№3 Том4 2016

# Фармакоэкономика
*теория и практика*

www.pharmacoeconom.com

# Pharmacoeconomics
*theory and practice*

№3 Volume4 2016

- **МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОВЕДЕНИЯ ОЦЕНКИ ДОСТОВЕРНОСТИ НАУЧНЫХ ДАННЫХ С ПОМОЩЬЮ СИСТЕМЫ КЛАССИФИКАЦИИ, ОЦЕНКИ, РАЗРАБОТКИ И ЭКСПЕРТИЗЫ РЕКОМЕНДАЦИЙ GRADE**
- **РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКИХ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

www.pharmacoeconom.com

# ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ЛАНРЕОТИД (СОМАТУЛИН® АУТОЖЕЛЬ®) В ЛЕЧЕНИИ ГЭП-НЭО СТЕПЕНИ 1 ИЛИ 2 (С ИНДЕКСОМ ПРОЛИФЕРАЦИИ ОПУХОЛИ [KI-67] <10%), ИМЕЮЩИХ ПРОИСХОЖДЕНИЕ ИЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С НЕСЕКРЕТИРУЮЩИМИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМИ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКИМИ ОПУХОЛЯМИ

*Куликов А.Ю.[1], Тищенко Д.Г. [2]*

*[1]ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России*
*[2]Финансовый университет при правительстве Российской Федерации*

***Резюме:*** *в данном исследовании был проведен фармакоэкономический анализ лекарственного средства ланреотид у пациентов с НЭО степени 1 или 2 (с индексом пролиферации опухоли [Ki-67] <10%), имеющих происхождение из поджелудочной железы. Для сравнения были взяты таргетные препараты, имеющие показания для лечения НЭО поджелудочной железы на территории Российской Федерации, а именно: сунитиниб и эверолимус. Фармакоэкономическое исследование было выполнено методами анализа «затраты-эффективность», «влияния на бюджет», чувствительности. В исследовании учитывались прямые затраты, которые включали в себя медицинские услуги согласно практическим рекомендациям по лекарственному лечению злокачественных опухоле (RUSSCO). В результате было установлено, что средняя стоимость основной фармакотерапии одного пациента в год ЛС ланреотид ниже, чем средняя стоимость терапии ЛС сунитиниб и эверолимус на 55,2% и 51,9% (845 000 руб., 1 886 991 руб. и 1 758 443 руб. соответственно). Фармакоэкономический анализ показал, что средние суммарные затраты на основную фармакотерапию и медицинские услуги при лечении НЭО ПЖ, при назначении ЛС ланреотид составляют 886 036 руб., что ниже суммарных затрат на ЛС сунитиниб (1 928 027 руб.) и эверолимус (1 799 479 руб.) на 54,0% и 50,8% соответственно. При проведении анализа затраты эффективности, критерием эффективности был выбран показатель выживаемости без прогрессии (PFS). С позиции анализа «затраты - эффективность» использование ЛС ланреотид в лечении НЭО поджелудочной железы имеет существенное преимущество перед терапией ЛС сунитиниб и эверолимус по показателю медиана выживаемости без прогрессии (PFS), т.е. является основной альтернативой. Данное исследование имеет ограничения из-за различий в дизайне приведенных исслдований, а также различий в популяции пациентов.*

***Ключевые слова:*** *нейроэндокринные опухоли (НЭО), поджелудочная железа, индекс пролиферации, ланреотид, сунитиниб, эверолимус, фармакоэкономика, анализ «затраты-эффективность»,*

**Введение**

Нейроэндокринные гастроэнтеропанкреатические опухоли (ГЭП-НЭО) являются разнородной группой опухолей, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишечной трубки, чаще всего местом локализации опухоли является желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и поджелудочная железа (ПЖ)[1].

Распространенность НЭО в Европе в 2013 г. составила 26,9 случая на 100 000 человек. Среди них, распространенность НЭО, имеющих происхождение из ЖКТ и поджелудочной железы составила 20 случаев на 100 000 человек[2], из поджелудочной железы - 1,04 случая на 100 000 человек[2].

Прогноз выживаемости для пациента с НЭО является очень неоднородным и зависит степени дифференцировки и грейда опухоли[1,11].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 2010 г. предложила новую классификацию для НЭО ЖКТ и ПЖ (таблица 1). В данной классификации предложено делить опухоли на 3 группы – Grade 1, Grade 2, Grade 3[3].

**Таблица 1.** Классификация ВОЗ для НЭО ЖКТ и ПЖ, 2010 г.

| | |
|---|---|
| **Grade 1** | Высокодифференцированная эндокринная опухоль |
| **Grade 2** | Высокодифференцированная эндокринная карцинома |
| **Grade 3** | Низкодифференцированная эндокринная карцинома |
| | Смешанные экзокринно-эндокринные опухоли |
| | Опухолевидное разрастание |

Европейским обществом по изучению НЭО (ENETS) было предложено делить НЭО ЖКТ и ПЖ по степени их злокачественности на 3 основные группы. Степень злокачественности данной классификации определяется индексом пролиферации опухоли Ki-67 (таблица 2)[4].

**Таблица 2.** Классификация ENETS для НЭО ЖКТ и ПЖ

| Градация | Ki-67 (%) |
|---|---|
| G1 | ≤ 2 |
| G2 | 3-20 |
| G3 | > 20 |

**Куликов А. Ю. - тел.: (968) 879-88-02, e-mail: 7677041@mail.ru**

Антиген Ki-67, по которому осуществляется градация НЭО, является широко использующимся маркером пролиферации в патологоанатомической практике. Экспрессия Ki-67 дает возможность выделить клетки опухоли, которые находятся в активной фазе клеточного цикла. Активно пролиферирующие клетки опухоли являют собой «фракцию роста» новообразования. Пролиферативная активность является основным фактором как в механизме злокачественной трансформации клеток, так и в биологическом поведении уже возникших опухолей. Пролиферативную активность можно считать одной из наиболее важных характеристик фенотипа опухоли, которая в значительной мере определяет скорость роста новообразования, риск метастазирования, потенциальный ответ на лечебные мероприятия и исход заболевания. Большое количество факторов, оказывающих влияние на течение и исход онкологических заболеваний, свое патогенетическое действие на опухоль опосредуют через изменение пролиферативной активности[5,6].

Производить оценку пролиферативной активности клеток опухоли необходимо не только для определения биологических характеристик опухоли, но и для выбора правильной терапии[6].

Индекс пролиферативной активности в различных опухолях имеет разные значения, при этом он является прогностическим признаком, определяющим клиническое течение и прогноз заболевания. При индексе менее 10% опухоль можно считать менее агрессивной. Если этот показатель находится на уровне выше 20%, то опухоль можно считать высоко агрессивной. При высоком уровне Ki-67 опухоль с большей вероятностью ответит на химиотерапию, а при низком значении индекса можно предполагать, что опухоль лучше ответит на гормонотерапию[7,4].

Данное фармакоэкономическое исследование было проведено с целью анализа и выбора наиболее предпочтительного препарата для лечения ГЭП-НЭО у пациентов с высокодифференцированными опухолями (Ki <10%), т.е. тех, у которых опухоль является менее агрессивной и подлежит лечению гормональными препаратами.

Хотя это не было оценено в рандомизированных исследованиях, однако принято считать, что при ГЭП-НЭО оперативное лечение обеспечивает наибольший шанс пролонгации выживаемости. Основной задачей хирургического вмешательства является резекция и удаление метастазов[8,9,10]. Однако у большого количества больных заболевание является неоперабельным. В данном случае основной задачей терапии становится контроль над прогрессированием заболевания[11].

Лишь несколько препаратов для распространенных НЭО были зарегистрированы на основании их антипролиферативной активности (эффективного ингибирования роста опухоли). Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что применение современных таргетных препаратов, которые целенаправленно действуют на соответствующие молекулярные мишени, способно увеличить выживаемость без прогрессии у пациентов с прогрессирующими метастатическими НЭО ПЖ. Следует отметить, что аналоги соматостатина характеризуются благоприятным профилем безопасности и широко используются при симптомах, связанных с гиперсекрецией гормонов[12,13,14].

На территории РФ лишь два таргетных препарата имеют показания для лечения НЭО, имеющих происхождение из ПЖ – это сунитиниб и эверолимус. Эффективность данных препаратов была подтверждена в рандомизированных исследованиях III фазы[15,16].

Ланреотид - аналог соматостатина, обладающий антипролиферативным эффектом при НЭО. Результаты клинических исследований показали, что ланреотид существенно увеличивает выживаемость без прогрессирования у пациентов с метастатическими НЭО ЖКТ и ПЖ степени злокачественности 1 или 2 (Ki-67 <10%). В декабре 2014 г. управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов в США (FDA) одобрило ланреотид для лечения пациентов с ГЭП-НЭО[17,18],а в конце 2015 года Минздрав РФ одобрил данное показание в России.

В связи с вышесказанным, целью данного исследования было проведение фармакоэкономического анализа применения ЛП ланреотид для лечения НЭО ПЖ у пациентов с высокодифференцированными опухолями (степень 1 или 2, Ki <10%) в условиях РФ.

**Материалы и методы исследования**

Анализ эффективности является первым этапом проводимого в настоящем исследовании анализа «затраты-эффективность». Анализ эффективности ставит перед собой задачу поиска показателя эффективности, удовлетворяющего целям исследования, а также получения данных, характеризующих анализируемые технологии с позиций выбранного показателя эффективности.

В настоящем исследовании анализ эффективности был осуществлен посредством анализа уже существующих рандомизированных клинических исследований (РКИ), т.е. имеет ретроспективный дизайн. В данном случае данные о показателях эффективности анализируемых технологий были получены методом информационного поиска. Информационный поиск был осуществлен, прежде всего, в специализированных библиотеках и базах данных (БД). Для поиска релевантных РКИ использовались БД: Pubmed и Medlink.

В силу того, что лечение НЭО является длительным процессом, то в релевантных РКИ из-за ограниченного срока проведения исследования часто не достигаются показатели общей выживаемости (OS), поэтому условиях данного заболевания основным критерием эффективности принято считать контроль над прогрессией, т.е. выживаемость без прогрессии (PFS). Именно поэтому в данной работе критерием эффективности при проведении анализа «затраты-эффективность» был выбран показатель выживаемость без прогрессии (PFS)[21,22,23].

Следующим этапом данного исследования было проведение анализа затрат. Анализ затрат ставил перед собой задачу оценить затраты на сравниваемые медицинские технологии.

Настоящее фармакоэкономическое исследование было проведено с точки зрения системы здравоохранения с учетом прямых медицинских затрат (затраты на диагностические и лечебные медицинские услуги), что требовало получения релевантных данных о ценах на лекарственные средства (ЛС) и медицинские услуги.

Информация о ценах на ЛС была получена из государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 16.12.2015). Источником информации о стоимости медицинских услуг являлось тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования г. Москвы на 2015 год от 25.12.2014 (последняя редакция на момент проведения исследования).

**Анализ эффективности**

На данном этапе исследования, для получения данных об эффективности ЛС ланреотид, сунитиниб и эверолимус был проведен информационный поиск РКИ, в которых изучалось воздействие приведенных выше лекарственных препаратов на пациентов с НЭО степени 1 или 2 (с индексом пролиферации опухоли [Ki-67] <10%), имеющих происхождение из ПЖ у взрослых пациентов с несекретирующими местнораспространенными или метастатическими опухолями.

Для поиска релевантных исследований использовались БД: Pubmed и Medlink. Поиск исследований был произведен по следующим ключевым словам: «metastatic», «enteropancreatic», «neuroendocrine tumors», «sunitinib», «everolimus», «lanreotide».

При поиске данных об эффективности ЛС сунитиниб при НЭО ПЖ было обнаружено три работы, две из которых были исключены из исследования. Первая работа была исключена в силу того, что система дозирования сунитиниба в нем не соответствует ныне рекомендованной. Сунитиниб принимался по 50 мг в день на протяжении 4-х недель с последующим двухнедельным перерывом, в то время, когда рекомендованная дозировка находится на уровне 37,5 мг в день долгосрочно, т.е. без перерывов[4,25]. Второе исследование было исключено из-за того, что в нем принимало участие лишь 12 пациентов, в то время, когда третье исследование представляло собой РКИ III фазы, в котором воздействие сунитиниба изучалось на 86-и пациентах, поэтому предпочтение было отдано именно этому РКИ[15,26].

Для получения данных об эффективности ЛС эверолимус было найдено три релевантных исследования, исходя из которых производился выбор самого подходящего для данного фармакоэкономического исследования. Одна работа была исключена из-за того, что в исследовании доля пациентов с НЭО, имеющими происхождение из ПЖ составила лишь 50%, другая часть пациентов имела НЭО иного происхождения. Вторая работа представляла собой РКИ II фазы, в котором изучалась эффективность и безопасность препарата на пациентах из Китая (всего в исследовании приняло участие 79 пациентов, 44 из которых получали эверолимус). В конечном итоге предпочтение было отдано РКИ III фазы, в виду того, что в нем приняло участие большее количество пациентов (207 человек получали эверолимус) [16,27,28].

При анализе эффективности ЛС ланреотид было найдено единственное РКИ, данные которого соответствует данным ранее отобранных ис-

следований, в следствии чего данная работа была включена в настоящее фармакоэкономическое исследование[18]. Следует отметить, что не все пациенты, участвовавшие в основном исследовании, были переведены в открытую фазу исследования(OLE), основной целью которой не являлось определение показателя эффективности. Оценка ВБП проводилась локально, а не централизованно, Post hoc анализ чувствительности включал в себя пациентов со стабильным заболеванием в основном исследовании, которые не смогли перейти в открытую фазу исследования по разным причинам и были расценены как пациенты с прогрессией заболевания при первичной оценке результатов OLE.

Таким образом, для анализа эффективности было отобрано 3 работы. Каждая работа представляет собой РКИ III фазы, в которых проверяется гипотеза о том, что данные препараты способны пролонгировать время до прогрессирования заболевания. В исследования ЛС сунитиниб и эверолимус были включены пациенты с прогрессией заболевания, в исследовании ЛС ланреотид принимали участие пациенты со стабильным течением заболевания. В то же время, согласно последним рекомендациям ENETS, ЛС ланреотид может быть использовано в качестве препарата выбора для пациентов со стабильным течением и прогрессией заболевания[30]. В таблице 3 представлены данные об отобранных РКИ.

**Таблица 3.** РКИ, использованные для проведения фармакоэкономического исследования

| Первый автор, год | Расположение опухоли | Исследуемый препарат | Количество пациентов на препарате | Критерий эффективности | Результат, медиана (месяцев) |
|---|---|---|---|---|---|
| Raymond[15], 2011 | Поджелудочная железа | Сунитиниб | 86 | PFS | 11,4 |
| Yao[16], 2011 | Поджелудочная железа | Эверолимус | 207 | PFS | 11.0 |
| Caplin[18], 2016 | НЭО(Поджелудочная железа) | Ланреотид | 33 | PFS | 29,7 |

Следует отметить, что в исследовании, посвященному изучению влияния ланреотида на развитие опухоли, медиана выживаемости без прогрессии (PFS) не была достигнута в основное время проведения исследования. Ее значение было получено во время открытого расширенного исследования (openlabel extension) и составила 29,7 мес.

Анализ эффективности показал, что наибольшее значение медианы PFS у пациентов, использовавших ланреотид. Медиана PFS для данной группы пациентов составила 29,7 мес. по сравнению с 11,4 мес. и 11,0 мес. для пациентов, использовавших сунитиниб и эверолимус соответственно.

**Анализ затрат**

На данном этапе исследования были рассчитаны стоимости фармакотерапии НЭО ланреотидом, сунитинибом и эверолимусом. Курсовая доза терапии препаратом определялась на основании режимов дозирования, указанных в инструкциях по медицинскому применению данных ЛС.

Источником данных о ценах на ЛС сравнения являлся государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (состоянием на 16.12.2015)[19].

Следует отметить, что данные о стоимости ЛС ланреотид были предоставлены компанией-производителем. Фармакоэкономический анализ был произведен исходя из стоимости ЛС ланреотид (шприц 120мг, N1) **65 000 руб**.

Данные о стоимости препаратов сравнения представлены в таблице 4.

**Таблица 4.** Данные о предельных отпускных ценах на ЛС сравнения

| № | МНН | ТН | Лекарственная форма (ЛФ) | Производитель | Количество ЛФ в уп. | Предельная цена руб. без НДС |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Сунитиниб | Сутент® | Капсулы 12,5 мг | Пфайзер, Италия | 28 | 48 252 |
| 2 | Эверолимус | Афинитор® | Таблетки 10мг | Новартис, Швейцария | 30 | 144 530 |
| 3 | Ланреотид | Соматулин® Аутожель® | Шприц 120 мг | Ипсен, Франция | 1 | 65 000 |

Средняя стоимость терапии одного пациента с применением ЛС сунитиниб в течение одного года, при учете суточной дозы 37,5 мг составила 1 886 991 руб. $\left(\frac{48\ 252\times365\times37,5}{12,5\times28}=1\ 886\ 991\ \text{руб.}\right)$

Аналогичным образом была определена стоимость терапии одного пациента с применением ЛС эверолимус в течение одного года, при учете суточной дозы 10 мг., которая составила 1 758 443 руб. $\left(\frac{144\ 530\times365\times10}{10\times30}=1\ 758\ 443\ \text{руб.}\right)$

Стоимость терапии ланреотидом была подсчитана исходя из режима приема препарата 120 мг один раз в 28 дней. Количество дней приема в году было определено отношением длительности одного цикла на количество дней в году $\left(\frac{28}{365}\approx 13\right)$. В итоге стоимость ведения одного пациента с применением ЛС ланреотид составила 845 000 руб. $\left(\frac{65\ 000\times120\times13}{120}=845\ 000\ \text{руб.}\right)$

Графическое представление полученных данных при анализе затрат на основную фармакотерапию НЭО ПЖ представлены на рисунке 8.

Как видно из рисунка, фармакотерапия с применением препарата ланреотид дешевле, чем сунитинибом и эверолимусом на 55,2% и 51,9% соответственно.

Также анализ затрат учитывал подсчет затрат на медицинские услуги во время ведения пациента с НЭО ПЖ. Перечень необходимых медицинских услуг был взят из практических рекомендаций по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO)[4]. Среди медицинских услуг не было учтено радикального хирургического вмешательства из-за отсутствия информации о частоте предоставления данной услуги. Помимо приема врача, в перечень необходимых медицинских услуг входят методы визуализации (МРТ органов брюшной полости, малого таза и т.д.), биопсия и биохимические исследования (исследование уровня хромогранина А, клинический анализ крови, биохимический анализ крови и др.). Источником данных о стоимости медицинских услуг являлось тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования г. Москвы на 2015 год[20]. Данные о стоимости исследования уровня хромогранина А и серотонина в сыворотке крови были взяты из электронного источника «invitro.ru», из-за отсутствия этих данных в тарифном соглашении на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования[24].

Согласно рекомендациям, есть ряд учтенных медицинских услуг, в которых нуждается пациент с НЭО ПЖ. Это осмотр и биохимические исследования каждые 3 месяца, и применение методов визуализации один раз в 6 месяцев[4]. Следовательно, медицинские услуги представляют для каждого пациента константу, которая является для всех идентичной. При ведении одного пациента с НЭО ПЖ на протяжении года, стоимость медицинских услуг составляет 41 036 руб.

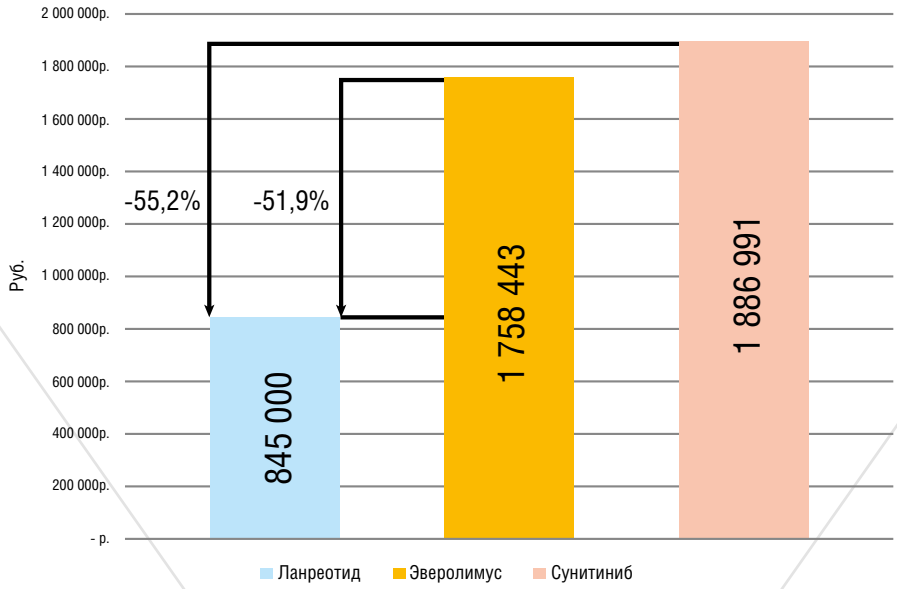


**Рисунок 8.** Затраты на основную фармакотерапию при терапии НЭО ПЖ (руб.)

**Таблица 5.** Данные об усредненных затратах на лечение одного пациента с НЭО ПЖ в течение одного года

| ЛС | Наименование затраты | Затраты (руб.) | Суммарные затраты (руб.) |
|---|---|---|---|
| Ланреотид | Основная фармакотерапия | 845 000 | 886 036 |
| | Медицинские услуги | 41 036 | |
| Сунитиниб | Основная фармакотерапия | 1 886 991 | 1 928 027 |
| | Медицинские услуги | 41 036 | |
| Эверолимус | Основная фармакотерапия | 1 758 443 | 1 799 479 |
| | Медицинские услуги | 41 036 | |

Согласно данным, представленным в таблице 5, суммарные стоимости курсов ЛС ланреотид, сунитиниб и эверолимус составили 886 036 руб., 1 928 027 руб. и 1 799 479 руб. соответственно.

**Анализ «затраты-эффективность»**

Анализ «затраты-эффективность» ставит перед собой задачу комплексной оценки медицинской технологии с целью определения наиболее эффективного расходования ограниченных ресурсов системы здравоохранения. В качестве показателя эффективности использовалась медиана выживаемости без прогрессии (PFS). Коэффициенты «затраты-эффективность» определялись по формуле:

$CER = \frac{Cost}{Ef}$, где:

Cost – затраты на срок эффективности

Ef – медиана PFS (мес.)

CER - коэффициент «затраты - эффективность» по показателю PFS

ЛС ланреотид CER (Медиана PFS) = 2 192 939 руб./29,7 мес. = 73 836 руб./мес.

ЛС сунитиниб CER (Медиана PFS) = 1 831 626 руб./11,4 мес. = 160 669 руб./мес.

ЛС эверолимус CER (Медиана PFS) = 1 649 523 руб./11,0 мес. = 149 957 руб. /мес.

Коэффициент «затраты - эффективность» по показателю выживаемости без прогрессии (PFS) при лечении НЭО ПЖ в качестве основной терапии ЛС ланреотид составил 73 836 руб. за один месяц выживаемости без прогрессии, а при назначении ЛС сунитиниб и эверолимус коэффициент составил 160 669 руб. и 149 957 руб. соответственно. Согласно полученным коэффициентам «затраты-эффективность» по критерию эффективности медиана выживаемости без прогрессии (PFS), коэффициент «затраты-эффективность» для ланреотида ниже, чем соответствующие коэффициенты для сунитиниба и эверолимуса. На основании этих данных можно сделать вывод, что терапия ланреотидом несет наименьшие затраты для достижения единицы эффективности и является доминирующей альтернативой.

**Анализ «влияния на бюджет»**

В силу того, что ведение пациентов с НЭО ПЖ не ограничивается лишь затратами на фармакотерапию, существует необходимость в проведении анализа «влияния на бюджет». Данный анализ сравнивает совокупные затраты применения двух технологий здравоохранения. Результатом анализа является денежная сумма, которую можно сэкономить, либо наоборот, необходимо дополнительно потратить для использования определенной технологии здравоохранения.

Анализ «влияния на бюджет» был проведен с выражением результата в относительной величине, с использованием следующей формулы:

$BIA = \frac{S(1)}{S(2)} - 1$, где:

BIA – результат анализа «влияния на бюджет»;

S(1) – суммарный экономический эффект технологии здравоохранения 1;

S(2) – суммарный экономический эффект технологии здравоохранения 2[29].

Анализ «влияния на бюджет», в случае использования ЛС ланреотид показал, что суммарные затраты на лечение одного пациента с НЭО ПЖ (с учетом медицинских услуг) ниже на 54,0% $\left(\frac{886\ 036}{1\ 928\ 027} - 1 = -0{,}540 = -54{,}0\%\right)$ и 50,8% $\left(\frac{886\ 036}{1\ 799\ 479} - 1 = -0{,}508 = -50{,}8\%\right)$ по сравнению с сунитинибом и эверолимусом соответственно.

Графическое представление данных о суммарных затратах на терапию НЭО ПЖ препаратами сравнения представлены на рисунке 9.

**Анализ чувствительности**

Для определения степени устойчивости полученных показателей анализа «затраты-эффективность», был проведен однофакторный анализ чувствительности. Фактором влияния являлось изменение цены. Для определения устойчивости полученных результатов, гипотетически изменялась цена на ЛС ланреотид на 50% от своего исходного значения в сторону увеличения и уменьшения. При этом производился анализ степени изменения соответствующих фармакоэкономических показателей (таблица 6).

www.pharmacoeconom.com

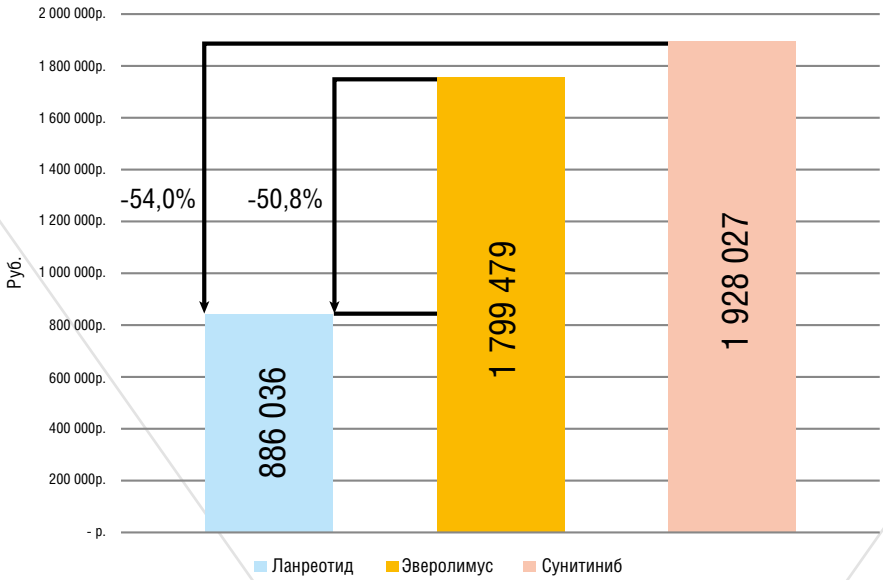


**Рисунок 9.** Суммарные затраты на терапию НЭО ПЖ (руб.)

**Таблица 6.** Однофакторный анализ чувствительности фармакоэкономических показателей в зависимости от изменения стоимости ЛС ланреотид

| Показатели | Стоимость ЛС ланреотид % (абс.) | | |
|---|---|---|---|
| | - 50% (32 500 руб.) | Исходное значение (65 000 руб.) | +50% (97 500 руб.) |
| CER по медиане PFS | 38 628 | 74 997 | 109 045 |

При повышении цены на ланреотид на 50%, коэффициент «затраты - эффективность» по показателю выживаемости без прогрессии (PFS) составил 109 045 руб. Данный показатель даже после увеличении цены находятся ниже, чем у ЛС сунитиниб и эверолимус.

Проведенный анализ чувствительности показал, что терапия при использовании ЛС ланреотид остается доминирующей альтернативой с точки зрения анализа «затраты - эффективность» при изменении его цены в диапазоне от -50% до +50%.

**Выводы**

В результате проведенного фармакоэкономического анализа ЛС ланреотид в лечении НЭО степени 1 или 2 (с индексом пролиферации опухоли [Ki-67] <10%), имеющих происхождение из поджелудочной железы у взрослых пациентов с несекретирующими местнораспространенными или метастатическими опухолями было установлено, что:

- затраты на основную фармакотерапию ланреотидом ниже по сравнению с сунитинибом и эверолимусом на 55,2% и 51,9% соответственно;
- анализ «влияния на бюджет» показал, что суммарные затраты на основную фармакотерапию и медицинские услуги на лечение НЭО ПЖ, при назначении ЛС ланреотид ниже суммарных затрат при терапиях сунитинибом и эверолимусом на 54,0% и 50,8% соответственно;
- с позиции анализа «затраты - эффективность» использование ЛС ланреотид в лечении НЭО ПЖ имеет существенное преимущество перед терапией ЛС сунитиниб и эверолимус по показателю медиана выживаемости без прогрессии (PFS), т.е. является доминирующей альтернативой;
- анализ чувствительности показал, что терапия ланреотидом остается доминирующей альтернативой с точки зрения анализа «затраты - эффективность» при изменении его цены в диапазоне от -50% до +50%.

**Список литературы**

1. Yao, J.C., Hassan, M., Phan, A. et al. One hundred years after “carcinoid”: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol. 2008; 26: 3063–3072
2. van der Zwan JM, Trama A, Otter R, Larranaga N, Tavilla A, Marcos-Gragera R et al. Rare neuroendocrine tumours: results of the surveillance of rare cancers in Europe project. Eur J Cancer 2013; 49(11):2565-2578.
3. Bosman, F.T., Carneiro, F., Hruban, R.H. et al. WHO classification of tumors of the digestive system. 4th ed. IARC, Lyon; 2010
4. Моисеенко В.М., Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO), М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2015. –269-274 с.
5. Пожарисский К.М., Леенман Е.Н. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний Арх. патол., 2000; (5): 3–11.
6. Yerushalmi R., Woods R., Ravdin P.M., et al. Ki-67 in breast cancer: prognostic and predictive potential // Lancet Oncol. 2010. Vol. 11 (2). P. 174–183.
7. Viale G., Regan M.M., Mastropasqua M.G. et al. Predictive value of tumor Ki-67 expression in two randomized trials of adjuvant chemoendocrine therapy for node-negative breast cancer // J. Natl Cancer Inst. 2009. Vol. 100 (3). P. 207–212.
8. Lepage, C., Rachet, B., and Coleman, M.P. Survival from malignant digestive endocrine tumors in England and Wales: a population-based study. Gastroenterology. 2007; 132: 899–904
9. Oberg, K., Ferone, D., Kaltsas, G. et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: biotherapy. Neuroendocrinology. 2009; 90: 209–213
10. Gurusamy, K.S., Pamecha, V., Sharma, D. et al. Palliative cytoreductive surgery versus other palliative treatments in patients with unresectable liver metastases from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Cochrane Database Syst Rev. 2009; : CD007118
11. Auernhammer, C.J. and Goke, B. Therapeutic strategies for advanced neuroendocrine carcinomas of jejunum/ileum and pancreatic origin. Gut. 2011; 60: 1009–1021
12. Kulke MH, Benson AB III, Bergsland E, et al. Neuroendocrine tumors. J Natl Compr Canc Netw 2012;10:724-64.
13. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, Perren A. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012;23:Suppl 7: vii124-vii130.
14. Khan MS, El-Khouly F, Davies P, Toumpanakis C, Caplin ME. Long-term results of treatment of malignant carcinoid syndrome with prolonged release lanreotide (Somatuline Autogel). Aliment Pharmacol Ther 2011;34:235-42.
15. Raymond, E., Dahan, L., Raoul, J.L. et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2011; 364: 501–513
16. Yao, J.C., Shah, M.H., Ito, T. et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2011; 364: 514–523
17. Cancernetwork [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.cancernetwork.com/gastrointestinal-cancer/fda-approves-lanreotide-injection-gep-nets
18. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Anti-tumour effects of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension study, Endocr Relat Cancer. 2016 Mar;23(3):191-9. doi: 10.1530/ERC-15-0490. Epub 2016 Jan 7.

www.pharmacoeconom.com

19. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 16.12.2015)
20. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования г. Москвы на 2015 год от 25.12.2014.
21. Ягудина, Р.И., Хабриев Р.У., Правдюк Н.Г. Оценка технологий здравоохранения. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. – 416 с.
22. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Фармакоэкономика в онкологии. М.: ЗАО «Шико», 2011. – 568 с.
23. Ягудина Р.И., Бабий В.В. Методологические основы анализа эффективности медицинских технологий при проведении фармакоэкономических исследований // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2015. - Т.3, №1. - С.7-11.
24. Электронный ресурс www.invitro.ru [по состоянию на 16.12.2015]
25. Matthew H. Kulke, Heinz-Josef Lenz Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. J Clin Oncol. 2008 Jul 10
26. Tetsuhide Ito, Takuji Okusaka, Phase II study of sunitinib in Japanese patients with unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor, Invest New Drugs. 2013; 31(5): 1265–1274.
27. Panzuto F, Rinzivillo M, Real-world study of everolimus in advanced progressive neuroendocrine tumors, Oncologist. 2014 Sep;19(9):966-74
28. Yao J, Wang JY, A randomized phase II study of everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors in Chinese patients, Med Oncol. 2014 Dec;31(12):251.
29. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Угрехелидзе Д.Т. Методологические основы анализа «влияния на бюджет» // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2015. - Т.3, №4. - С.5-8
30. Pavel M, O'Toole D et al Consensus Guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms(NEN) and NEN of unknown primary site Neuroendocrinology January 5, 2016 DOI: 10.1159/000443167

www.pharmacoeconom.com