Фармакоэкономика
теория и практика

www.pharmacoeconom.com

www.pharmacoeconom.com

№1 Том2 2014

- ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА КРИЗОТИНИБ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ХИМИОТЕРАПИИ ALK-ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО
- PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF CRIZOTINIB USE IN FIRST-LINE CHEMOTHERAPY FOR ALK-POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА КРИЗОТИНИБ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ХИМИОТЕРАПИИ ALK-ПОЛОЖИТЕЛЬНОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Куликов А.Ю., Зинчук И.Ю.**, Павлов П.В.***

** Лаборатория фармакоэкономических исследований Первого МГМУ им. И.М. Сеченова*
***ООО «Пфайзер»*

DOI: https://doi.org/10.30809/phe.1.2014.46

Резюме: *В ходе фармакоэкономического анализа применения лекарственного средства Кризотиниб в качестве первой линии химиотерапии ALK-положительного НМРЛ, на основании результатов Марковского моделирования, было установлено, что данная схема химиотерапии позволит значительно увеличить время до прогрессирования и общую выживаемость больных, при этом ежегодная выживаемость составит 73%, 43% и 21% пациентов после первого, второго и третьего года лечения соответственно. Несмотря на высокую стоимость данной схемы лечения, достигающей 5.262.681 руб. при десятилетнем горизонте исследования, схема лечения, включающая лекарственное средство Кризотиниб будет характеризоваться наименьшими значениями коэффициентов «затраты - эффективность», демонстрирующих издержки, которые несет система здравоохранения за сохранение жизни пациента. Таким образом, применение ЛС Кризотиниб в качестве первой линии химиотерапии пациентов с ALK-положительным НМРЛ является наиболее предпочтительной схемой лечения с фармакоэкономической точки зрения.*

Ключевые слова: *Фармакоэкономика, рак легкого, ALK-мутация, первая линия химиотерапии, кризотиниб, гемцитабин, пеметрексед, бевацизумаб, модель Маркова, выживаемость, прямые затраты, анализ «затраты-эффективность».*

Введение

Ежегодно рак легкого является причиной смерти более 1,3 миллиона человек во всем мире, при этом подавляющее большинство (более 80%) случаев заболевания по гистологическому типу принадлежит к немелкоклеточному раку легких (НМРЛ) [1]. Согласно статистике, в 2011 году число заболевших раком легкого в России составило 51.013 человек [5], из них более чем у 70% диагностирована III или IV стадия заболевания, а показатели однолетней выживаемости составили лишь около 20% пациентов [6]. Несмотря на то, что только 3-5% случаев НМРЛ являются ALK-положительными, активация киназы анапластической лимфомы (ALK) для этой группы пациентов играет ключевую роль в онкогенезе и развитии опухоли [2-4]. Многочисленные исследования не только подтвердили ведущую роль данной мутации в онкогенезе аденокарциномы легких, но и предположили возможность блокирования химерного протеина EML4-ALK с помощью ингибиторов тирозинкиназ.

На данный момент, единственным зарегистрированным препаратом, ингибирующим ALK, является лекарственное средство Кризотиниб (Ксалкори ®). За счет подавления ALK-гибридного белка оно блокирует передачу сигналов в ядро клеток, что приводит к остановке роста опухоли или ее уменьшению. Кризотиниб показал высокую эффективность при благоприятном профиле безопасности у пациентов с ALK-положительным НМРЛ как в первую, так и при последующих линиях химиотерапии. Согласно клиническим исследованиям контроля опухолевого роста достигают более 85% больных, при этом средняя выживаемости без прогрессирования составляет 8,3 мес., а в случае, когда ЛС Кризотиниб назначается в первой линии химиотерапии - до 18,3 мес. В целом же, в популяции больных ALK-положительным НМРЛ, на фоне химиотерапии ЛС Кризотиниб, медиана общей выживаемости составляет более 20 мес. [7-9].

Исходя из изложенного выше, представляется необходимым оценить возможность включения в схемы лечения ALK- положительного НМРК ЛС Кризотиниб, сравнить его с применяемыми схемами лечения НМРЛ методом анализа «затраты - эффективность» и выявить наиболее предпочтительную альтернативу с экономической точки зрения.

Материалы и методы

В ходе данного фармакоэкономического исследования было проведено сравнение ЛС Кризотиниб, применяемого в первой линии химиотерапии ALK- положительного НМРЛ методом «затраты - эффективность», с тремя альтернативными схемами лечения: Цисплатин + Гемцитабин; Цисплатин + Пеметрексед; Цисплатин + Пеметрексед + Бевацизумаб (Таблица 1):

Первая линия	Вторая линия	Третья линия
Цисплатин + Гемцитабин (6 циклов)	Пеметрексед (6 циклов)	Доцетаксел (6 циклов)
Цисплатин + Пеметрексед (6 циклов)	Доцетаксел (6 циклов)	Эрлотиниб (до прогрессии)
Цисплатин + Пеметрексед + Бевацизумаб (6 циклов и Бевацизумаб - до прогрессии)	Доцетаксел (6 циклов)	Эрлотиниб (до прогрессии)
Кризотиниб (до прогрессии)	Пеметрексед (6 циклов)	Доцетаксел (6 циклов)

Учитывая, что НМРЛ имеет хронический характер, в рамках данного исследования целесообразно применить метод Марковского моделирования, позволившего оценить распределение больных в зависимости от срока болезни и применяемых схем лечения. Разработанная модель Маркова включала 5 состояний с длительностью Марковского цикла равному одному месяцу и горизонтом исследования - 10 лет (рисунок 1):

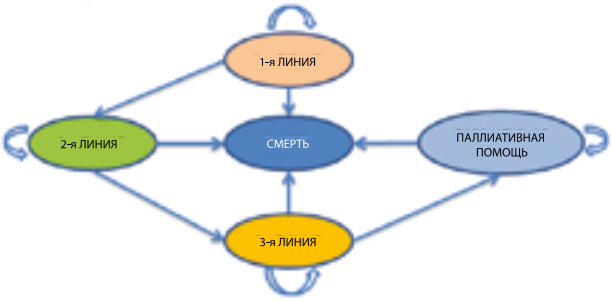


Рисунок 1. Модель Маркова лечения ALK-положительного НМРЛ

Основой для построения данной модели послужили данные многоцентрового открытого несравнительного исследование I фазы, включающее 149 пациентов с НМРЛ (PROFILE 1001). В исследования включались пациенты с ALK-мутацией, как правило, не курившие или мало курившие, со средним возрастом около 50 лет. Более чем в 95% случаев гистологическим типом опухоли была аденокарцинома. В данном исследовании оценивались первичные (частота объективного ответа, безопасность, время до развития ответа, контроль опухолевого роста, длительность ответа) и вторичные (выживаемость без прогрессирования, медиана ВБП, медиана общей выживаемости) точки эффективности. Результаты исследования продемонстрировали, что объективного ответа на химиотерапию ЛС Кризотиниб достигают более 61% пациентов, при этом контроль опухолевого роста отмечается более чем у 85% пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,7 мес., а у небольшой когорты больных (23 человека), получавших ЛС Кризотиниб в первой линии химиотерапии, достигнута выживаемость без прогрессирования, составившая 18,3 мес. [9]

Источником данных для схемы лечения, включающих в качестве первой

Куликов А. Ю. - тел.: (926) 800-10-56, e-mail: 7677041@mail.com

линии химиотерапии комбинацию ЛС Цисплатин с ЛС Гемцитабин или Пеметрексед служило двойное слепое, рандомизированное перекрестное исследование III фазы, включающее 1725 пациентов с НМРЛ. В ходе данного исследования, у больных с аденокарциомой, было продемонстрировано клиническое преимущество схемы химиотерапии, включающей комбинацию ЛС Цисплатин и Пеметрексед, позволившей достичь общей выживаемости (ОВ) 12,6 мес., в то время как ОВ у пациентов, получавших ЛС Цисплатин и Гемцитабин составила лишь 10,9 мес.[10].

Эффективность применения ЛС Бевацизумаб в комбинации с платиновым дуплетом в первой линии химиотерапии НМРЛ, была изучена в ходе перекрестного клинического исследования, включающего 878 пациентов, в сравнении с химиотерапией ЛС Паклитаксел. В ходе данного исследования установлено, что применение ЛС Бевацизумаб в комбинации с платиновым дуплетом позволило увеличить медиану ОВ с 10,3 до 12,3 мес. [11]

Структура прямых затрат, оцениваемых в рамках данного фармакоэкономического исследования включала: диагностику НМРЛ; три линии химиотерапии (Таблица 1); компенсацию побочных эффектов, вызванных проводимым лечением (Таблица 4); паллиативную помощь; стационарное лечение; затраты, связанные с прогрессированием заболевания и смертью пациентов. Источниками данных для анализа затрат служили: стандарт оказания медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием легкого и бронхов №742 от 1 декабря 2005 года; клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO); методические рекомендации по оказанию паллиативной помощи онкологическим больным; прейскурант цен ФБГУ НИИ онкологии им. Петрова; результатов торгов по закупкам ЛС за первые 3-и квартала 2013 года (БД «Курсор», срез – вся Россия).

В качестве критерия эффективности лечения ALK-положительного НМРЛ использовалась, полученная в результате Марковского моделирования, ежегодная выживаемость пациентов на протяжении каждого из первых трех лет лечения. Результаты исследования представлены в виде значений коэффициентов «затраты - эффективность», рассчитанные отдельно для каждой из оцениваемых схем химиотерапии по формуле:

$$CER = Cost / Ef,$$ где:

CER — соотношение «затраты/эффективность» (выявляет затраты, необходимые на сохранение жизни пациента);

Cost — сумма прямых затрат на диагностику и лечение НМРК;

Ef — эффективность лечения (ежегодная выживаемость пациентов).

Данный фармакоэкономический анализ позволяет определить, насколько затраты на ту или иную схему лечения соответствуют ее эффективности, а также выбрать наиболее предпочтительную альтернативу, при использовании которой, соотношение затраты/эффективность (CER) будет минимальным. Так, в рамках данного исследования считали наиболее предпочтительной ту схему химиотерапии, которая потребует наименьших затрат на сохранение жизни пациента в течение первых трех лет лечения. Также, в ходе данного фармакоэкономического исследования, при расчете затрат и оценке эффективности лечения учитывалась ежегодная пятипроцентная ставка дисконтирования.

Результаты Марковского моделирования

В результате построения модели Маркова, нами были определены доли пациентов, находящиеся в одном из пяти Марковских состояний (Рисунок 2) для каждого месяца, на протяжении 10-летнего горизонта исследования. Было установлено, что применение ЛС Кризотиниб в качестве первой линии химиотерапии позволит максимально снизить смертность пациентов, а также максимально увеличить время до прогрессирования заболевания. Так, среднее время жизни пациента для схемы лечения, включающей ЛС Кризотиниб, составило 23.69 месяца или 1.97 года, в то время как применение альтернативных схем химиотерапии будет характеризоваться 0.97 / 1.19 / 1.25 годами жизни для схем химиотерапии: Цисплатин + Гемцитабин; Цисплатин + Пеметрексед; Цисплатин + Пеметрексед + Бевацизумаб соответственно. При этом ежегодная выживаемость пациентов, получающих ЛС Кризотиниб в качестве первой линии химиотерапии, составит 73%, 43% и 21% пациентов после первого, второго и третьего года лечения соответственно, в то время как выживаемость пациентов, получавших комбинацию ЛС Цисплатин и Гемцитабин составит 41%, 14% и 3% соответственно; Цисплатин + Пеметрексед – 54%, 17% и 4% соответственно; Цисплатин + Пеметрексед + Бевацизумаб – 56%, 20% и 5% пациентов соответственно. Визуально, полученные в результате Марковского моделирования данные о выживаемости и распределении пациентов между линиями химиотерапии в течение 10-летнего горизонта исследования продемонстрировано на рисунке 2:

Результаты анализа затрат

На следующем этапе исследования была проведена оценка прямых затрат на лечение ALK-положительного НМРЛ, первым этапом которой являлся анализ стоимости химиотерапии, основывавшийся на: результатах Марковского моделирования; режимах дозирования ЛС, указанных в инструкциях по медицинскому применению; стоимости ЛС, определенной на основании результатов торгов за первые 3-и квартала 2013 года (БД «Курсор», срез – вся Россия), представленных в таблице 3:

Таблица 3. Курсовая стоимость химиотерапии НМРЛ (21 день)

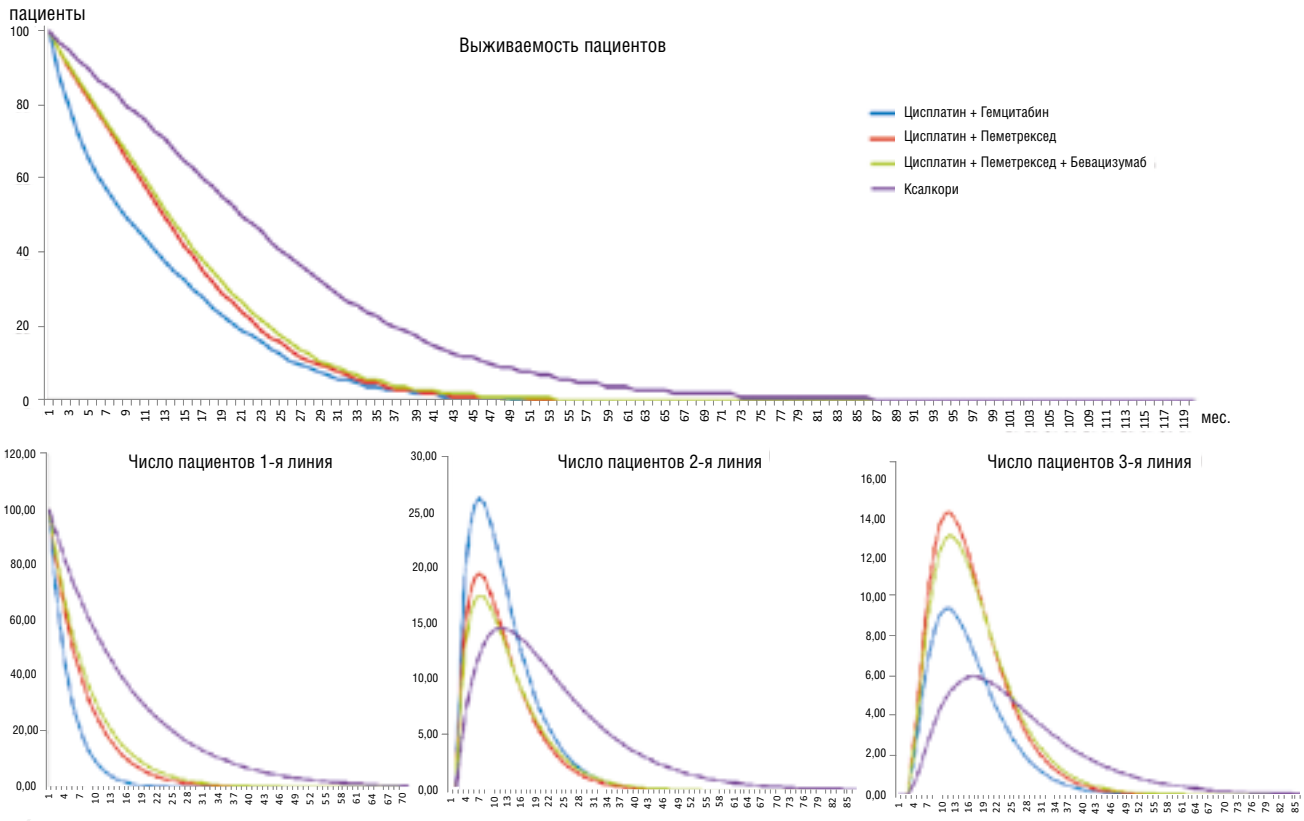


Рисунок 2. *Выживаемость и распределение больных ALK- положительным НМРЛ*

МНН	Ассортиментная позиция	Цена упаковки	Режим дозирования	Курсовая стоимость (21 день)
Цисплатин	Концентрат для приг. р-ра 0,5 мг/мл 50 мл	346 руб.	80 мг / м2 один раз в 21 день	2.349 руб.
	Концентрат для приг. р-ра 0,5 мг/мл 100 мл	995 руб.		
Гемцитабин	Лиофилизат для приг. р-ра 1400 мг	5.378 руб.	1250 мг / м2 в 1 и 8 день каждого 21-деневного цикла	23.112 руб.
Пеметрексед	Лиофилизат для приг. р-ра 500 мг	71.947 руб.	500 мг / м2, один раз в 21 день	145.764 руб.
Бевацизумаб	Концентрат для приг. р-ра 100 мг	19.408 руб.	15 мг/кг, один раз в 21 день	197.479 руб.
	Концентрат для приг. р-ра 400 мг	69.063 руб.		
Кризотиниб	Капсулы 250 мг №60	240.000 руб.	250 мг два раза в день	168.000 руб.
Доцетаксел	Концентрат для приг. р-ра 80 мг	15.000 руб.	75 мг/м2, один раз в 21 день	32.046 руб.
Эрлотиниб	Таблетки 150 мг № 30	93.145 руб.	150 мг один раз в день	65.202 руб.

Далее, на основании данных о курсовой стоимости химиотерапии, представленных в таблице 3, была рассчитана ежемесячная стоимость лечения НМРЛ, составившая 240.000 руб., 36.373 руб., 211.590 руб. и 493.703 руб. для первой линии химиотерапии, включающей ЛС Кризотиниб, Цисплатин + Гемцитабин, Цисплатин + Пеметрексед и Цисплатин + Пеметрексед + Бевацизумаб соответственно. Ежемесячная стоимость лечения ЛС, применяемых во второй и третьей линиях химиотерапии составила 208.234 руб., 45.780 руб. и 93.145 руб. для ЛС Пеметрексед, Доцетаксел и Эрлотиниб соответственно. Необходимо отметить, что стоимость химиотерапии включала только шесть последовательных циклов, длительностью 21 день, в то время как ЛС Кризотиниб, Бевацизумаб и Эрлотиниб применялись непрерывно до прогрессирования заболевания.

На следующем этапе исследования была оценена стоимость компенсации побочных эффектов 3 и 4 степени тяжести, развивающихся на фоне проводимой химиотерапии. Перечень и частота развития оцениваемых побочных эффектов была определена на основании клинических исследований и продемонстрирована в таблице 4:

Таблица 4. Частота встречаемости побочных эффектов

Побочный эффект	Кризотиниб [12]	Бевацизумаб + Плат Дуплет [11]	Пеметрексед + Платина [13]	Гемцитабин + Платина [10]	Пеметрексед [14]	Доцетаксел [14]	Эрлотиниб [15]
Анемия	0%	0%	7,70%	9,90%	5,10%	4,20%	0%
Анорексия	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Астения	0%	0%	0%	0%	3,00%	1,40%	0%
Диарея	0,40%	0%	0%	0%	0%	1,40%	6,00%
Одышка	4,70%	0%	0%	0%	1,00%	5,60%	0%
Усталость	2,00%	0%	7,70%	4,90%	2,00%	6,90%	19,00%
Фебрильная нейтропения	0%	4,00%	5,10%	3,70%	2,00%	19,40%	0%
Выпадение волос	0%	0%	0%	21,40%	0%	0%	0%
Инфекции	0%	0%	2,60%	0%	1,00%	1,40%	2,00%
Нейтропения	3,10%	25,50%	25,60%	26,70%	2,00%	16,70%	0%
Тошнота + рвота	1,00%	0%	0%	6,10%	0%	1,40%	3,00%
Сыпь	0%	2,30%	0%	0%	0%	0%	9,00%
Стоимость	2.577 руб.	23.400 руб.	29.222 руб.	30.452 руб.	6.397 руб.	31.479 руб.	785 руб.

Сумма затрат на компенсацию побочных эффектов была определена в соответствии со стандартом оказания медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием легкого и бронхов, а также клиническими рекомендациями ESMO. При этом учитывали, что развитие каждого побочного эффекта 3 и 4 степени тяжести будет сопровождаться визитом к врачу и назначением соответствующего лечения, также включим суточную госпитализацию пациента, а при развитии таких побочных эффектов, как нейтропения и фебрильная нейтропения - семь дней стационарного лечения. В конечном итоге, как видно из данных, представленных в таблице 4, наименьшей стоимостью компенсации побочных эффектов характеризуется химиотерапия пероральными ЛС Эрлотиниб и Кризотиниб, стоимость купирования которых потребует 785 руб. и 2.577 руб. соответственно.

Другим этапом анализа прямых затрат на лечение пациентов, страдающих НМРЛ, являлась оценка стоимости диагностики и стационарного лечения больных, начавших получать первую линию химиотерапии. Объем и перечень оцениваемых процедур представлен стандартом оказания медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием легкого и бронхов №742 от 1 декабря 2005 года, расчеты проводились в соответствии с прейскурантом цен ФБГУ НИИ онкологии им. Петрова. Полученные таким образом издержки составили 27.815 руб. за диагностические процедуры и 275.243 руб. – за 65 дней стационарного лечения для каждого больного НМРЛ. Также в структуру используемого стандарта оказания медицинской помощи входит перечень лечебных процедур и лекарственных средств, используемых в условиях стационарного лечения на фоне прогрессирования НМРЛ. В данном случае, стоимость прогрессирования НМРЛ составила 319.326 руб. за 60 дней лечения.

Далее, в соответствии с разработанной моделью Маркова, после прогрессирования на третьей линии химиотерапии, предусматривалось назначение паллиативного лечения, включающего проведение обезболивающей и адъювантной терапии, а также госпитализацию больного, длительностью до семи дней. Полученная таким образом сумма затрат составила 28.373 руб. из расчета на каждого пациента, нуждающегося в паллиативном лечении. Аналогичным образом были учтены затраты, связанные со смертностью пациентов, представляющие собой оказание паллиативной помощи пациентам, умершим на одной из трех линий химиотерапии до прогрессирования НМРЛ.

В конечном итоге, на основании представленных выше данных была оценена сумма прямых затрат на лечение ALK-положительного НМРЛ с учетом 10-летнего горизонта исследования и ежегодной пятипроцентной ставки дисконтирования. Полученные таким образом суммы затрат в зависимости от изучаемых схем химиотерапии представлены в таблице 5:

Таблица 5. Результаты анализа суммы затрат на лечение НМРЛ при 10 летнем горизонте исследования

Структура затрат	Цисплатин + Гемцитабин	Цисплатин + Пеметрексед	Цисплатин + Пеметрексед + Бевацизумаб	Кризотиниб
Диагностика	27.815 руб.	27.815 руб.	27.815 руб.	27.815 руб.
1 линия	231.002 руб.	857.857 руб.	3.393.825 руб.	3.827.040 руб.
2 линия	413.625 руб.	206.973 руб.	203.152 руб.	472.983 руб.
3 линия	119.392 руб.	223.261 руб.	217.142 руб.	126.256 руб.
Стационарное лечение	243.851 руб.	256.389 руб.	258.591 руб.	266.724 руб.
Прогрессирование	358.369 руб.	471.690 руб.	460.304 руб.	434.866 руб.
Паллиативная помощь	78.652 руб.	70.918 руб.	69.009 руб.	84.839 руб.
Смерть	25.321 руб.	26.158 руб.	26.315 руб.	22.159 руб.
Сумма	1.498.027 руб.	2.141.060 руб.	4.656.152 руб.	5.262.681 руб.

Визуально, структура и динамика затрат на лечение ALK-положительного НМРЛ в зависимости от схемы химиотерапии представлены на рисунке 3:

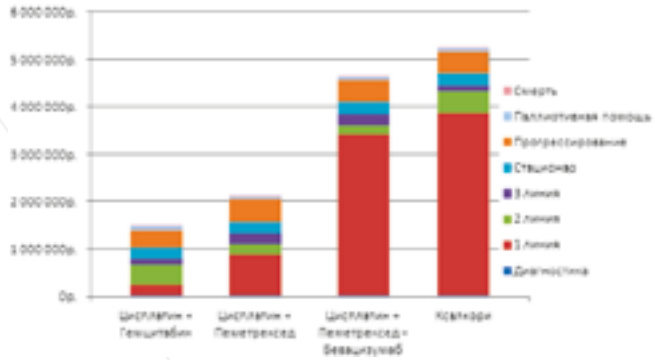
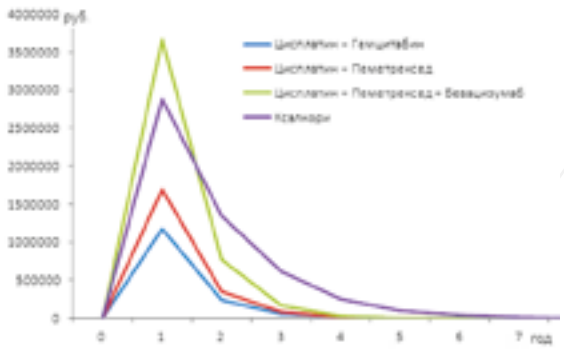


Рисунок 3.



Структура и динамика затрат на лечение ALK-положительного НМРЛ

Как видно из данных, представленных в таблице 5, наименьшей стоимостью лечения больного НМРЛ, составившей 1.498.027 руб., из расчета на одного пациента, обладает схема лечения, включающая химиотерапию ЛС Цисплаин и Гемцитабин. Напротив, наибольшей суммой затрат будут характеризоваться схемы лечения, включающая ЛС Кризотиниб – 5.262.681 руб. и ЛС Бевацизумаб в комбинации с платиновым дуплетом – 4.656.152 руб.. Необходимо отметить, что в данном случае, меньшая стоимость схемы лечения, включающей ЛС Бевацизумаб обусловлена ранней прогрессией и большей смертностью пациентов.

Результаты фармакоэкономического анализа «затраты - эффективность»

На заключительном этапе исследования был проведен фармакоэкономический анализ «затраты - эффективность», позволивший оценить стоимость сохраненной жизни пациента при однолетнем, двулетнем и трехлетнем горизонте исследования. Для этого проводили расчет и сравнение коэффициентов «затраты – эффективность» (CER), рассчитанных как отношение суммы затрат к доле выживших пациентов на каждой из изучаемых схем химиотерапии (Таблица 6):

Таблица 6. Результаты анализа затрат и эффективности лечения НМРЛ

ЛС	Выживаемость			Сумма затрат (руб.)		
	Первый год	Второй год	Третий год	Первый год	Второй год	Третий год
Цисплатин + Гемцитабин	41%	14%	3%	1.173.747	1.407.170	1.459.252
Цисплатин + Пеметрексед	54%	17%	4%	1.682.436	2.020.873	2.099.417
Цисплатин + Пеметрексед + Бевацизумаб	56%	20%	5%	3.663.979	4.425.856	4.593.272
Кризотиниб	73%	43%	21%	2.878.955	4.212.781	4.817.685

Как видно из данных, представленных на рисунке 4, наименьшими значениями коэффициента «затраты - эффективность» при однолетнем горизонте исследования обладает схема лечения, включающая комбинацию ЛС Цисплатин и Гемцитабин, требуя 2.862.799 руб. за каждую сохраненную жизнь пациента:

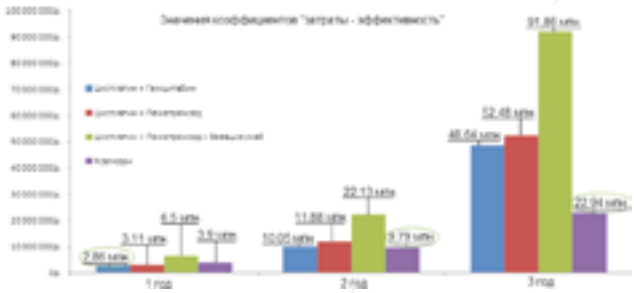


Рисунок 4. Стоимость сохраненной жизни пациента

В тоже время, при увеличении горизонта исследования, за счет большей выживаемости больных НМРЛ, наименьшей стоимостью сохраненной жизнью пациента будет характеризоваться схема лечения, включающая химиотерапию ЛС Кризотиниб, демонстрирующая значения коэффициентов «затраты - эффективность», равные 9.797.165 руб. и 22.941.355 руб. при 2-м и 3-м году лечения соответственно (Рисунок 4).

Таким образом, с учетом наименьших значений коэффициентов «затраты - эффективность» и наилучших показателей эффективности, данная схема лечения может быть признана доминантной и должна быть рекомендована для включения в схемы лечения ALK-положительного НМРЛ.

Заключение

Во всем мире, наибольшие надежды в повышении эффективности лечения онкологических заболеваний в первую очередь возлагаются на внедрение в схемы лечения препаратов таргетной терапии, обладающих целенаправленным действием на определенные мишени. Понимание того факта, где именно произошла генетическая перестройка, позволяет блокировать работу тирозинкиназы, тем самым добиться наилучших успехов в лечении конкретного типа онкологического заболевания. Так, понимание той роли, которую играет ген HER2 в развитии рака груди, привело к разработке таргетного препарата (Трастузумаб), блокирующего HER2 тирозинкиназу и позволившего в свою очередь, значительно повысить эффективность лечения в сравнении с традиционными схемами химиотерапии. Аналогичным образом, обнаруженное в недавнее время повреждение гена ALK было идентифицировано как новая терапевтическая «мишень» в лечении НМРЛ. Целью данного исследования было сравнение ЛС Кризотиниб - единственного таргетного лекарственного средства, применяемого в лечении ALK-положительного НМРЛ, с традиционными схемами химиотерапии и выявление наиболее предпочтительной альтернативы с точки зрения фармакоэкономического анализа.

Полученные нами результаты продемонстрировали, что несмотря на высокую стоимость схемы лечения, включающей ЛС Кризотиниб, достигающей 5.262.681 руб. при десятилетнем горизонте исследования, данная альтернатива будет характеризоваться наименьшими значениями коэффициентов «затраты - эффективность», отражающими затраты, которые несет национальная система здравоохранения на сохранение жизни пациента. Данное преимущество будет достигаться за счет высокой выживаемости больных, составившей, по результатам проведенного нами Марковского моделирования, до 73%, 43% и 21% пациентов после первого, второго и третьего года лечения соответственно. Таким образом, применение ЛС Кризотиниб в качестве первой линии химиотерапии пациентов с ALK-положительным НМРЛ в условиях системы здравоохранения Российской Федерации является наиболее предпочтительной схемой лечения с фармакоэкономической точки зрения.

Список литературы

1. Alatar M.L., Gold K.A., Kim E.S. Evolving treatment paradigms in Non'Small Cell Lung Cancer // Clinical. Oncology. – 2009. – Vol.12, 12. – P.29-43.
2. Horn L., Pao W. EML4'ALK: Honing in on a new target in non'small cell lung cancer // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol.27. – P.4232'4235.
3. Shaw A.T., Yeap R.Y., Mino-Kenudson M. et al. Clinical features and outcome of patients with non'small cell lung cancer who harbor EML4'AKT // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol.27. – P.4247'4253.
4. Zhang X., Zhang S., Yang X. et al. Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression // Molecular Cancer. – 2010. – Vol.9. – P.188'199
5. «Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году» под редакцией В.И. Чиссова, В.В. Старинского,Г.В. Петровой. Москва 2012 [«Sostoyanie onkologicheskoj pomoshhi naseleniyu Rossii v 2011 godu» pod redakciej V.I. Chissova, V.V. Starinskogo,G.V. Petrovoj. Moskva 2012].
6. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России. Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, том 22, No3 (85), прил.1.Июль-сентябрь 2011 г. [Davy`dov M.I., Aksel` E.M. Statistika zlokachestvenny`x novoobrazovanij v Rossii. Vestnik RONCz im. N.N.Bloxina RAMN, tom 22, No3 (85), pril.1.Iyul`-sentyabr` 2011 g.].
7. Chiarle R, Voena C, Ambrogio C, et al. The Anaplastic Lymphoma Kinase in the Pathogenesis of Cancer. Nat Rev Cancer. 2008;8(1):11-23.
8. Zou HY, Li Q, Lee JH, et al. An Orally Available Small-Molecule Inhibitor of c-MET, PF-2341066, Exhibits Cytoreductive Antitumor Efficacy through Antiproliferative and Antiangiogenic Mechanisms. Cancer Res. 2007;67:4408-4417.
9. Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. Lancet Oncol 2012; 13: 1011-9.
10. Scagliotti GV, Parikh P, von PJ et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 3543-51.
11. Sandler A, Gray R, Perry MC et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2006; 355: 2542-50.
12. Pfizer. Summary of clinical safety data: Crizotinib. 2010. 26-4-2011. Ref Type: Unpublished Work.
12. Scagliotti GV, Kortsik C, Dark GG et al. Pemetrexed combined with oxaliplatin or carboplatin as first-line treatment in advanced non-small cell lung cancer: a

multicenter, randomized, phase II trial. Clin Cancer Res 2005; 11: 690-6.
13. Pfizer. Summary of clinical data: Profile 1007.
14. Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005; 353: 123-32.

www.pharmacoeconom.com