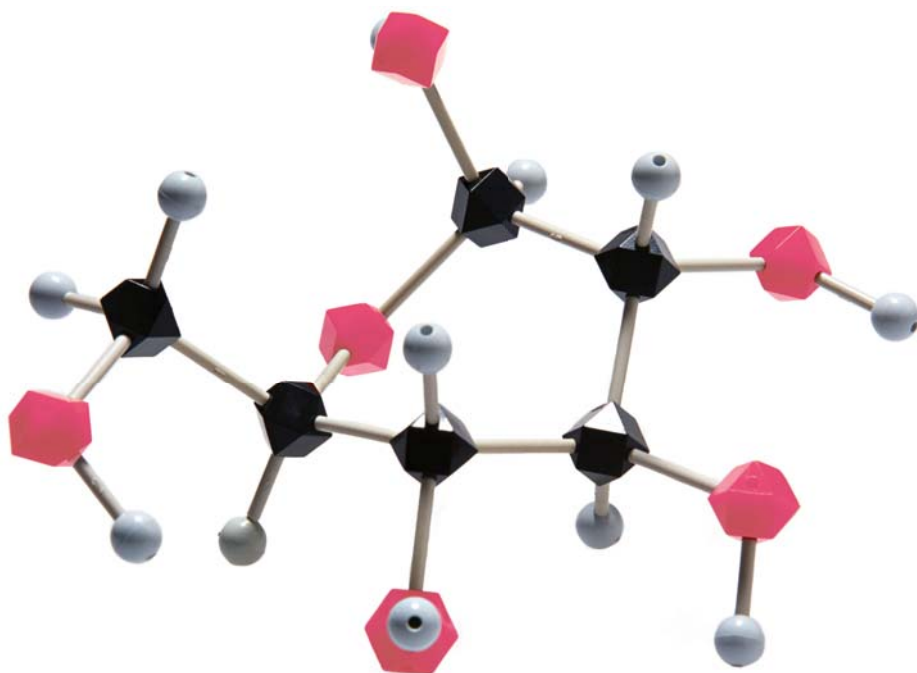


# **ВОЗМЕЩАЕМЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА**



Р. И. Ягудина, А. Ю. Куликов, Т. Нгуен<sup>1</sup>

## **РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С HER2-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РАННЕЙ СТАДИИ ОДНОГОДИЧНОЙ ТЕРАПИЕЙ ТРАСТУЗУМАБОМ СО СТАНДАРТНОЙ ХИМИОТЕРАПИЕЙ**

Рак молочной железы (PMЖ) сегодня занимает первое место среди всех онкологических заболеваний у женщин и является одной из главных причин женской смертности во всем мире. Из общего числа пациенток, страдающих раком молочной железы, HER2-гиперэкспрессия встречается примерно в 20–30% случаев. При HER2-гиперэкспрессии на поверхности опухолевых клеток обнаружено повышенное количество HER2 белка, который активирует рост и размножение этих клеток. Эта форма PMЖ характеризуется быстрым ростом и метастазированием опухоли и, более того, связана с неблагоприятным прогнозом PMЖ, в т. ч. ухудшением безрецидивной и общей выживаемости. Одним из перспективных препаратов, назначаемых для лечения пациентов HER2+ PMЖ является трастузумаб, относящийся к гуманизированным моноклональным антителам. Препарат связывает и блокирует HER2-рецепторы опухолевых клеток и активирует собственную иммунную систему пациента. Клиническая эффективность и безопасность назначения трастузумаба в сочетании со стандарт-

ной химиотерапией в лечении HER2+ PMЖ ранней так и поздней стадии было доказано в большом количестве исследований.

### **МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Учитывая, что PMЖ имеет хронический характер течения заболевания и результат лечения зависит от времени выявления заболевания, для проведения фармакоэкономического исследования терапии пациентов с HER2-положительным PMЖ использовалась модель Маркова. Модель Маркова представляет собой математическую модель, которая строится из состояний и вероятностей перехода из одного состояния в другое в течение определенного временного интервала [1]. Была построена модель Маркова, которая включала 5 состояний с длительностью 1 год на протяжении 20 лет:

- состояние 1 – выживаемость без признаков заболевания (ВБПЗ),
- состояние 2 – местный рецидив,
- состояние 3 – региональный рецидив,
- состояние 4 – метастаз,
- состояние 5 – смерть.

<sup>1</sup> НИИФ ММА им. И. М. Сеченова

Вероятности различных стадий после од-ногодичной адьювантной терапии в двух группах пациентов были получены из результатов рандомизированного много-центрового открытого клинического ис-следования III фазы HERA [6]. Кроме того, на базе крупного метаанализа выживаемо-сти и рецидива пациентов с РМЖ ранней стадии была определена константная еже-годная вероятность выживаемости и реци-дива в первые 5 лет после проведения адью-вантной терапии [2]. Данный параметр отличался в группах, получавших химио-терапию (ХТ) и химиотерапию + трастузу-маб (ХТ+Т). После пятого года лечения, ве-роятности перехода различных состояний определялись на основе опубликованных данных [5; 4; 8; 3]. В результате были вы-явлены ежегодные вероятности перехо-да различных стадий в двух исследуемых группах в течение 20 лет наблюдения, ко-торые в дальнейшем легли в основу расче-тов модели Маркова.

### РЕЗУЛЬТАТЫ РАСЧЕТА МОДЕЛИ МАРКОВА

Предположим, что в начале цикла (год 0) в модель Маркова входило 100 пациентов в ранней стадии. По результатам исследо-вания HERA через 1 год лечения из 100 па-циентов 2,2% находятся в состоянии 2 (местный рецидив) ( $100 \cdot 0,022 = 2,2$  паци-ента); 0,8% в состоянии 3 (региональный рецидив) ( $100 \cdot 0,008 = 0,8$  пациента); 9,1% в состоянии 4 (метастаз) ( $100 \cdot 0,091 = 9,1$ ); 2,2% в состоянии 5 (смерть) ( $100 \cdot 0,022 = 2,2$  пациента); и 85,7% в состоянии 1 (вы-живаемость без признаков заболевания (ВБПЗ)) ( $100 \cdot 0,857 = 85,7$  пациентов) и т.д. При проведении расчета количества па-циентов в разных стадиях в последующие

годы лечения в группе ХТ и ХТ+Т были получены соответствующие результаты (табл. 1, 2).

### Оценка затрат на терапию разных со-стояний модели Маркова

Данный анализ основан на модели Мар-кова, которая состоит из 5 состояний, по-этому для того, чтобы определить сред-ние затраты на лечение пациентов в год и за год лечения, первоначально необ-ходимо определить ежегодные затраты на лечение каждого состояния по стан-дарту лечения РМЖ.

Затраты на лечение разных стадий в пер-вый год лечения и со второго до 20-ого года лечения отличаются и отражены в таблице 3.

### Ежегодные затраты на терапию пациен-тов в разных состояниях в группе ХТ+Т

В группе ХТ+Т, первый год лечения кро-ме затрат на химиотерапию, необходи-мо рассчитать затраты на однодневную адьювантную терапию трастузумабом. Затраты на годовое лечение трастузума-бом с учетом среднего веса пациента 70 кг составляют 1 209 298 руб. (в ценах 2010 г.). Затраты на сопровождающие медицинские услуги и лекарственную терапию за год ле-чения трастузумабом равняются 36 804 руб. (для расчета использованы данные, пред-ставленные на сайте [minzdravsoc.ru//medicine](http://minzdravsoc.ru//medicine) и других доступных электронных ресурсах).

Таким образом, затраты на однодневную адьювантную терапию трастузумабом с учетом затрат на сам препарат и других затрат, связанных с побочным эффектом трастузумаба, составляет 1 246 102 руб. (1 209 298 руб. + 36 804 руб.).

Ежегодные затраты на лечение 1 челове-ка разных состояний в группе ХТ+Т пере-числены в таблице 4.

**Таблица 1. Результаты расчета модели Маркова в группе ХТ**

Год	Состояние 1 (выживаемость без признаков заболевания (ВБПЗ))	Состояние 2 (местный рецидив)	Состояние 3 (региональный рецидив)	Состояние 4 (метастаз)	Состояние 5 (смерть)	Сумма
1	85,70	2,20	0,80	9,10	2,20	100
2	76,14	1,89	0,82	13,96	7,19	100
3	67,69	1,68	0,72	16,34	13,57	100
4	60,17	1,49	0,64	17,16	20,54	100
5	49,85	3,43	1,44	8,84	36,44	100
6	43,00	2,84	1,46	7,22	45,48	100
7	37,20	2,45	1,24	6,16	52,94	100
8	32,17	2,12	1,08	5,32	59,32	100
9	27,81	1,83	0,93	4,59	64,83	100
10	18,78	2,86	1,66	5,49	71,20	100
11	13,39	1,93	1,51	4,74	78,42	100
12	9,72	1,38	1,05	3,44	84,41	100
13	7,02	1,00	0,76	2,48	88,74	100
14	5,08	0,72	0,55	1,79	91,86	100
15	3,67	0,52	0,40	1,30	94,12	100
16	2,65	0,38	0,29	0,94	95,75	100
17	1,92	0,27	0,21	0,68	96,93	100
18	1,39	0,20	0,15	0,49	97,78	100
19	1,00	0,14	0,11	0,35	98,39	100
20	0,72	0,10	0,08	0,26	98,84	100

**Таблица 2. Результаты расчета модели Маркова в группе ХТ+Т**

Год	Состояние 1 (выживаемость без признаков заболевания (ВБПЗ))	Состояние 2 (местный рецидив)	Состояние 3 (региональный рецидив)	Состояние 4 (метастаз)	Состояние 5 (смерть)	Сумма
1	91,70	1,00	0,60	5,00	1,70	100
2	85,53	0,92	0,61	8,53	4,42	100
3	79,80	0,86	0,57	10,97	7,81	100
4	74,46	0,80	0,53	12,58	11,63	100

Год	Состояние 1 (выживаемость без признаков заболевания (ВБПЗ))	Состояние 2 (местный рецидив)	Состояние 3 (региональный рецидив)	Состояние 4 (метастаз)	Состояние 5 (смерть)	Сумма
5	61,01	4,24	1,66	9,26	23,83	100
6	52,57	3,48	1,79	8,59	33,57	100
7	45,49	3,00	1,52	7,50	42,49	100
8	39,33	2,59	1,31	6,49	50,27	100
9	34,01	2,24	1,14	5,62	57,00	100
10	22,96	3,50	2,03	6,72	64,78	100
11	16,38	2,37	1,85	5,80	73,61	100
12	11,88	1,69	1,29	4,21	80,93	100
13	8,59	1,22	0,93	3,03	86,23	100
14	6,21	0,88	0,67	2,19	90,05	100
15	4,49	0,64	0,49	1,58	92,81	100
16	3,24	0,46	0,35	1,14	94,80	100
17	2,34	0,33	0,25	0,83	96,24	100
18	1,69	0,24	0,18	0,60	97,28	100
19	1,22	0,17	0,13	0,43	98,04	100
20	0,88	0,13	0,10	0,31	98,58	100

**Таблица 3. Ежегодные затраты на лечение пациентов разных состояний в группе ХТ в течение 20 лет**

Затраты на лечение 1 пациента	ВБПЗ	Местный рецидив	Региональный рецидив	Метастаз
1-й год	42098	167879	1286685	1952255
2-6 год	18778	138679	1022566	1688136
6-20 год	1100	138679	1022566	1688136

**Таблица 4. Ежегодные затраты на лечение пациентов разных состояний в группе ХТ+Т в течение 20 лет**

Затраты на лечение 1 пациента	ВБПЗ	Местный рецидив	Региональный рецидив	Метастаз
1-й год	16176	1389982	2508787	3174357
2-6 год	16176	138679	1022566	1688136
6-20 год	1100	138679	1022566	1688136

### Затраты на лечение одного пациента в двух группах в течение 20 лет

Средние затраты на 1 пациента в год лечения  $t$  рассчитаны по формуле:

$$Cost_t = \frac{(Z_{1t} \times K_{1t} + Z_{2t} \times K_{2t} + Z_{3t} \times K_{3t} + Z_{4t} \times K_{4t})}{K_t},$$

где:  $Cost_t$  – средние затраты на 1 пациента в год лечения  $t$ ;

$Z_{1t}, Z_{2t}, Z_{3t}, Z_{4t}$  – затраты на лечение 1 пациента в год  $t$  в разных состояниях;

$K_{1t}, K_{2t}, K_{3t}, K_{4t}$  – количество пациентов в год  $t$  в разных состояниях;

$K_t$  – количество живых пациентов в год  $t$ .

С учетом дисконтирования  $r$ , затраты на лечение 1 пациента за  $n$  лет лечения рассчитаны по формуле:

$$Cost_T = Cost_{t-1} + Cost_t \times (1 - r),$$

где:  $Cost_T$  – средние затраты на лечение 1 пациента за  $t$  лет лечения;

$Cost_{t-1}$  – средние затраты на лечение 1 пациента за  $(t-1)$  лет лечения;

$Cost_t$  – средние затраты на лечение 1 пациента в год лечения  $t$ ;

$r$  – коэффициент дисконтирования.

На основе модели Маркова и выше описанной методики анализа затрат мы получили результаты о средних затратах на лечение 1 пациента в год и за год лечения в течение 20 лет. Средние затраты на лечение 1 пациента в группе ХТ+Т больше, чем в группе ХТ в течение 20 лет наблюдения. Кроме того, с учетом 3% ежегодного дисконтирования затраты в двух группах увеличиваются, причем в первые 5 лет в группе ХТ затраты повышаются быстрее, чем в группе ХТ+Т. Это объясняется эффективностью трастузумаба.

### ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

В данном анализе в качестве коэффициента эффективности были использо-

ваны годы сохраненной жизни (LYG- life-years gained), расчеты которых основаны на модели Маркова.

LYG в обеих группах пациентов увеличиваются с увеличением года лечения, т. е. чем больше время лечения, тем больше лет сохраненной жизни. Группа пациентов, получающих одногодичную терапию трастузумабом, приобретает больше LYG, чем группа, получавшая только ХТ. Разница LYG в двух группах также увеличивается со временем лечения и после 15 лет лечения становится постоянной. За 20 лет наблюдения LYG составил 7,73 в группе ХТ+Т и 6,83 в группе ХТ.

При **оценке полезности** в качестве показателя использовали сохраненные годы качественной жизни (QALY – Quality-Adjusted-Life-Years). Полученные результаты свидетельствуют, что QALY в двух группах пациентов изменяются в зависимости от времени лечения аналогично LYG. Одногодичная адьювантная терапия трастузумабом обеспечивает больше QALY, т. е. большую полезность, что наиболее отчетливо видно при длительном наблюдении. За 20 лет наблюдения QALY составил 6,08 в группе ХТ+Т и 5,30 в группе ХТ.

### АНАЛИЗ «ЗАТРАТЫ-ЭФФЕКТИВНОСТЬ»

Расчет проводился отдельно для каждой группы пациентов на основе модели Маркова и методики анализа «затраты-эффективность» (CEA – Cost-Effectiveness Analysis). Результат анализа представлялся в виде затрат на LYG с последующим сравнением полученных результатов.

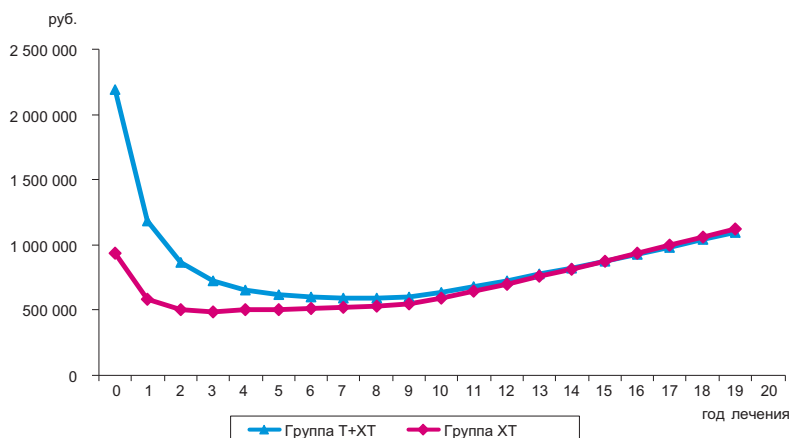
На *рисунке 1* показана динамика изменения CER (Cost-Effectiveness Ratio – коэффициент «затраты-эффективность») в двух группах в течение 20 лет лечения. CER в группе ХТ+Т больше, чем у груп-

пы ХТ в первые 15 лет лечения. После 15-го года CER группы ХТ превосходит CER группы ХТ+Т. Это свидетельствует о том, что фармакоэкономическая эффективность трастузумаба наблюдается только при длительном периоде наблюдения, а не сразу после одногодичного назначения.

Кроме того, в первые 5 лет CER обеих групп уменьшаются, причем у группы ХТ+Т сильнее, чем у группы ХТ, особенно в первый год лечения. Это объясняется большими затратами на первый год лечения за счет затрат на одногодичную терапию трастузумабом в группе ХТ+Т. После 5 лет лечения CER постепенно увеличивается в группе ХТ, а в группе ХТ+Т, наоборот, продолжает уменьшаться до 10-го года лечения и увеличивается после 10-го года. В группе ХТ+Т, наименьший CER составлял 594 268 руб. за первые 8 лет лечения, а в группе ХТ составлял 488 742 руб. за первые 4 года лечения. Для оценки фармакоэкономической эффективности одногодичной

терапии трастузумабом, кроме коэффициента «затраты-эффективность» (CER), целесообразно использовать инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность» (ICER – Incremental Cost-Effectiveness Ratio), который обозначает дополнительные затраты на дополнительную единицу эффективности. Наблюдалось уменьшение ICER/LYG со временем, причем более значительное в первые 5 лет лечения, после 20 лет ICER/LYG составил 860 704 руб., т.е. чтобы получить один дополнительный год сохраненной жизни (LYG) с помощью трастузумаба, необходимо затратить 860 704 руб.

Аналогично анализу «затраты – эффективность», при анализе «затраты – полезность» (CUA – Cost-Utility Analysis) расчет проводился отдельно для каждой группы пациентов на основании модели Маркова и методики анализа «затраты-полезность». Для сравнения коэффициенты «затраты-полезность» (CUR – Cost-Utility Ratio) в двух группах в течение 20 лет данные изображены графически на рисунке 2.

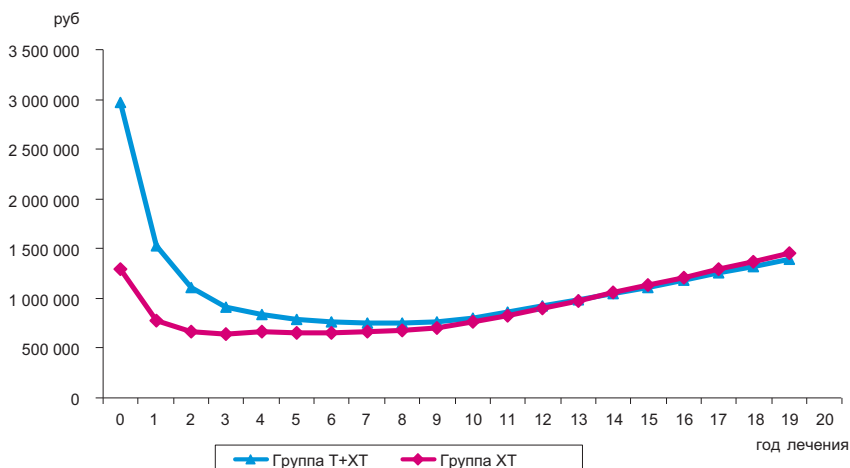


**Рисунок 1.** Динамика CER (Cost-Effectiveness Ratio – коэффициент «затраты-эффективность») в двух группах в течение 20 лет лечения

На *рисунке 2* динамика изменения CUR (коэффициент «затраты-полезность») в обеих группах аналогична динамике изменения CER (коэффициент «затраты-эффективность»), т.е. наблюдалось уменьшение CUR группы ХТ+Т и группы ХТ, наиболее значительное в первые 2 года лечения, причем в группе ХТ+Т быстрее, чем в группе ХТ. Это объясняется большими затратами на первый год лечения за счет затрат на одногодичную терапию трастузумабом в группе ХТ+Т. После 3-го года лечения в группе ХТ, CUR увеличивался постепенно до 10-го года и с более быстрыми темпами после 10-го года. В группе ХТ+Т CUR уменьшался постепенно до 10-го года, и только после 10-ого года стало наблюдаться увеличение. Причем после 15-го года CUR группы ХТ стал превосходить CUR группы ХТ+Т, что свидетельствует о фармакоэкономической полезности трастузумаба, которая выявляется только

при длительном периоде наблюдения, а не сразу после одногодичного назначения. В группе ХТ+Т, наименьший CUR составлял 751 157 руб. за первые 9 лет лечения, а в группе ХТ составлял 639 327 руб. за первые 4 года лечения. Далее проводилась оценка фармакоэкономической полезности одногодичной терапии трастузумабом с помощью инкрементального коэффициента «затраты-полезность» (ICUR – Incremental Cost-Utility Ratio), который обозначает дополнительные затраты на дополнительную единицу полезности.

Согласно полученным результатам, наблюдалось уменьшение ICUR/QALY с течением времени, причем особенно сильное во второй год и более плавное до 5-го года. После 5-го года уменьшение уже было незначительным. После 20 лет ICUR/QALY составлял **986 015** руб., т.е., чтобы получить один дополнительный QALY с помощью трастузумаба необходимо потратить **986 015** руб.



**Рисунок 2.** Динамика CUR (CUR – Cost-Utility Ratio – коэффициент «затраты-полезность») в двух группах в течение 20 лет лечения



## АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Для оценки адекватности построенной фармакоэкономической модели и достоверности полученных результатов был проведен анализ чувствительности. На первом этапе были определены факторы, которые в наибольшей степени могли повлиять на результат исследования. К этим факторам были отнесены цена трастузумаба; затраты на лечение метастаза, местного рецидива, регионарного рецидива и сердечной недостаточности; вес больного; коэффициент дисконтирования и кардиальная токсичность. В качестве результата исследования был выбран инкрементальный коэффициент «затраты-полезность» (ICUR/QALY) как самый важный фармакоэкономический показатель. В ходе анализа чувствительности затратные факторы изменялись в диапазоне от -50% до +50%, коэффициент дисконтирования - от 0% до 5%, вес – от 40 кг до 100 кг и кардиальная токсичность - от 0% до 7%. При этом остальные параметры в модели оставались неизменными. Нами был проведен односторонний анализ чувствительности, при котором было изучено влияние одного фактора на результат исследования, т.е.

при каждом значении измененного фактора был рассчитан ICUR. Результаты одностороннего анализа чувствительности были отражены на *рисунке 3*. Согласно *рисунку 3*, большинство исследуемых факторов прямо влияло на ICUR/QALY, т.е. при увеличении этих факторов ICUR/QALY росли и наоборот. В отличие от других факторов, коэффициент дисконтирования обратно влиял на результаты фармакоэкономического исследования, т.е. при его увеличении с 0% до 5% ICUR/QALY уменьшался с 857 063 до 646 146 руб. соответственно. Среди исследуемых факторов цена трастузумаба являлась наиболее сильным влияющим фактором, при изменении которой с -50% до +50% ICUR/QALY изменялся с 290 767 до 1 088 255 руб. На втором месте находился вес больного, в диапазоне которого от 40 до 100 кг, ICUR/QALY изменялся с 347 730 до 1 031 292 руб. Остальные факторы незначительно влияли на результат фармакоэкономического исследования. На последнем месте по силе влияния на результат фармакоэкономического исследования находились затраты на лечение сердечной недостаточности, при изменении которых с -50% до +50% увеличили ICUR/QALY с 689 450 до 689 571 руб.

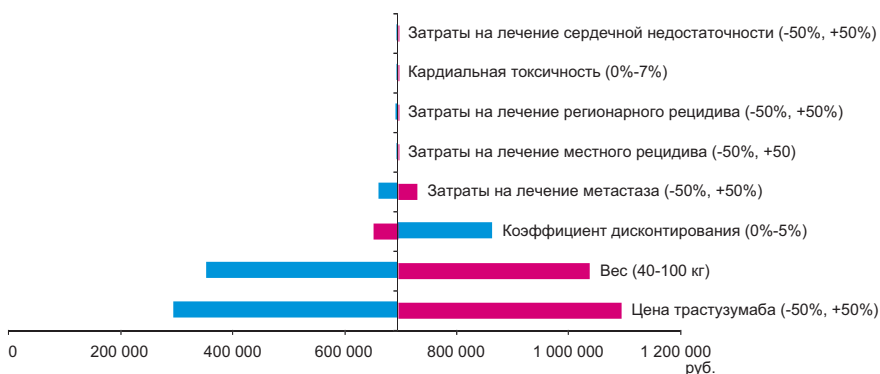


Рисунок 3. Анализ чувствительности

## ПОРОГ ГОТОВНОСТИ ПЛАТИТЬ

Согласно рекомендации ВОЗ порог готовности платить (ПГП) определяется по ВВП. Объем ВВП в РФ в 2010 г. составил 1,678,107 млн. долл. (под данным Международного валютного фонда), а численность населения составила 141,9 млн. чел. Таким образом, умноженное на три отношение объема ВВП к численности населения показало, что порог готовности платить для России составил 35,417 тыс. долл. (1 062 510 руб.).

Аналогичным образом, по данным о ВВП, полученным из Всемирной экономической базы данных Международного валютного фонда на 2010 г. и численности населения, определенной на основании официальных сайтов, был рассчитан ПГП для других Европейских стран и стран СНГ.

Таким образом, при проведении анализа «затраты-эффективность» и «затраты-полезность» в рамках сравнительного фармакоэкономического исследования использования трастузумаба в одногодичной терапии HER2+ РМЖ ранней стадии было установлено, что инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность» составил 860 704 руб., а инкрементальный коэффициент «затраты-полезность» составил 986 015 руб. При сравнении с порогом «готовности платить» в РФ дополнительные затраты на дополнительный LYG и QALY находились в приемлемом диапазоне, т.е. использование трастузумаба в одногодичной терапии HER2 + РМЖ ранней стадии затратно-эффективно с позиции фармакоэкономического анализа и является научно-обоснованным решением при включении трастузумаба в перечни лекарственных средств, возмещаемых за счет государства.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Крысанов И.С. Введение в фармакоэкономическое моделирование//Фармакоэкономика. 2008.– № 1: – С.7–9.
2. Clarke M., Collin R., Darby S., et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials//Lancet 2005; 366: 2087–2106.
3. Cost-effectiveness of trastuzumab in the adjuvant treatment of early breast cancer: a model-based analysis of the HERA and FinHer Trial. K.J. Dedes, T.D. Szucs, P. Imesch, A. Fedier, M. K. Fehr and D. Fink. Annals of Oncology 18: 1493–1499, 2007
4. Elkin EB., Weinstein M. C., Winer E. P., Kuntz K. M., Schnitt S. J., Weeks J. C. HER2-testing and trastuzumab therapy for metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis. J Clin Oncol. 2004; 22:854–863
5. Ligren M., Jonsson B., Rehnberg C., Willing N., Bergh J.. Cost-effectiveness of HER2 testing and 1-year adjuvant trastuzumab therapy for early breast cancer//Annals of Oncology 19, № 3,: 487–495, 2008.
6. Martine J., Piccart-Gebhart, Marion Procter, et. al. Trastuzumab after Adjuvant chemotherapy in HER2-Positive Breast Cancer.//The New England Journal of Medicine, Vol. 353, № 16, 1659–1672.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. <http://www.nice.org.uk> (12 November 2007, date last accessed)
8. Wen Chen, Zefei Jiang, Zhimin Shao, Qiang Sun, and Kunwei Shen. An economic evaluation of adjuvant trastuzumab therapy in HER2-positive early breast cancer. Value in Health Supplemental Information