и соавт.* [10], мы предположили, что только 20% всех пациентов будут получать Г-КСФ в качестве лечения. Поэтому, стоимость данного лечения (20% x 102 297 руб. рублей) была прибавлена к стоимости мониторинга и введения препарата в первом цикле лечения. Применение значения 20% для анализа всех пациентов,

Таблица 4

Расчёт стоимости обследования и лечения больных с фебрильной нейтропенией

| Наименование медицинской услуги                      | Частота предоставления | Среднее количество | Стоимость услуги, руб. | Затраты, руб. |
|--|------------------------|--------------------|------------------------|---------------|
| Осмотр врача   | 1                      | 8                  | 70                     | 560           |
| Установка венозного катетера                         | 1                      | 2                  | 1000                   | 2000          |
| Микробиологическое исследование крови                | 1                      | 2                  | 8000                   | 16000         |
| Микробиологическое исследование мочи                 | 0,05                   | 2                  | 2000                   | 200           |
| Компьютерная томография лёгких                       | 1                      | 1                  | 3500                   | 3500          |
| Биохимический анализ крови                           | 1                      | 2                  | 2000                   | 4000          |
| Общий анализ мочи                                    | 1                      | 2                  | 240                    | 480           |
| Пребывание в стационаре, дней                        | 1                      | 8                  | 3000                   | 24000         |
| Клинический анализ крови                             | 1                      | 8                  | 500                    | 4000          |
| Соотношение лейкоцитов в крови                       | 1                      | 8                  | 200                    | 1600          |
| Серологические реакции на различные инфекции, вирусы | 1                      | 2                  | 1000                   | 2000          |
| Рентген грудной клетки                               | 1                      | 2                  | 1000                   | 2000          |
| Внутривенное введение лекарственных средств          | 1                      | 15                 | 400                    | 6000          |
| <b>Итого:</b>  |                        |                    |                        | <b>66340</b>  |

Таблица 5

Расчёт стоимости фармакотерапии больных с фебрильной нейтропенией без учёта Г-КСФ

| Международное непатентованное наименование | Частота назначения | Курсовая доза | Стоимость единицы действующего вещества, руб. | Затраты, руб.   |
|--|--------------------|---------------|---|-----------------|
| Цефепим                                    | 0,5                | 42            | 353,11  | 7415,31         |
| Флуконазол                                 | 0,5                | 3200          | 0,285066667                                   | 456,10          |
| Натрий хлорид                              | 1                  | 3000          | 0,050425                                      | 151,27          |
| Декстроза                                  | 1                  | 3000          | 0,067   | 201,00          |
| Амфотерицин В                              | 0,15               | 560,0256      | 9,3734  | 787,40          |
| Цефоперазон+ [Сульбактам]                  | 0,5                | 64            | 368,64  | 11796,48        |
| Меропенем                                  | 0,2                | 24            | 1429,41                                       | 6861,16         |
| Ганцикловир                                | 0,1                | 7000,32       | 2,75812                                       | 1930,77         |
| Ацикловир                                  | 0,6                | 8000          | 0,003515                                      | 16,87           |
| Иммуноглобулин человека нормальный         | 0,1                | 21000,96      | 2,710976                                      | 5693,30         |
| Амикацин                                   | 1                  | 12600,576     | 0,04626                                       | 582,90          |
| Клемастин                                  | 0,5                | 16            | 7,0635  | 56,50           |
| Лоратадин                                  | 0,5                | 40            | 0,4104  | 8,20            |
| <b>Итого:</b>                              |                    |               |   | <b>35957,30</b> |

в отличие от применения значения только для анализа пациентов с фебрильной нейтропенией, означает отсутствие возрастающей эффективности различных методов лечения. Данный консервативный подход был применён в нашем анализе во избежание потенциального смещения.

Обзор анализируемых стоимостей представлен в табл. 6, а схема затрат в табл. 7.

**Качество жизни**

Наша оценка качества жизни (в форме индекса оценки общего состояния здоровья) в основном базируется на исследовании *Tabberer и соавт.* [16]. Данное исследование было использовано с изменениями для учёта среднего, не нулевого, показателя визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) смертельного исхода EQ-5D. В более поздних отчётах эти данные

Таблица 6

Стоимости, используемые в анализе

| Название  | Стоимость, руб. | Пояснения. Допущения [Источник]  |
|---|-----------------|--|
| Таксотер (доцетаксел), Авентис Фарма, 20 мг, 0.61 мл — флакон с растворителем | 10 391,29 руб.  | Оптовая цена ЖНЛВП [8]   |
| Таксотер (доцетаксел), Авентис Фарма, 80 мг, 2.36 мл — флакон с растворителем | 39 275,90 руб.  | Оптовая цена ЖНЛВП [8]   |
| Иресса (гефитиниб) таб. № 30<br>АстраЗенека ЮК                                | 79 215,95 руб.  | Оптовая цена ЖНЛВП [8]   |
| Проведение внутривенной химиотерапии  | 1 500 руб.      | За 1 процедуру [13]  |
| Приём врача онколога повторный  | 500 руб.        | За 1 визит [13]  |
| Транспортные расходы  | 120 руб.        | Одна поездка в 2 конца   |
| Паллиативная помощь   | 1 300 руб.      | Допущение. Сиделка средняя стоимость в сут.  |
| Нейтропения   | 600 руб.        | Клинический анализ крови, лейкоцитарная формула [13]   |
| Алоpecia  | 1 500 руб.      | Стоимость искусственного парика [15]   |
| Фебрильная нейтропения без учёта стоимости Г-КСФ                              | 102 297 руб.    | Расчёт по рекомендациям [10]   |
| Г-КСФ из расчёта на один случай фебрильной нейтропении                        | 25 865 руб.     | Грасальва (филграстим) 6 инъекций на курс [10]   |
| Одышка  | 600 руб.        | Первичный приём врача пульмонолога [13]  |
| Астенические нарушения  | 2000 руб.       | Стоимость взята условно и значительно ниже от истины. Психостимулятор + эритропоэтин + антидепрессант. |

Примечание. Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

Таблица 7

Схема затрат

| Виды затрат   | Значение | Пояснения. Допущения. [Источник]  |
|---|----------|---|
| % случаев лечения фебрильной нейтропении с помощью Г-КСФ                    | 20%      | Допущение. Мнение экспертов   |
| Таксотер (доцетаксел) Авентис Фарма 80 мг, 2.36 мл — флакон с растворителем | 1        | Допущение, основанное на площади поверхности тела (ППТ) 1,75 м <sup>2</sup> |
| Таксотер (доцетаксел) Авентис Фарма 20 мг, 0.61 мл — флакон с растворителем | 3        | Допущение, основанное на ППТ 1,75 м <sup>2</sup>                            |
| Среднее кол-во дней лечения обречённых больных (сиделка или хоспис)         | 8,06     | Исследование <i>Clegg A. и авт.</i> (2001 г.) [9]                           |
| Мониторинг (химиотерапия амбулаторно)                                       | 1        | Мониторинг и в/в введение препарата   |
| Транспортные расходы  | 1        | Допущение   |
| Мониторинг (пероральный приём и в/в введение)                               | 1        | Допущение   |

были заменены показателями общего состояния здоровья, специфичными для доцетаксела, взятыми из исследования *Pectasides D. и соавт.* химиотерапии костных метастазов [17].

Показатели общего состояния здоровья, необходимые для данной модели, включают стабильное заболевание с понижающим коэффициентом каждого из указанных состояний, относительно стабильного заболевания без проведения лечения: для способов введения (внутривенное введение, пероральное при-

менение) и неблагоприятных явлений (нейтропения, алоpecia, фебрильная нейтропения, одышка и астенические нарушения).

Гефитиниб является препаратом для перорального применения. Следовательно, к нему применима схема ослабления состояний при пероральном применении препарата, в то время как к доцетакселу применим понижающий коэффициент при внутривенном применении препарата. Данные показатели состояний были взяты из исследования, проведён-

Значения общего состояния здоровья

| Показатели                                 | Среднее значение (95% ДИ) | [Источник] |
|--|---------------------------|------------|
| Стабильное течение заболевания без лечения | 0,378                     | [14]       |
| <b>Понижающий коэффициент:</b>             |                           |            |
| Прогрессирование                           | 0,284                     | [14]       |
| Пероральное лечение                        | 0,014                     | [14]       |
| Внутривенное лечение                       | 0,042                     | [14]       |
| Нейтропения                                | 0,160                     | [14]       |
| Фебрильная нейтропения                     | 0,311                     | [14]       |
| Алоpecia †                                 | 0,045                     | [8]        |
| Астенические нарушения †                   | 0,0735                    | [8]        |
| Одышка ††                                  | 0,050                     | [6]        |
| <b>QALY (дисконтирование — 3,5%)</b>       |                           |            |
| Доцетаксел                                 | 0,152                     |            |
| Гефитиниб                                  | 0,167                     |            |

**Примечание.** † — рассчитано относительно нейтропении; †† — рассчитано относительно стабильного течения заболевания без лечения; QALY — добавленные годы качественной жизни

ного *Tabberer и соавт.* [16], и применены для характеристики нежелательных явлений, при этом аналогичные понижающие коэффициенты не наблюдаются в двух опубликованных исследованиях общего состояния здоровья при раке лёгкого: *Nafees и соавт.* [18] или *Doyle и соавт.* [19].

Относительно алопции, одышки и астенических состояний (слабость, усталость) в данной модели были применены следующие замены с использованием исследований *Nafees и соавт.* [18] и *Doyle и соавт.* [19], в отсутствие значений для данных явлений из исследования *Tabberer и соавт.* [16]. Значения алопции и одышки взяты из исследования *Nafees и соавт.* [18], в то время как значения астении взяты из исследования *Doyle и соавт.* [19].

Значения общего состояния здоровья при каждом состоянии представлены в табл. 8, которые основаны на исследовании *Tabberer и соавт.* [16].

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

Результаты анализа, представленные ниже, были получены с учётом следующих условий и допущений:

- временной горизонт анализа составляет 3 года;
- дисконтирование составляет 3,5% в год по LY, QALY, стоимости (затратам);

- исключение нежелательных явлений, возникающих у менее 5% участников исследования;
- Г-КСФ для лечения фебрильной нейтропении применяется у 20% пациентов;
- отношение рисков для гефитиниба (ВБП: 1,04; ОВ: 1,02) и доцетаксела (ВБП: 1,00; ОВ: 1,00);
- максимальный период перорального применения гефитиниба составляет 3 года, тогда как максимальное число курсов доцетакселем равно 12;
- стоимость лекарственных препаратов определена в соответствии с действующим списком предельных оптовых отпускных цен из ЖНВЛП;
- деление или дальнейшее применение флаконов с доцетакселом запрещено;
- для пациентов, получающих внутривенную и пероральную терапию, затраты на медицинское наблюдение, включающие обследование и транспортные расходы на посещение клиники, различны.

Для каждой схемы терапии представлены результаты по индексу QALY относительно затрат на 1 пациента, включая дисконтирование. QALY рассчитывался с учётом применения препаратов пациентами в стабильном состоянии, вида терапии (внутривенная — доцетаксел или пероральная — гефитиниб), частоты возникновения нежелательных явлений и длительности прогрессирования болезни.

Таблица 9

**Результаты применения доцетаксела на 1 больного**

| Показатели  | Количество | Стоимость   | Итого               |
|---|------------|-------------|---------------------|
| Режим дозирования (75 мг/м <sup>2</sup> = 1,75 м <sup>2</sup> /чел) мг в 1 терапевтической дозе | 131,25 мг  | —           | —                   |
| Среднее кол-во дней воздействия препарата   | 86,7       | —           | —                   |
| Таксотер (доцетаксел), Авентис Фарма, 20 мг, 0.61 мл — флакон с растворителем                   | 12,39      | 10 391,29р. | 128 703,55р.        |
| Таксотер (доцетаксел), Авентис Фарма, 80 мг, 2.36 мл — флакон с растворителем                   | 4,13       | 39 275,90р. | 162 153,36р.        |
| Еженедельный контроль (анализ крови)  | 12,39      | 600р.       | 7 431,43р.          |
| Проведение в/в химиотерапии, каждые 21 день, внутривенно в течение 1 часа                       | 4,13       | 1 500р.     | 6 192,86р.          |
| Приём врача онколога повторный, каждые 21 день  | 4,13       | 500р.       | 2 064,29р.          |
| Транспортные расходы, каждые 21 день  | 4,13       | 120р.       | 495,43р.            |
| Среднее кол-во дней лечения обречённых больных (сиделка или хоспис)                             | 8,06       | 1 300р.     | 10 478,00р.         |
| <b>ИТОГО:</b>   |            |             | <b>317 518,91р.</b> |

Дисконтированные результаты и структура затрат на применение доцетаксела показаны в табл. 10 и рис. 2.

Таблица 10

**Структура затрат на лечение доцетакселом в среднем на 1 пациента**

| Затраты               | Сумма               | Дисконт 3 года — 3,5% в год |
|-----------------------|---------------------|-----------------------------|
| Препарат              | 297 049,76р.        | 266 938р.                   |
| Мониторинг и введение | 9 495,71р.          | 8 533р.                     |
| Транспорт             | 495,43р.            | 445р.                       |
| Паллиативная помощь   | 10 478,00р.         | 9 416р.                     |
| <b>ИТОГО:</b>         | <b>317 518,91р.</b> | <b>285 333р.</b>            |

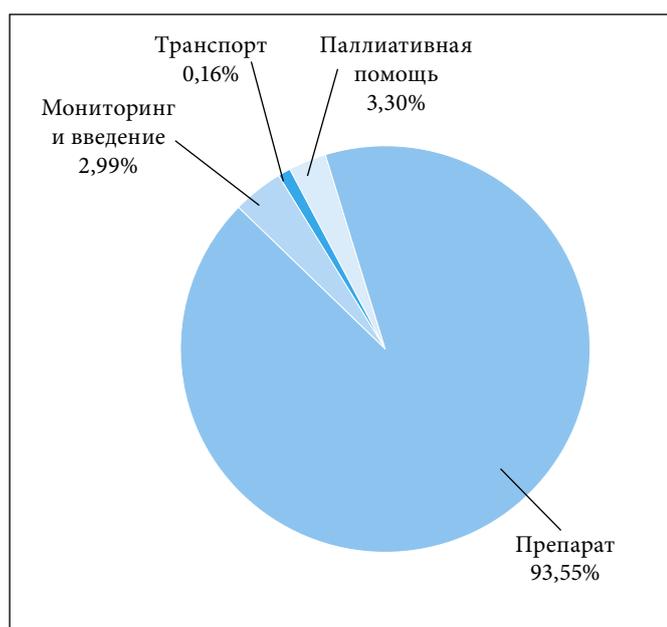


Рис. 2. Распределение затрат на лечение доцетакселом

**Расчёт стоимости терапии доцетакселом**

В таблице 9 показан расчёт стоимости терапии доцетакселом.

**Расчёт стоимости терапии гефитинибом**

В табл. 11 показан расчёт стоимости терапии гефитинибом.

Дисконтированные результаты и структура затрат на применение доцетаксела показаны в табл. 12 и рис. 3.

**Расчёт стоимости терапии нежелательных явлений на доцетаксел и гефитиниб**

В табл. 13 показаны результаты расчётов затрат на лечение нежелательных лекарственных явлений, возникших в ходе приёма препаратов доцетаксел и гефитиниб.

Таблица 11

Результаты применения гефитиниба на 1 больного

| Показатели   | Количество | Стоимость | Итого            |
|--|------------|-----------|------------------|
| Режим дозирования (250 мг 1 раз в день, перорально) мг в 1 терапевтической дозе      | 250 мг     | —         | —                |
| Среднее кол-во дней воздействия препарата  | 114,8      | —         | —                |
| Иресса (гефитиниб) таб. № 30 АстраЗенека ЮК, 1 таб. в день (стоимость за 1 таблетку) | 114,8      | 2 641р.   | 303 133р.        |
| Ежемесячный контроль (анализ крови)  | 4,10       | 600р.     | 2 460р.          |
| Приём врача онколога повторный, каждый месяц   | 4,10       | 500р.     | 2 050р.          |
| Среднее кол-во дней лечения обречённых больных (сиделка или хоспис)                  | 8,06       | 1 300р.   | 10 478р.         |
| <b>ИТОГО:</b>  |            |           | <b>318 121р.</b> |

Таблица 12

Структура затрат на лечение гефитинибом в среднем на 1 пациента

| Затраты               | Сумма            | Дисконт 3 года — 3,5% в год |
|-----------------------|------------------|-----------------------------|
| Препарат              | 303 133р.        | 272 405р.                   |
| Мониторинг и введение | 4 510р.          | 4 053р.                     |
| Паллиативная помощь   | 10 478р.         | 9 416р.                     |
| <b>ИТОГО:</b>         | <b>318 121р.</b> | <b>285 874р.</b>            |

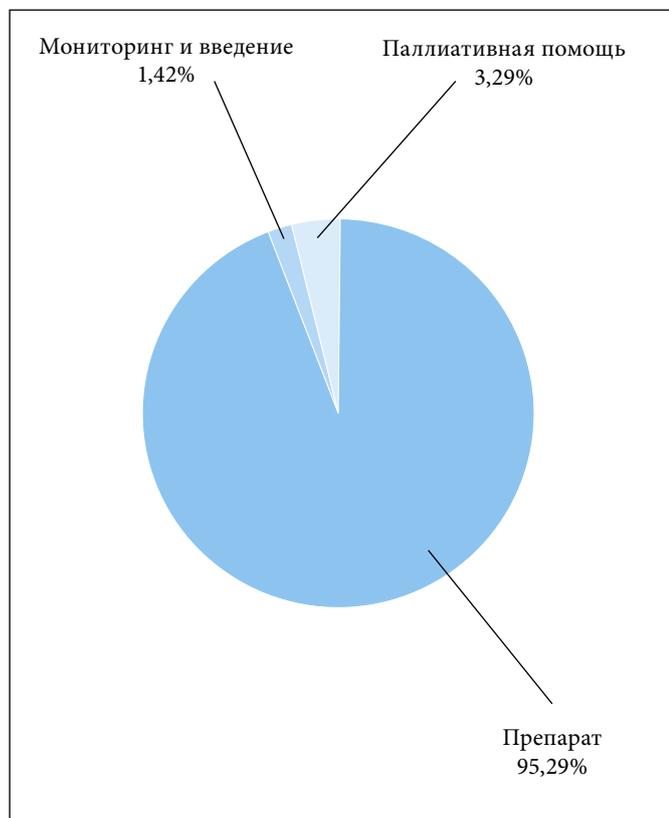


Рис. 3. Распределение затрат на лечение гефитинибом

Расчёт стоимости общих затрат на доцетаксел и гефитиниб

Общие затраты на пациента включают стоимость лекарственных препаратов, врачебного наблюдения, лечения нежелательных явлений и медицинской помощи после прогрессирования болезни (табл. 14 и рис. 4).

Расчёт показателей эффективности затрат (CER) на доцетаксел и гефитиниб

Зная значения индексов QALY по доцетакселу и гефитинибу (табл. 8), а также общие затраты (табл. 14) можно рассчитать показатель эффективности затрат (CER) (табл. 15).

Таким образом, гефитиниб показал наименьший показатель эффективности затрат  $\Delta = 241\,946$  руб., что на 12,38% меньше по сравнению с доцетакселом за 1 добавленный год качественной жизни.

Анализ чувствительности

Для проведения анализа чувствительности мы сделали допущение о равном показателе индекса QALY для гефитиниба, как у доцетаксела — 0,152. Полученные результаты рассчитаны в табл. 16.

Таким образом, анализ чувствительности подтвердил полученные результаты: гефитиниб доминирует по показателю эффективности затрат на 1 добавленных год жизни.

ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ

- При терапии гефитинибом индекс QALY выше вследствие меньшего количества нежелательных явлений и отсутствия внутривенных инъекций.
- Общие затраты, связанные с применением доцетаксела и лечение нежелательных

Таблица 13

**Затраты на лечение нежелательных явлений**

| Нежелательное явление         | Стоимость случая, руб. | Кол-во явлений |     | Стоимость лечения НЯ, руб. |          |
|-------------------------------|------------------------|----------------|-----|----------------------------|----------|
|                               |                        | ДОЦ            | ГЕФ | ДОЦ                        | ГЕФ      |
| Нейтропения                   | 600р.                  | 405            | 15  | 243 000р.                  | 9 000р.  |
| Алоpecia                      | 1 500р.                | 247            | 15  | 370 500р.                  | 22 500р. |
| Фебрильная нейтропения        | 102 297р.              | 82             | 0   | 8 388 354р.                | - р.     |
| Г-КСФ (20% больных)           | 25 865р.               | 16,4           | 0   | 424 186р.                  | - р.     |
| Астенические нарушения        | 2 000р.                | 60             | 20  | 120 000р.                  | 40 000р. |
| Одышка                        | 600р.                  | 54             | 35  | 32 400р.                   | 21 000р. |
| <b>ИТОГО:</b>                 |                        |                |     | 9 578 440р.                | 92 500р. |
| <b>В среднем на 1 пациент</b> |                        |                |     | 13 067р.                   | 126р.    |
| <b>Дисконт — 3,5% в год</b>   |                        |                |     | 11 743р.                   | 113р.    |

Примечание. ДОЦ — доцетаксел; ГЕФ — гефитиниб; НЯ — нежелательные явления

Таблица 14

**Общие затраты**

| Затраты               | Таксотер         | Иресса           | Разница         |
|-----------------------|------------------|------------------|-----------------|
| Лечение               | 285 333р.        | 285 874р.        | - 541р.         |
| Нежелательные явления | 11 743р.         | 113р.            | 11 629р.        |
| <b>ИТОГО:</b>         | <b>297 076р.</b> | <b>285 987р.</b> | <b>11 088р.</b> |

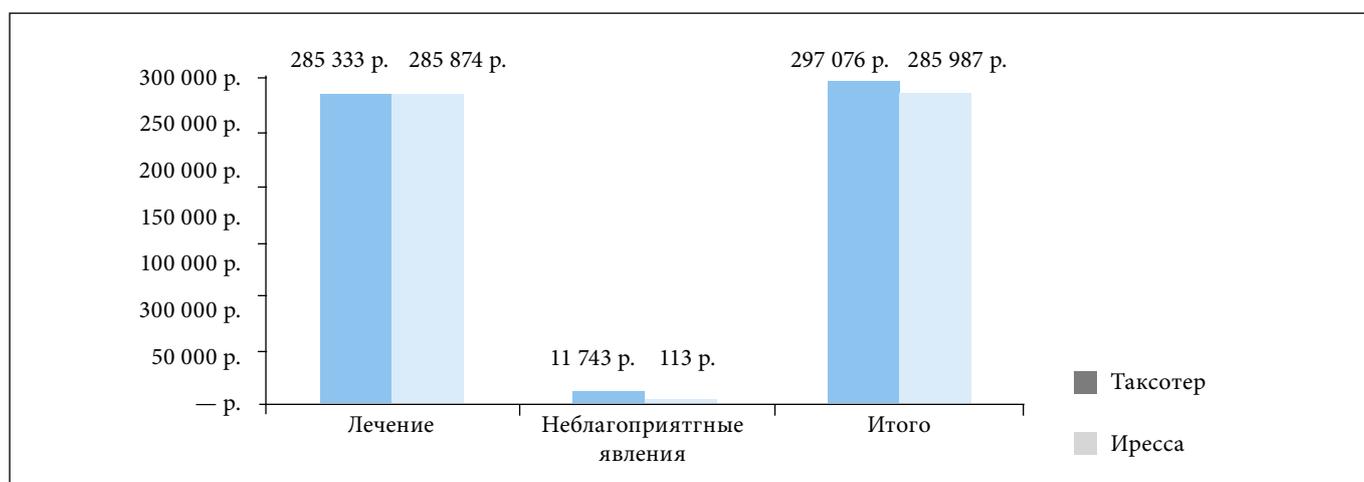


Рис. 4. Общие затраты

Таблица 15

**Показатели эффективности затрат (CER) доцетаксела и гефитиниба**

| Показатели       | Доцетаксел  | Гефитиниб              |
|------------------|-------------|------------------------|
| QALY             | 0,152       | 0,167                  |
| Общие затраты    | 297 076р.   | 285 987р.              |
| CER за 1 QALY    | 1 954 444р. | 1 712 498р.            |
| <b>Результат</b> | —           | <b>Экономия затрат</b> |

Примечание. CER — показатель эффективности затрат; QALY — добавленные годы качественной жизни

Таблица 16

**Анализ чувствительности**

| Показатели       | Доцетаксел  | Гефитиниб              |
|------------------|-------------|------------------------|
| QALY             | 0,152       |                        |
| Общие затраты    | 297 076р.   | 285 987р.              |
| CER за 1 QALY    | 1 954 444р. | 1 881 495р.            |
| <b>Результат</b> | —           | <b>Экономия затрат</b> |

Примечание. CER — показатель эффективности затрат; QALY — добавленные годы качественной жизни

явлений, превышают таковые при использовании gefitiniba.

- Анализ эффективности затрат подтвердил доминирующее положение gefitiniba по сравнению с доцетакселом с точки зрения экономики здравоохранения.
- Анализ чувствительности, проведённый в предположении достижения одинакового индекса QALY в результате терапии обоими

препаратами подтвердил полученные результаты.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение gefitiniba снижает общие затраты на лечение больных с НМЛР во второй линии терапии, при этом увеличивает качество жизни пациентов.

### Литература

1. Клинические рекомендации. Онкология // Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой.— 2-е изд., испр. и доп.— М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009.— 928 с.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой — М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2011.— 188 с.
3. Cancer Research UK. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/lung/?a=5441> [ 2008 [cited 2008 Oct. 24]
4. National Collaborating Centre for Acute Care. The diagnosis and treatment of lung cancer (Draft for 2nd consultation). <http://nice.org.uk> [ 2004 [cited 2008 Oct. 24]
5. NICE Clinical Guideline 24. The Diagnosis and Treatment of Lung Cancer. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/cg024fullguideline.pdf> [ 2005 [cited 2008 Oct. 24]
6. Douillard J-Y., Kim E., Hirsch V. et al. Gefitinib (IRESSA) versus docetaxel in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer pre-treated with platinum-based chemotherapy: a randomized, open-label Phase III study (INTEREST) // J. Thorac. Oncol.— 2007; 2 (8 Suppl. 4): 305 (PPS-02).
7. NICE Decision Support Unit. The Risk and Cost of Febrile Neutropenia in patients with non-small cell lung cancer treated with Docetaxel. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/LungCancerErlotinibACDDSUReport2.pdf> [ 2007 [cited 2008 Oct. 24]
8. Реестр предельных отпускных цен производителей в списке ЖНВЛП от 28.11.2011 г. <http://www.minzdravsoc.ru/medicine/>
9. Clegg A, Scott DA, Sidhu M, Hewitson P, Waugh N. A rapid and systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of paclitaxel, docetaxel, gemcitabine and vinorelbine in non-small-cell lung cancer. Health Technol Assess 5 [32], 1–195. 2001. Ref Type: Journal (Full)
10. Серпик В.Г., Куликов А. Ю., Ягудина Р.И. Фармакоэкономическое исследование первичной профилактики фебрильной нейтропении у пациентов с онкологическими заболеваниями лекарственным средством Пэгфилгратим (Неуластим). // Фармакоэкономика. Том 4, № 4, 2011 г., стр. 17–27
11. Орлова Р.В., Чубенко В.А. Фебрильная нейтропения. Инфекционно-токсический шок. // Практическая онкология.— 2006.— т. 7, № 2 — С. 69–76.
12. Прайс-лист диагностических лабораторий Инвитро. <http://www.invitro.ru>
13. Прейскурант на оказание медицинских услуг клиник 1-го МГМУ им. И.М. Сеченова за 2011 г. <http://mma.ru/service>
14. Программное лечение лейкозов под редакцией В.Г. Савченко. Москва: Русская книга, 2008.— С. 400–455.
15. Стоимость искусственного парика. <http://wigstyle.ru/docs/price/index.php>
16. Utilities associated with non-small cell lung cancer (NSCLC): a community study. International Society for Pharmacoeconomics & Outcomes Research 9th European Congress; 2006.
17. Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, Kostopoulou V. Comparison of docetaxel and docetaxel-irinotecan combination as second-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II trial. Ann Oncol 2005; 16 (2):294–299.
18. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalia S, Watkins J. Health State Utilities for Non-Small Cell Lung Cancer. Health and Quality of Life Outcomes 2008; 6:84.
19. Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health State Utility Scores in advanced Non- Small Cell Lung Cancer. Lung Cancer. In press 2008.
20. Поддубная И.В., Аркадьева Т.А. Фармакоэкономика в онкологии (методология и особенности применения), Краснодар, 2000 г., 80 стр.