

№1 Том4  
2016

**Фармакоэкономика**  
*теория и практика*

ФФ

**Pharmacoeconomics**  
*theory and practice*

№1 Volume4  
2016

- ❑ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ  
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО  
МОДЕЛИРОВАНИЯ
- ❑ РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКИХ  
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ
- ❑ МАТЕРИАЛЫ X НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ  
«РАЗВИТИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ  
И ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИИ  
В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»  
4-5 апреля 2016 г., г. Нижний Новгород

# ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЛАПАТИНИБ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С HER2+ ОПУХОЛЕВОЙ ЭКСПРЕССИЕЙ

Куликов А.Ю.<sup>1</sup>, Петровский А.В.<sup>2</sup>, Рыбченко Ю.В.<sup>1</sup>, Скрипник А.Р.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

<sup>2</sup>Ассоциация Онкологов России

<sup>3</sup>Финансовый университет при Правительстве Российской Федерации

**Резюме:** По данным Всемирной организации здравоохранения рак молочной железы – наиболее частая форма рака у женщин во всем мире. Неуклонный рост распространенности рака молочной железы, сопровождаемый увеличением затрат государственного бюджета на лекарственное обеспечение данной категории пациентов, определяют актуальность фармакоэкономической оценки терапии рака молочной железы с HER2-положительным статусом при сравнении схемы терапии лапатинибом в комбинации с капецитабином и терапии трастузумабом эмтанзином.

Подгрупповой анализ результатов терапии пациентов с HER2+ РМЖ в исследовании EMILIA показал отсутствие статистически достоверной разницы в медиане общей выживаемости в группе пациентов, получающих либо трастузумаб эмтанзин, либо комбинацию лапатиниба с капецитабином во второй линии терапии, а также в группе с невисцеральными метастазами. При анализе общей выживаемости пациентов всей популяции исследования EMILIA установлено, что терапия трастузумабом эмтанзином является более эффективной в сравнении с комбинацией лапатиниба с капецитабином. Несмотря на это, NICE не рекомендует лечение трастузумабом эмтанзином в виду высокой стоимости терапии.

Результаты исследования EMILIA были положены в основу фармакоэкономической модели терапии пациентов с HER2+ РМЖ, при этом были использованы такие методы фармакоэкономического анализа, как анализ «влияния на бюджет», анализ «затраты-эффективность», а также анализ «минимизации затрат» для указанных подгрупп пациентов.

В результате анализа «влияния на бюджет» выявлено, что использование комбинации лапатиниба и капецитабина позволяет сократить расходы системы здравоохранения на 3 985 271 руб. в течение одного года или на 5 851 484 руб. в течение трех лет на лечение одного пациента, что в рамках фиксированного бюджета позволяет дополнительно пролечить 4 пациента. Коэффициент «затраты-эффективность» при использовании схемы лапатиниб + капецитабин составил 869 705 руб. и 3 461 960 руб. (в качестве критерия эффективности LYG и QALY, соответственно), что с точки зрения фармакоэкономики определяет данную терапию как «затратно-эффективную». Анализ минимизации затрат, проведенный для группы пациентов, применявших лапатиниб + капецитабин во второй линии терапии, и группы пациентов с невисцеральными метастазами, показал, что использование указанного лечения позволяет снизить затраты на 78% по сравнению с трастузумабом эмтанзином.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, HER2 + опухолевая экспрессия, фармакоэкономический анализ, лапатиниб, капецитабин, трастузумаб эмтанзин, анализ эффективности, анализ затрат, анализ «затраты-эффективность», анализ «затраты-полезность», сохраненные годы жизни, LYG, годы сохраненной качественной жизни, QALY, анализ «минимизации затрат», анализ «влияния на бюджет».

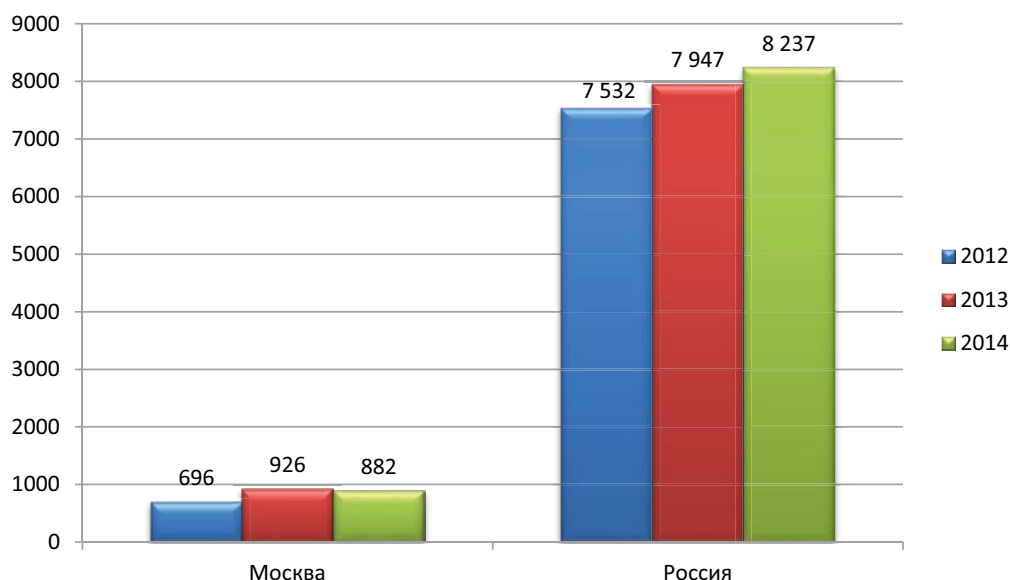
## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) во всем мире рак молочной железы (РМЖ) – наиболее частая форма рака у женщин (16% всех случаев рака). Ежегодно в мире выявляется около 1 250 000 случаев заболевания РМЖ [19]. С 2004 по 2014 гг. по всей России наблюдается неуклонный рост распространенности РМЖ, на долю которого приходится 11,4% случаев в структуре онкологической заболеваемости (рисунок 1). В течение 2014 года в России на диспансерный учет было поставлено 61 376 пациенток с впервые установленным диагнозом РМЖ, из которых 8 237 (13,4%) обладают HER2-положительным статусом (рисунок 2). Кроме того, отмечено, что у 30,9% женщин РМЖ впервые выявлен на поздних стадиях заболевания (III и IV), что, в первую очередь, обусловлено несвоевременным обращением к врачу. Летальность на первом году с момента установления диагноза остается высокой. Необходимо отметить, что на протяжении последних десяти лет отмечается некоторое снижение летальности с 11,5% до 7,3%, в т.ч. благодаря появлению инновационных препаратов направленного действия [11,20,21].

К числу таких препаратов также относится обратимый ингибитор тирозинкиназы лапатиниб, который показан пациенткам с РМЖ с гиперэкспрессией HER2 в составе комбинации с капецитабином [1,15]. Применение лапатиниба в сочетании с капецитабином включено в рекомендации ESMO, NCCN, AOP, RUSSCO в которых указано, что данная схема лечения существенно увеличивает время до прогрессирования заболевания [2,4,6,18]. Также на фармацевтическом рынке представлен препарат – трастузумаб эмтанзин, который является конъюгатом гуманизированного моноклонального антитела (IgG1) к рецептору человеческого эпидермального фактора роста 2 типа HER2 и ингибитора полимеризации тубулина DM1 [16]. Данный препарат используется при лечении РМЖ с HER2+ статусом, но при этом обладает высокой стоимостью и по этой причине не рекомендован NICE, в связи с чем представляется целесообразным рассмотреть вопрос рационального выбора схемы лекарственной терапии с точки зрения фармакоэкономического анализа [5,33].



**Рисунок 1.** Распространенность РМЖ в России с 2004-2014 гг. (на 100 000 населения)



**Рисунок 2.** Количество выявленных случаев РМЖ с HER2+ статусом в России и г. Москве

Целью исследования является определение преимущественной терапии при лечении РМЖ с HER2+ статусом при сравнении комбинации лапатиниба и капецитабина с терапией трастузумабом эмтанзином у пациентов, ранее получавших терапию, включавшую трастузумаб.

**Описание модели**

В данном исследовании проводилось сравнение альтернатив лапатиниб + капецитабин и трастузумаб эмтанзин для лечения больных РМЖ с HER2 – положительным статусом. Разработанная аналитическая модель принятия решений в программе Microsoft Office Excel позволяет в режиме реального времени изменять вводные данные, которые влияют на конечный результат исследования.

Горизонт исследования составил 3 года. Анализируемая популяция представлена пациентами, ранее получавшими терапию трастузумабом, со средним весом 70 кг и средней площадью поверхности тела 1,74 м<sup>2</sup>, что требуется для определения средней суточной дозы при приеме лекарственных препаратов для лечения РМЖ с HER2+ статусом [12,14,35].

**Анализ эффективности**

На первом этапе фармакоэкономического исследования был проведен анализ эффективности, в рамках которого осуществлялся информационный поиск в базах данных (БД) ЦНМБ, Medline, Pubmed, ClinicalTrials и в сети Интернет по ключевым словам: фармакоэкономика,

рак молочной железы, HER2+ статус, лапатиниб, капецитабин, трастузумаб эмтанзин, сохраненные годы жизни, сохраненные годы качественной жизни, LYG, QALY.

С учетом результатов выявленных клинических исследований отдельно рассматривались три популяции: а) общая популяция; б) пациенты, получавшие лапатиниб+капецитабин или трастузумаб эмтанзин в качестве второй линии терапии; в) пациенты с невисцеральными метастазами[35].

*Общая популяция.* По итогам информационного поиска среди найденных публикаций было отобрано клиническое исследование, в котором производилось сравнение альтернатив лапатиниб + капецитабин и трастузумаб эмтанзин при лечении HER2+ РМЖ [35]. В указанном исследовании оценивалась общая выживаемость пациентов при периоде наблюдения 36 месяцев.

Также были найдены опубликованные результаты исследования Куликова А.Ю. и др. (2015 г.), базирующегося на зарубежной модели, которые легли в основу дальнейшего анализа эффективности [3]. В ходе данного исследования разработана адаптированная модель с применением статистической зависимости Каплана-Майера, которая была использована нами в расчете критериев эффективности на три года [29,31,32,34]. В результате были определены критерии эффективности/полезности. Конечными точками в исследовании были: сохраненные годы жизни (LYG – life years gained) и сохраненные годы качественной

жизни (QALY – quality-adjusted life year) для сравниваемых терапий при лечении РМЖ с HER2-положительным статусом [23].

В таблицах 1 и 2 представлены результаты анализа эффективности/полезности, которые получены из расчета на лечение одного пациента в течение трех лет [3].

**Таблица 1.** Результаты анализа эффективности для сравниваемых схем лечения за три года

LYG	Лапатиниб+капецитабин	Трастузумаб эмтанзин
Значение в период без прогрессии, года	0,8	1,01
Значение после прогрессии заболевания, года	1,07	1,15
Итоговые показатели LYG	1,87	2,16

**Таблица 2.** Результаты анализа полезности для сравниваемых схем лечения за три года

QALY	Лапатиниб+капецитабин	Трастузумаб эмтанзин
Значение в период без прогрессии, года с поправкой на качество	0,61	0,81
Значение после прогрессии заболевания, года с поправкой на качество	0,57	0,61
Итоговые показатели QALY	1,18	1,42

Как видно из представленных значений таблицы 1, применение схемы лапатиниб + капецитабин в лечении РМЖ у больных с HER2+ формой заболевания позволило достичь 0,8 LYG в беспрогрессивный период и 1,07 после периода прогрессии заболевания, что в сумме составило 1,87 LYG за три года, а при использовании трастузумаба эмтанзина в беспрогрессивный период LYG составил 1,01, после периода прогрессии – 1,15 и в сумме итоговый показатель LYG достиг 2,16.

В таблице 2 отражены значения показателя QALY, которые составили для терапии с применением комбинации лапатиниба и капецитабина для беспрогрессивного периода – 0,61, периода после прогрессии – 0,57, что в сумме достигло 1,18 QALY. Для терапии трастузумабом эмтанзином в беспрогрессивный период QALY составил 0,81, а период после прогрессии – 0,61, итоговое значение достигло 1,42.

Несмотря на большую эффективность, NICE не рекомендует включение трастузумаба эмтанзина в стандарты лечения ввиду высокой стоимости терапии.

*Вторая линия химиотерапии при метастатическом РМЖ с HER2+ статусом.* Согласно данным клинического исследования (Verma S., 2012), помимо общей популяции пациентов с метастатическим РМЖ (мРМЖ) с HER2+ статусом, среди них также были выделены пациенты, применявшие вторую линию терапии, число которых составляло 36% от общей популяции. В исследовании в качестве критерия эффективности выбрана медиана общей выживаемости. Показано, что нет статистически достоверной разницы между сравниваемыми группами. Таким образом, сделан вывод о сравнительно одинаковой эффективности исследуемых терапий, что позволяет провести анализ «минимизации затрат» [35].

*РМЖ с HER2+ статусом с невисцеральными метастазами.* Анализ «минимизации затрат» проводится при условии, что эффективности сравниваемых терапий одинаковы. По данным клинического исследования при сравнении эффективности лечения (критерий эффективности: медиана общей выживаемости) схемой лапатиниб + капецитабин и терапии трастузумабом эмтанзином при невисцеральных метастазах РМЖ с HER2-положительным статусом получен результат, который под-

тверждает сравнительно одинаковую эффективность исследуемых терапий, ввиду отсутствия статистически значимых различий [35].

### Анализ затрат

#### Период без прогрессии заболевания

Исследуемые схемы терапии показаны при мРМЖ с HER2-положительным статусом и назначаются согласно инструкции по медицинскому применению и международным и российским клиническим рекомендациям до периода прогрессии заболевания. Структура затрат в период без прогрессии заболевания включала затраты на основную фармакотерапию (лапатиниб + капецитабин – исследуемая группа, трастузумаб эмтанзин – группа сравнения), затраты на медицинские услуги и лекарственные препараты, включенные в стандарт оказания медицинской помощи, затраты на ведение (с учетом лекарственной формы и потребности госпитализации), а также затраты на купирование нежелательных явлений.

На первом этапе анализа затрат определялась стоимость основной фармакотерапии, в случае исследуемой группы, стоимость терапии лапатинибом в комбинации с капецитабином, для лечения мРМЖ с HER-положительным статусом. Согласно инструкции по медицинскому применению при мРМЖ лапатиниб используют ежедневно по 1250 мг. Исходя из стоимости упаковки лапатиниба (тб. 250 мг – 130 041 руб.), по результатам государственных закупок за период 01.01.2015 – 31.12.2015 г., получена средняя стоимость суточной дозы, составляющая 4 644 руб. и далее установлена стоимость одного года лечения и трех лет, равная 1 695 176 руб. и 5 085 528 руб., соответственно [17].

Ежедневная суточная доза капецитабина составляет 3480 мг в течение 14 дней с последующим семидневным перерывом (243 приема в год). С учетом годового бюджета системы здравоохранения далее был произведен расчет стоимости лечения в год, а также на трехлетний период, который является средним сроком продолжительности наблюдения пациентов в клиническом исследовании. Таким образом, стоимость лекарственного препарата капецитабин составила 200 600 руб. за один год и 601 800 руб. за три года (таблица 3).

Стоимость упаковки трастузумаба эмтанзина по результатам государственных закупок за период 01.01.2015–31.12.2015 г. составила 169 768 руб. (лиофилизат 100 мг) и 267 914 руб. (160 мг) [17]. Стоимость суточной дозы, которая складывалась из цены флакона трастузумаба эмтанзина по 100 мг и 160 мг, составила 437 682 руб. Согласно инструкции по медицинскому применению введение препарата производится капельно 1 раз в 3 недели (21-дневный цикл), что за год составляет 17 введений. Таким образом, стоимость лечения трастузумабом эмтанзином в течение года равна 7 607 337 руб., что составляет 22 822 011 руб. в трехлетнем горизонте для лечения одного пациента (таблица 3).

**Таблица 3.** Затраты на основную фармакотерапию

Схема лечения РМЖ		Суточная доза, мг	Стоимость 1 мг, руб.	Затраты за один год, руб.
Лапатиниб + капецитабин	Лапатиниб	1 250	3,7	1 895 776
	Капецитабин	3 480	0,24	
Трастузумаб эмтанзин		252	1 686	7 607 337

Номенклатура медицинских услуг, а также перечень сопутствующих лекарственных препаратов в РФ определяется стандартом оказания медицинской помощи [7].

Объем затрат на оказание медицинских услуг рассчитан с учетом данных о частоте назначения и кратности их применения. Стоимость медицинских услуг рассчитана на основе тарифов территориального фонда обязательно медицинского страхования (ТФОМС) г. Москвы [13]. Затраты на медицинские услуги составили 8 180 руб. в год и 24 541 руб. за три года лечения одного пациента, применявшего схему лапатиниб + капецитабин, и для пациента, применявшего трастузумаб эмтанзин. Затраты на медицинские услуги при использовании представленных схем лечения сопоставимы в связи с использованием стандарта оказания специализированной медицинской помощи каждым пациентом с РМЖ.

Затраты на сопутствующие лекарственные препараты включали поэтапный расчет стоимости единицы действия, далее стоимости курсовой дозы каждого лекарственного препарата, включенного в стандарт оказания специализированной медицинской помощи больным с РМЖ [7]. Средние затраты на сопутствующие лекарственные препараты на один случай РМЖ за год составили 17 249 руб. для каждой из обеих сравниваемых групп, что соответствует 51 748 руб. за три года лечения.

Кроме того, были рассчитаны расходы на администрирование лекарственной терапии, которые включали стоимость введения препарата и госпитализации пациентов. Данные затраты рассчитывались только для трастузумаба эмтанзина, т.к. его введение осуществляется капельно в течение длительного времени и требует наблюдения врача, а также затрат на расходный материал (системы капельного введения).

Принимая во внимание, что лапатиниб и капецитабин применяются перорально в виде таблеток, их применение не требует дополнительных расходов на оплату труда медицинского персонала при использовании данной комбинации.

При расчете затрат на введение стоимость внутривенного введения, согласно ФТОМС г. Москвы, составляет 77 руб., а средняя стоимость дневного стационара/госпитализации – 418 руб. [13]. Следовательно, каждое введение трастузумаба эмтанзина сопровождается дополнительными затратами по сравнению со схемой лечения лапатиниб + капецитабин в размере 495 руб., что соответствует 8 603 руб. за один год и 25 810 руб. за три года лечения одного пациента.

На следующем этапе анализа затрат рассчитывалась стоимость купирования нежелательных явлений (НЯ) III и IV степени тяжести. Для определения схемы терапии каждого НЯ был проведен информационный поиск стандартов лечения и рекомендаций, а также получено экспертное мнение. В каждой исследуемой группе была учтена частота возникновения НЯ [8-10,13]. На основании полученной информации были рассчитаны затраты на купирование НЯ, которые представлены в таблице 4.

**Таблица 4.** Затраты на купирование нежелательных явлений в сравниваемых группах

№	НЯ	Лапатиниб + капецитабин		Трастузумаб эмтанзин	
		Частота,%	Затраты, руб.	Частота, %	Затраты, руб.
1.	Диарея	20,7	34	1,6	3
2.	Ладонно-подошвенный синдром	16,4	64	0	0
3.	Рвота	4,5	5	0,8	1
4.	Нейтропения	4,3	3 053	2,0	1 420
5.	Гипокалиемия	4,1	9	2,2	5
6.	Усталость	3,5	11	2,4	8
7.	Тошнота	2,5	3	0,8	1
8.	Стоматит	2,3	5	0,2	0
9.	Тромбоцитопения	0,2	93	12,9	5 980
10.	Повышение АСТ	0,8	15	4,3	83
11.	Повышение АЛТ	1,4	27	2,9	56
12.	Анемия	1,6	41	2,7	70
<b>ИТОГО, руб.</b>			<b>3 361</b>		<b>7 627</b>

Из таблицы 4 видно, что затраты на купирование нежелательных явлений меньше в группе со схемой лечения лапатиниб + капецитабин и составляют 1 120 руб., а в группе трастузумаб эмтанзин – 2 542 руб.. Расходы на купирования нежелательных явлений за трехлетний период равны 3 361 руб. на терапии лапатиниб + капецитабин, а в сравниваемой группе трастузумабом эмтанзином - 7 627 руб.

Совокупные затраты в период без прогрессии заболевания составили 1 922 326 руб. для группы пациентов, получавших лапатиниб + капецитабин, и 7 643 912 руб. – на терапии трастузумабом эмтанзином в течение года лечения. В таблице 5 отражены результаты анализа затрат на лечение одного случая мРМЖ с HER2-положительным статусом за один год и три года лечения, соответственно.

**Таблица 5.** Общие затраты за один и три года лечения одного пациента

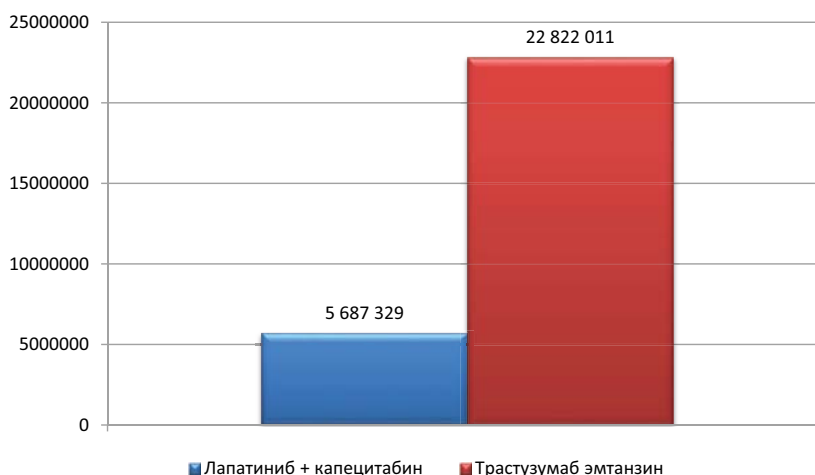
Затраты, руб.	1 год		3 года	
	Лапатиниб + капецитабин	Трастузумаб эмтанзин	Лапатиниб + капецитабин	Трастузумаб эмтанзин
Основная фармакотерапия	1 895 776	7 607 337	5 687 329	22 822 011
Медицинские услуги	8 180	8 180	24 541	24 541
Сопутствующие ЛП	17 249	17 249	51 748	51 748
Введение	0	8 603	0	25 810
Купирование НЯ	1 120	2 542	3 361	7 627
<b>Итого</b>	<b>1 922 326</b>	<b>7 643 913</b>	<b>5 766 978</b>	<b>22 931 736</b>

Примечание: ЛП – лекарственные препараты, НЯ – нежелательные явления.

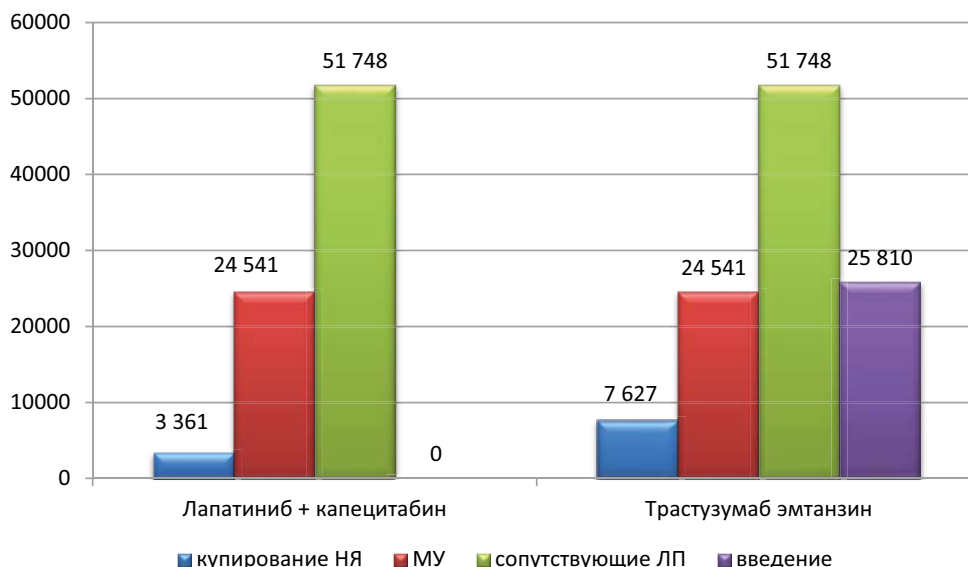
На рисунке 3 и 4 отражены результаты анализа затрат в течение трех лет лечения одного пациента, которые включают расходы на основную фармакотерапию, медицинские услуги, сопутствующие лекарственные препараты, введение и купирование НЯ у группы пациентов, получавших лапатиниб + капецитабин и у сравниваемой группы с применением трастузумаба эмтанзина.

**Период после прогрессии заболевания**

Согласно инструкции по медицинскому применению использование исследуемых препаратов следует прекратить после наступления прогрессии заболевания. Пациентов в состоянии прогрессии рекомендуют переводить на терапию другими противоопухолевыми препаратами под контролем врача. В связи с многообразием схем лечения и отсутствием статистических данных о частоте их применения, было принято считать, что пациентам назначают терапию препаратами, включенными в стандарт оказания медицинской помощи [7]. Также, в затраты после прогрессии заболевания включены расходы на купирование НЯ, данные о частоте возникновения которых взяты из клинического исследования и приведены выше [35].



**Рисунок 3.** Затраты на основную фармакотерапию за три года лечения одного пациента



**Рисунок 4.** Затраты за три года лечения одного пациента

Примечание: МУ – медицинские услуги, ЛП – лекарственные препараты, НЯ – нежелательные явления.

В таблице 6 представлены результаты анализа затрат после прогрессии заболевания на один и три года.

**Таблица 6.** Затраты после прогрессии заболевания

Затраты, руб.	1 год		3 года	
	Лопатиниб + капецитабин	Трастузумаб эмтанзин	Лопатиниб + капецитабин	Трастузумаб эмтанзин
Медицинские услуги	8 180	8 180	24 541	24 541
Сопутствующие ЛП	50 090	50 090	150 269	150 269
Купирование НЯ	1 120	2 542	3 361	7 627
<b>Итого</b>	<b>59 390</b>	<b>60 812</b>	<b>178 171</b>	<b>182 437</b>

Примечание: ЛП – лекарственные препараты, НЯ – нежелательные явления.

Согласно данным, представленным в таблице 6, следует, что совокупные затраты в период после прогрессии заболевания составили порядка 59 390 руб. в год и 178 171 руб. за три года в группе, использовавшей до этого лопатиниб + капецитабин и 60 812 руб. в год, 182 437 руб. за три года лечения в группе, принимавшей ранее трастузумаб эмтанзин.

Таким образом, совокупные затраты на лечение одного пациента с HER2+ мРМЖ в период без прогрессии и после прогрессии заболевания в течение одного года и в течение трех лет отражены в таблице 7.

**Таблица 7.** Общие затраты на одного пациента с учетом выживаемости и дисконтирования

Затраты, руб.	1 год		3 года	
	Лопатиниб + капецитабин	Трастузумаб эмтанзин	Лопатиниб + капецитабин	Трастузумаб эмтанзин
Основная фармакотерапия	1 118 508	5 096 916	1 426 989	7 229 321
Медицинские услуги	7 444	7 771	30 864	34 328
Сопутствующие ЛП	26 206	25 582	164 269	178 989
Введение	0	5 764	0	24 527
Купирование НЯ	1 120	2 415	4 226	10 668
<b>Итого</b>	<b>1 153 177</b>	<b>5 138 449</b>	<b>1 626 349</b>	<b>7 477 833</b>

Примечание: ЛП – лекарственные препараты, НЯ – нежелательные явления.

В связи с проведением оценки в долгосрочной перспективе, на 3 года, согласно рекомендациям ISPOR в прогнозе фармакоэкономического анализа необходимо учитывать рекомендованную ВОЗ ставку дисконтирования – 3% [28,30].

Таким образом, из таблицы 7 видно, что общие дисконтированные затраты на одного пациента составили 1 626 349 руб. при терапии лопатинибом в комбинации с капецитабином и 7 477 833 руб. при использовании трастузумаба эмтанзина в течение трех лет.

**Анализ «затраты-эффективность»**

В результате анализа «затраты-эффективность» были получены коэффициенты «затраты-эффективность», CER (cost-effectiveness ratio), которые отражают стоимость одной единицы эффективности для исследуемых схем терапии и позволяют оценить преимущественную терапию [26]. Значения коэффициентов CER для терапевтических схем на основе комбинации лопатиниб+капецитабин и монотерапии трастузумабом эмтанзином в трехлетней перспективе отражены в таблице 8 и на рисунке 5.

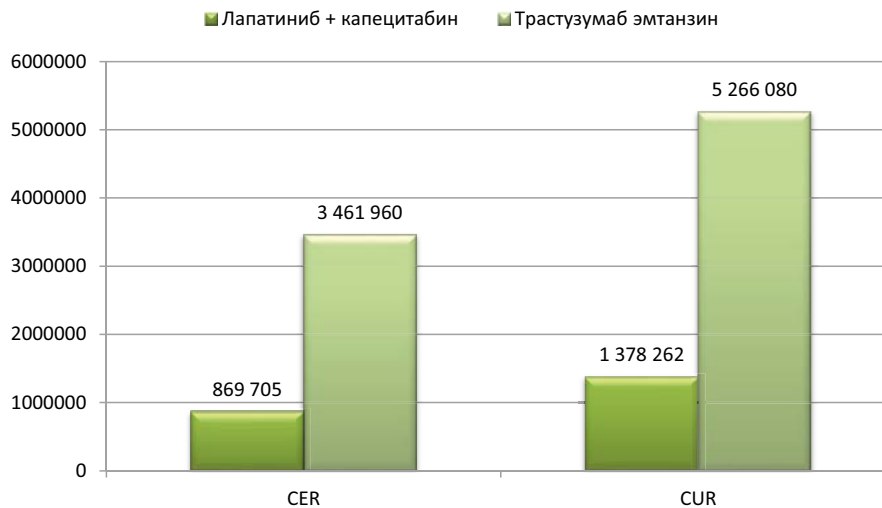
**Таблица 8.** Коэффициенты «затраты-эффективность» сравниваемых альтернатив

Параметр	Лопатиниб+ капецитабин	Трастузумаб эмтанзин
Затраты, руб.	1 626 349	7 477 833
LYG	1,87	2,16
Значение коэффициента «затраты-эффективность»	869 705	3 461 960

Значение коэффициента «затраты-эффективность» для терапии лопатиниб + капецитабин составляет 869 705 руб., а для трастузумаба эмтанзина – 3 461 960 руб, из чего следует, что использование лопатиниба в комплексе с капецитабином является «затратно-эффективным» методом лечения с точки зрения фармакоэкономики [25].

**Анализ «затраты-полезность»**

На следующем этапе фармакоэкономического исследования был выполнен анализ «затраты-полезность», результаты которого отображены в виде коэффициента CUR (cost-utility ratio), определяющего стоимость одного сохраненного года качественной жизни [24]. Значения коэффициентов «затраты-полезность» при применении лопатиниба в комбинации с капецитабином в сравнении с применением трастузумаба эмтанзина представлены в таблице 9 и на рисунке 5.



**Рисунок 5.** Значения коэффициентов «затраты-эффективность/полезность» для сравниваемых технологий здравоохранения, с использованием в качестве критерия полезности данных о добавленных годах качественной жизни из расчета на одного пациента.

**Таблица 9.** Коэффициенты «затраты-полезность» (горизонт исследования – три года)

Параметр	Лапатиниб+ капецитабин	Трастузумаб эмтанзин
Затраты, руб.	1 626 349	7 477 833
QALY	1,18	1,42
Значение коэффициента «затраты-полезность»	1 378 262	5 266 080

Из представленных результатов следует, что терапия лапатинибом в комплексе с капецитабином требует меньших затрат для достижения сохраненного года качественной жизни по сравнению с терапией трастузумабом эмтанзином.

Значение коэффициента «затраты-полезность» для терапии лапатиниб + капецитабин составляет 1 378 262 руб., а для трастузумаба эмтанзина – 5 266 080 руб. Несмотря на значения показателя QALY схемы лапатиниба в комбинации с капецитабином, меньшее значение CUR позволяет сделать вывод, что использование лапатиниба в комплексе с капецитабином является «затратно-полезным» методом лечения мРМЖ с HER-положительным статусом с точки зрения фармакоэкономики [22].

**Анализ «влияния на бюджет»**

Данный анализ позволяет рассчитать прогноз влияния на бюджет здравоохранения и определить экономический эффект, который может выражаться в виде экономии денежных средств либо увеличения затрат при переходе с терапии сравнения на альтернативную терапию [25,27].

Результаты анализа «влияния на бюджет» на полный курс лечения 100 пациентов с мРМЖ с HER2-положительным статусом отражены в таблице 10 (рисунок 6).

**Таблица 10.** Общие затраты на лечение одного пациента с HER2+ мРМЖ в течение года и трех лет

	Затраты	Общие затраты, руб.	Экономия при использовании Л+К вместо ТЭ, руб.	Экономия при использовании Л+К вместо ТЭ
1 год	Лапатиниб + капецитабин	115 317 721	398 527 137	78%
	Трастузумаб эмтанзин	513 844 858		
3 года	Лапатиниб + капецитабин	162 634 884	585 148 420	78%
	Трастузумаб эмтанзин	747 783 304		

Примечание: Л+К – лапатиниб + капецитабин, ТЭ – трастузумаб эмтанзин.

Результаты анализа «влияния на бюджет» продемонстрировали, что при конверсии с терапии трастузумабом эмтанзином на схему лапатиниб + капецитабин экономия бюджетных средств на одного пациента составит 3 985 271 руб. в течение одного года терапии и 5 851 484 руб. в течение трех лет, что позволяет снизить затраты на 78%.

При расчете стоимости терапии 100 пациентов в течение трех лет общая экономия составит 585 148 420 руб., что в рамках фиксированного бюджета позволяет дополнительно пролечить 360 пациентов.

**Анализ «минимизации затрат»**

*Вторая линия химиотерапии при мРМЖ с HER2+ статусом.*

В результате анализа «минимизации затрат» установлено, что по сравнению с применением трастузумаба эмтанзина использование комбинированной терапии лапатиниб + капецитабин сопровождается экономией бюджетных средств. Рассчитано, что терапия лапатиниб + капецитабин на каждые 36 пациентов из 100 позволяет сэкономить 143 469 769 руб. в течение года терапии и 210 653 431 руб. в течение трех лет, что соответствует снижению затрат на 78% (таблица 12) [35].

Число пациентов, применяющих вторую линию терапии при мРМЖ с HER2+ статусом, составляет 36% от общей популяции, что при пересчете на эпидемиологические показатели 2014 года эквивалентно 2 965 пациентам. Одновременное назначение данной группе пациентов комбинированной терапии лапатиниб+капецитабин позволит в течение трех лет достичь экономии бюджетных средств в размере 17 349 650 666 руб. по сравнению с монотерапией трастузумабом эмтанзином. Таким образом, в рамках фиксированного бюджета системы здравоохранения при переходе указанных пациентов с терапии трастузумабом эмтанзином на схему лапатиниб + капецитабин дополнительно возможно пролечить 10 668 пациентов.

*РМЖ с HER2+ статусом с невисцеральными метастазами.*

В настоящем фармакоэкономическом исследовании была выделена группа пациентов с невисцеральными метастазами, которая от общей популяции пациентов составляет 32,5% [35]. То есть на каждые 100 пациентов приходится 33 больных, у которых эффективность лечения сравниваемых терапий не отличается, соответственно, целесообразно использовать наименее затратную терапию. Таким образом, был проведен анализ «минимизации затрат», который показал, что на каждые 33 пациента из 100 с мРМЖ с HER2-положительным статусом при невисцеральных метастазах терапия лапатиниб + капецитабин приводит к экономии в размере 193 098 979 руб. за три года, что соответствует снижению затрат на 78% (таблица 11).

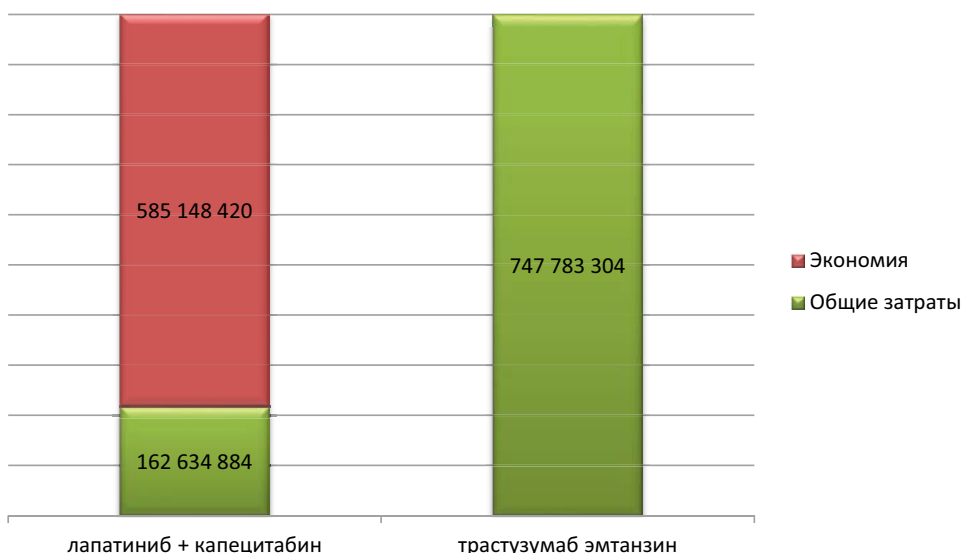


Рисунок 6. Общие затраты на лечение одного пациента мРМЖ с HER2+ статусом в течение трех лет

Таблица 11. Результаты анализа «минимизации затрат» для пациентов с мРМЖ с HER2+ статусом

Популяция	Кол-во пациентов из 100	Период времени	Л+К, руб.	ТЭ, руб.	Экономия при использовании Л+К вместо ТЭ, руб.
Вторая линия химиотерапии	36	1 год	41 514 380	184 984 149	143 469 769
		3 года	58 548 558	269 201 989	210 653 431
РМЖ с невисцеральными метастазами	33	1 год	38 054 848	169 568 803	131 513 955
		3 года	53 669 512	246 768 490	193 098 979

Примечание: Л+К – лапатиниб + капецитабин, ТЭ – трастузумаб эмтанзин.

**Анализ чувствительности**

Анализ чувствительности позволяет определить наиболее значимый показатель, изменение которого может существенно повлиять на конечный результат исследования. В данной работе изучалась вариабельность общих затрат и коэффициентов «затраты-эффективность» в зависимости от изменения цены на различные составляющие.

Был применен двухфакторный анализ чувствительности, заключающийся в одновременном изменении ключевого параметра стоимости комбинации лапатиниб + капецитабин и трастузумаб эмтанзина. Интервал колебаний цен был равен ± 10% [13]. В таблице 12 показано, как изменяются конечные результаты, если стоимость терапии лапатиниб + капецитабин и стоимость трастузумаб эмтанзина будет колебаться в пределах ±10%.

Таблица 12. Результаты анализа чувствительности при одновременном изменении стоимости основной фармакотерапии в сравниваемых группах

Кoeffициент	Терапия	-10%		+10%
CER	Лапатиниб + капецитабин	773 257	869 705	<b>935 462</b>
	Трастузумаб эмтанзин	<b>3 248 987</b>	3 461 960	3 960 414
CUR	Лапатиниб + капецитабин	1 225 416	1 378 262	<b>1 482 470</b>
	Трастузумаб эмтанзин	<b>4 942 121</b>	5 266 080	6 024 291

По итогам анализа чувствительности из таблицы 13 видно, что результаты фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность»/«затраты-полезность» устойчивы при одновременном

увеличении стоимости терапии лапатиниб + капецитабин и уменьшении стоимости трастузумаб эмтанзина на 10%, так как при изменении значений в этом диапазоне показатель CER/CUR для лечения схемой лапатиниб + капецитабин остается меньше по отношению к CER/CUR терапии трастузумабом эмтанзином.

**Результаты**

1. При проведении анализа эффективности/полезности лечения мРМЖ с HER2-положительным статусом определены значения конечных точек для периода без прогрессии и после прогрессии заболевания, которые представлены показателями LYG и QALY. Использование лапатиниба в комбинации с капецитабином позволило достичь 0,8 LYG в БП и 1,07 после ПП заболевания, что в сумме составило 1,87 LYG за три года, а при использовании трастузумаб эмтанзина в БП LYG составил 1,01, после ПП – 1,15 и в сумме итоговый показатель LYG достиг 2,16. Значения показателя QALY составили для терапии с применением комбинации лапатиниба и капецитабина для БП – 0,61, ПП – 0,57, что в сумме достигло 1,18 QALY и для терапии трастузумабом эмтанзином: БП – 0,81, ПП – 0,61, а итоговое значение QALY – 1,42
2. В результате анализа затрат получена совокупная стоимость лечения пациента в год с учетом перехода из состояния «без прогрессии» в состояние «после прогрессии» заболевания, которая составила 1 153 177 руб. для терапии лапатиниб + капецитабин и 5 138 449 руб. – трастузумаб эмтанзин (дисконтированный результат). Совокупные затраты за три года составили 1 626 349 руб. и 7 477 833 руб., соответственно.
3. В результате анализа «затраты-эффективность» коэффициенты «затраты-эффективность» для терапии лапатиниб + капецитабин и трастузумаб эмтанзин составили 869 705 руб. и 3 461 960 руб., соответственно.
4. В результате анализа «затраты-полезность» установлено, что коэффициенты «затраты-полезность» терапии лапатиниб + капецитабин составил 1 378 262 руб., а терапии трастузумабом эмтанзином – 5 266 080 руб.
5. Прогнозируемая экономия бюджетных средств в результате проведенного анализа «влияния на бюджет» на одного пациента составляет 3 985 271 руб. в год и 5 851 484 руб. за трехлетний период или 585 148 420 руб. на 100 пациентов за три года лечения. Полученные результаты продемонстрировали, что применение терапии лапатиниб+капецитабин приводит к снижению затрат на 78% в сравнении с терапией трастузумабом эмтанзином, а также позволяет дополнительно пролечить 360 пациентов при переводе 100 больных с терапии трастузумабом эмтанзином на терапию лапатиниб+капецитабин в рамках фиксированного бюджета.
6. Проведенный анализ чувствительности показал, что при одновременном изменении стоимости основной фармакотерапии в обеих группах (интервал [-10%;+10%]) показатель CER составит 935 462 руб. и

3 248 987 руб. при использовании схемы лапатиниб + капецитабин и терапии трастузумабом эмтанзином, соответственно. Показатель «затраты-полезность», при таких же условиях, составил 1 482 470 руб. и 4 942 121 руб. для лечения лапатинибом в комбинации с капецитабином и трастузумабом эмтанзином, соответственно. Таким образом, анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость результатов исследования.

7. Проведенный анализ «минимизации затрат» для пациентов, получавших вторую линию химиотерапии, продемонстрировал, что применение терапии лапатиниб + капецитабин у 36 пациентов из 100 по сравнению с лечением трастузумабом эмтанзином позволяет сэкономить денежные средства в размере 143 469 769 руб. за один год и 210 653 431 руб. за три года лечения, что соответствует снижению затрат на 78%.
8. Результат анализа «минимизации затрат», проведенного для группы пациентов с невисцеральными метастазами, показал, что использование схемы лапатиниб + капецитабин у 33 пациентов из 100 позволяет сэкономить бюджетные денежные средства в размере 131 513 955 руб. за один год и 193 098 979 руб. за три года лечения, что соответствует снижению затрат на 78%.

#### Выводы

При проведении фармакоэкономического анализа лечения РЖМ с HER2-положительным статусом производилось сравнение схем лечения лапатиниб+капецитабин и трастузумаб эмтанзин.

На основании полученных результатов, проведенного фармакоэкономического анализа, сделаны выводы о том, что применение лапатиниба в комбинации с капецитабином по сравнению с трастузумабом эмтанзином при лечении РМЖ с HER2+ статусом во второй линии терапии, а также у женщин с невисцеральными метастазами имеет клинико-экономическое преимущество за счет меньшей стоимости годового лечения и экономии денежных средств, на которые возможно пролечить дополнительных пациентов. Также терапия лапатиниб + капецитабин является предпочтительной с точки зрения фармакоэкономики.

#### Список литературы

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Тайверб® (лапатиниб).
2. Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению больных раком молочной железы/ Болотина Л.В. [и др.]// Общероссийский Союз Общественных Объединений Ассоциации Онкологов России – 2014.
3. Куликов А.Ю., Комаров И.А. Фармакоэкономический анализ лекарственного средства Кадсила (трастузумаб эмтанзин) в лечении рака молочной железы у больных с HER2+ формой заболевания// Фармакоэкономика: теория и практика. – 2015. – Т.2, №3. – С. 24-27.
4. Минимальные клинические рекомендации европейского общества медицинской онкологии (ESMO), М.: 2010. – С.9-27.
5. Постановления Правительства РФ от 28 августа 2014 года N871 «Об утверждении правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
6. Практические рекомендации RUSSCO по лекарственному лечению больных раком молочной железы, 2014. – С. 93-114.
7. Приказ Минздрава России от 07.11.2012 №612н «Об утверждении стандарта оказания специализированной помощи при первично-генерализованных и рецидивных формах злокачественных новообразованиях молочной железы IV стадии – первично; I-IV стадии прогрессирование (системное лекарственное, в том числе химиотерапевтическое, лечение)».
8. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 №692н «Об утверждении стандарта оказания специализированной медицинской помощи больным с иммунной тромбоцитопенией».
9. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 28.02.2015 №169 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным желездефицитной анемией».
10. Серпик В.Г., Куликов А.Ю., Ягудина Р.И. Фармакоэкономическое исследование первичной профилактики фебрильной нейтропении у пациентов с онкологическими заболеваниями/ Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. -№4. Т.4 – 2011. С. 22.

11. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. - 236 с.
12. Судаков К.В. Нормальная физиология. М.: Медицинское информационное агентство. – 2006. – 919 с.
13. Тарифное соглашение на медицинские услуги, оказываемые по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов от 25.12.2014.
14. Трифонов Е.В. Психофизиология человека. Русско-англо-русская энциклопедия. – 2015. – 18-е изд.
15. Хабриев Р. У., Куликов А. Ю., Аринина Е. Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: Медицина. – 2011. – 128 с.
16. Электронный ресурс: <http://grls.rosminzdrav.ru>
17. Электронный ресурс: <http://zakupki.gov.ru>.
18. Электронный ресурс: <http://www.nccn.org>.
19. Электронный ресурс: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer> (World Health Organization, дата обращения: 02.11.2015 г.)
20. Эпидемиологическая программа скрининга HER2-статуса у больных раком молочной железы: результаты 2013 года/Г.А.Франк [и др.]// Современная онкология. – 2014. – №2. – С. 3-11.
21. Эпидемиологическая программа скрининга HER2-статуса у пациенток с РМЖ в 2014 году /Г.А.Франк [и др.]// Современная онкология. – 2015. – №3. – С. 53-60.
22. Ягудина Р.И., Аринина Е.Е., Бабий В.В. Анализ факторов, влияющих на процесс принятия решения в области организации лекарственного обеспечения: теория принятия решений // Современная организация лекарственного обеспечения. - 2015. - №2 - С.19-23.
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. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Фармакоэкономика в онкологии. М.: ЗАО «Шико». - 2011. - 568 с.
25. Ягудина Р. И., Серпик В. Г. О возможностях совмещения анализа «влияния на бюджет» и анализа «затраты-эффективность» - создание «3D» фармакоэкономической модели// Фармакоэкономика: теория практика. - 2014. - Т.2.№3. - С. 4-8.
26. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Сороковиков И.В. Методологические основы анализа «затраты-эффективность»// Фармакоэкономика: теория и практика. – 2014. –Т.2,№2. – С.23-26.
27. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Угрехелидзе Д.Т. Методологические основы «влияния на бюджет» // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2015. - Т.3, №4. - С.5-8.
28. Bos J.M., Maarten J. Postma, Lieven Annemans. Discounting Health Effects in Pharmacoeconomics, Wolters Kluwer Health/ Adis, vol. 23(7), p. 639-649.
29. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. (1997) The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clinical Epidemiology. 50(6): 683-691.
30. Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012, Sullivan SD et al., 2014.
31. Cardoso F., Costa A., Norton L. et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Elsevier. The Breast 23 (2014). P. 489-502.
32. Lloyd A, Nafees B, Narewska J et al. ( 2006). Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer . 95; 683 – 90.
33. NICE guidance on trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. Lancet Oncol 2015. Published online December 16, 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00587-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00587-2).
34. Pivrot X. (2012) CEREBEL (EGF111438): An open label randomized phase III study comparing the incidence of CNS metastases in patients (pts) with HER2+ Metastatic Breast Cancer (MBC), treated with Lapatinib plus Capecitabine (LC) versus Trastuzumab plus Capecitabine (TC). ESMO 2012 Congress session.
35. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2012;367:1783-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1209124.