

Фармакоэкономическое исследование применения препарата рибоциклиб в 1-й линии терапии HER2-отрицательного гормонозависимого местно-распространенного или метастатического рака молочной железы

Н.А. Авксентьев^{1, 2}, М.В. Журавлева^{3, 4}, Е.М. Пазухина², А.В. Снеговой⁵, М.Ю. Фролов^{6, 7}

¹ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт»; Россия, 127006 Москва, Настасьинский пер., 3, стр. 2;

²ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации»; Россия, 119571 Москва, проспект Вернадского, 82, стр. 1;

³ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения»; Россия, 127051 Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2;

⁴ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁶ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 1;

⁷МОО «Ассоциация клинических фармакологов»; Россия, 400131 Волгоград, площадь Павших Борцов, 1

Контакты: Николай Александрович Авксентьев na@avks.ru

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения Российской Федерации. Рибоциклиб — инновационный лекарственный препарат, ингибитор CDK4/6, показанный в 1-й линии эндокринной терапии в комбинации с ингибитором ароматазы пациенткам в постменопаузе с местно-распространенным или метастатическим гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ.

Цель исследования — проведение комплексного фармакоэкономического анализа применения рибоциклиба в комбинации с ингибитором ароматазы в 1-й линии терапии пациенток в постменопаузе с местно-распространенным или метастатическим гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ в условиях РФ.

Материалы и методы. В качестве терапии сравнения была использована комбинация палбоциклиба и ингибитора ароматазы, так как рибоциклиб и палбоциклиб — единственные доступные в РФ в настоящее время ингибиторы CDK4/6, обладающие схожим механизмом действия и показанные при гормонозависимом HER2-отрицательном местно-распространенном или метастатическом РМЖ. На основе данных клинических исследований и опубликованных результатов непрямого сравнения с подбором и приведением была разработана математическая модель динамики РМЖ, оценены прямые медицинские расходы, связанные с использованием рассматриваемых комбинаций препаратов, проведен анализ «влияние на бюджет» и анализ «затраты-эффективность». Средняя длительность лечения в модели составила 21,9 и 20,2 мес на рибоциклибе и палбоциклибе при 5-летнем горизонте исследования соответственно.

Результаты и заключение. Стоимость 1 мес терапии с использованием рибоциклиба (270 814,18 руб.) меньше стоимости 1 мес терапии с использованием палбоциклиба (296 517,21 руб.) на 9 %. Благодаря меньшей стоимости месяца лечения и потенциальному снижению затрат вследствие модификации принимаемой дозы расходы на терапию 1 пациентки при использовании рибоциклиба за 5 лет составляют 4 991 168 руб., что на 1 162 666 руб., или 19 %, меньше по сравнению с расходами на терапию с использованием палбоциклиба; рибоциклиб также характеризуется лучшим (меньшим) соотношением «затраты/эффективность». Таким образом, рибоциклиб признан технологией, снижающей затраты. Применение лекарственного препарата рибоциклиб у 8 162–8 270 женщин позволит сократить расходы бюджета программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 20,1 млрд руб. (21 %) за 3 года по сравнению с применением палбоциклиба.

Ключевые слова: рак молочной железы, рибоциклиб, палбоциклиб, фармакоэкономический анализ, влияние на бюджет, анализ «затраты-эффективность»

Для цитирования: Авксентьев Н.А., Журавлева М.В., Пазухина Е.М. и др. Фармакоэкономическое исследование применения препарата рибоциклиб в 1-й линии терапии HER2-отрицательного гормонозависимого местно-распространенного или метастатического рака молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2018;15(2):21–35.

Pharmacoeconomic evaluation of ribociclib for the first-line treatment of HR-positive HER2-negative advanced breast cancer

N.A. Avksentyev^{1, 2}, M.V. Zhuravleva^{3, 4}, E.M. Pazukhina², A.V. Snegovoy⁵, M.Yu. Frolov^{6, 7}

¹Financial Research Institute; 3/2 Nastasyinsky Per., Moscow 127006, Russia;

²Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration; 82/1 Prosp. Vernadskogo, Moscow 119571, Russia;

³Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products; 8/2 Petrovskiy Bulvar, Moscow 127051, Russia;

⁴I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

⁵N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 123182, Russia;

⁶Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Pavshykh Boytsov Square, Volgograd 400131, Russia;

⁷Association of Clinical Pharmacologists; 1 Pavshykh Boytsov Square, Volgograd 400131, Russia

Background. Breast cancer is the most common malignant tumor and accounts for the most number of cancer-related deaths among Russian women. Combination of cyclin-dependent kinase 4 and 6 (CDK4/6) inhibitor ribociclib and aromatase inhibitor is approved for the first-line treatment of postmenopausal women with HR-positive HER2-negative advanced breast cancer.

Objective: to conduct pharmacoeconomic evaluation of using ribociclib + aromatase inhibitor for the first-line treatment of HR-positive HER2-negative advanced breast cancer from the Russian healthcare system perspective.

Materials and methods. The comparator was palbociclib + aromatase inhibitor, because ribociclib and palbociclib have similar mechanism of action and are the only available CDK4/6 inhibitors that could be used for treatment of HR-positive HER2-negative advanced breast cancer in Russia. Using clinical trials data and published results of matching adjusted indirect comparison (MAIC), we proposed Markov chain model of breast cancer progression and estimated direct medical costs associated with two considered options (first and subsequent lines of drug therapy, adverse events treatment, inpatient and outpatient care). Budget impact and cost-effectiveness analyses were conducted. Mean duration of treatment in the model was 21,9 and 20,2 months on ribociclib and palbociclib for five year time horizon respectively.

Results and conclusion. Monthly medication costs of ribociclib (270 814.18 RUB) were 9 % less than for palbociclib (296 517.21 RUB). Driven by less monthly medication costs and potential of cost reduction due to dose reduction, five-year total medical per patient costs for ribociclib were 4 991 168 RUB, which were 1 162 666 RUB or 19 % less than for palbociclib. Ribociclib also had better (lower) cost/effectiveness ratio (1 244 906 vs 1 595 867 RUB per life year). As the result, ribociclib was considered a cost-saving option. If 8 162–8 270 women receive ribociclib, public healthcare expenditures will decrease by 20.1 billion RUB (21 %) within 3 years, compared to palbociclib.

Key words: breast cancer, ribociclib, palbociclib, pharmacoeconomic evaluation, budget impact, cost-effectiveness analysis

For citation: Avksentyev N., Zhuravleva M., Pazukhina E. et al. Pharmacoeconomic evaluation of ribociclib for the first-line treatment of HR-positive HER2-negative advanced breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2018;15(2):21–35.

Введение

В 2016 г. рак молочной железы (РМЖ) занимал 1-е место в структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения: всего было диагностировано 68 547 случаев РМЖ, на учете состояло 642 720 тыс. пациентов, а общее число смертей, связанных с РМЖ, составило 22 248 случаев (16,3 % всех смертей от злокачественных новообразований у женщин) [1]. Современные стандарты ведения больных РМЖ предполагают комбинированное лечение: хирургическое лечение, лучевую и/или лекарственную терапию [2–4]. Появление таргетной терапии существенно улучшило прогноз пациенток с опухолями, характеризующимися гиперэкспрессией HER2, однако до недавнего времени возможности лекарственной терапии HER2-отрицательного РМЖ были существенно ограничены.

Рибоциклиб и палбоциклиб — инновационные лекарственные препараты, представляющие собой ингибиторы CDK4/6, показанные для лечения пациен-

ток в постменопаузе с местно-распространенным или метастатическим гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ в 1-й линии терапии¹ [5]. Оба препарата применяются в комбинации с ингибитором ароматазы (ИА), из которых в РФ зарегистрированы летрозол, анастрозол и эксеместан [5].

Из всех рассматриваемых препаратов (рибоциклиб, палбоциклиб, летрозол, анастрозол, эксеместан) в настоящее время только анастрозол включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [6]. В силу относительно невысокой стоимости терапии ИА это не является существенным препятствием для широкого применения летрозола и эксеместана, однако доступность рибоциклиба и палбоциклиба низка, в результате чего вопрос включения данных лекарственных препаратов в перечень ЖНВЛП в настоящее время является актуальным.

Для обоснования включения рибоциклиба в перечень ЖНВЛП необходимо проведение фармакоэконо-

¹Палбоциклиб в комбинации с фулвестрантом также применяется для лечения местно-распространенного или метастатического гормонозависимого HER2-отрицательного РМЖ у женщин, получавших предшествующую терапию.

мического исследования его применения в условиях системы здравоохранения РФ. Механизм действия единственного включенного в перечень ЖНВЛП препарата, показанного для терапии местно-распространенного или метастатического гормонозависимого HER2-отрицательного РМЖ в 1-й линии терапии – анастрозола, являющегося ИА, существенно отличается от механизма действия рибоциклиба – ингибитора CDK4/6. Поэтому в качестве препарата сравнения для проведения фармакоэкономического анализа был выбран другой доступный на рынке ингибитор CDK 4/6 – палбоциклиб.

В ходе поиска научных работ, посвященных фармакоэкономической оценке сравниваемых препаратов в условиях РФ, было обнаружено только 1 исследование, в котором изучалось применение палбоциклиба в комбинации с фулвестрантом в сравнении с монотерапией фулвестрантом или комбинированной терапией эверолимусом и эксеместаном в лечении гормонозависимого HER2-отрицательного метастатического РМЖ во 2-й линии [7]. Исследований, посвященных фармакоэкономической оценке сравниваемых препаратов в 1-й линии терапии в РФ, обнаружено не было.

Цель настоящей работы – проведение комплексного фармакоэкономического анализа применения препаратов рибоциклиб и палбоциклиб в комбинации с ИА в 1-й линии терапии женщин в постменопаузе с местно-распространенным или метастатическим гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ в условиях системы здравоохранения РФ.

Гипотеза исследования заключается в том, что применение рибоциклиба в комбинации с ИА в 1-й линии терапии гормонозависимого HER2-отрицательного РМЖ является ресурсосберегающей технологией по сравнению с применением комбинации палбоциклиба и ИА. Далее для целей фармакоэкономического анализа мы рассматривали только один ИА, применяемый в комбинации с рибоциклибом или палбоциклибом, – летрозол. Выбор летрозола обусловливается тем, что именно данный препарат применялся в комбинации с рибоциклибом и палбоциклибом в рассматриваемых клинических исследованиях [8–12]. При этом необходимо отметить, что на сегодняшний день нет данных, демонстрирующих преимущество одного из ИА. Кроме того, стоимость лекарственной терапии с использованием всех ИА является низкой и несопоставима с затратами на проведение терапии с использованием инновационных препаратов.

Материалы и методы

Фармакоэкономическая модель. Для проведения фармакоэкономического анализа была разработана

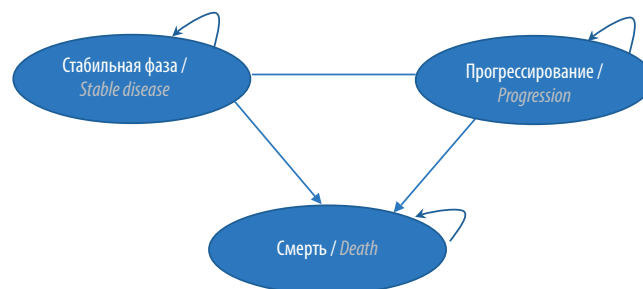


Рис. 1. Структура математической модели динамики рака молочной железы

Fig. 1. Structure of the mathematical model describing the dynamics of breast cancer

неоднородная марковская модель² динамики местно-распространенного или метастатического гормонозависимого HER2-отрицательного РМЖ в случае применения 2 вариантов терапии 1-й линии:

- рибоциклиб (начальная доза 600 мг/сут в течение 21 дня, далее 7 дней перерыва) + летрозол (2,5 мг/сут, непрерывно);
- палбоциклиб (начальная доза 125 мг/сут в течение 21 дня, далее 7 дней перерыва) + летрозол (2,5 мг/сут, непрерывно).

Марковская модель предусматривает 3 последовательных взаимоисключающих состояния (рис. 1):

- стабильная фаза,
- прогрессирование,
- смерть.

Период моделирования составляет 5 лет, шаг модели – 1 мес. В нулевой цикл модели все пациенты начинают лечение в состоянии «стабильная фаза». Начиная с 1-го цикла, они могут переместиться в состояние «прогрессирование», в состояние «смерть» или остаться в состоянии «стабильная фаза». В свою очередь, пациенты, попавшие в состояние «прогрессирование», могут остаться в данном состоянии или умереть, т. е. переместиться в состояние «смерть». Последнее состояние является конечным.

Вероятности перехода между состояниями модели определяются на основе данных об общей выживаемости (overall survival, OS_t) и выживаемости без прогрессирования (progression-free survival, PFS_t):

$$\text{Вероятность смерти}_t = 1 - \frac{\text{OS}_t}{\text{OS}_{t-1}},$$

$$\text{Вероятность прогрессирования}_t = \max \left[1 - \frac{\text{PFS}_t}{\text{PFS}_{t-1}} - \text{Вероятность смерти}_t, 0 \right].$$

Для оценки общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в случае применения рибоциклиба использовалась модель Вейбулла, построен-

²В неоднородной марковской модели вероятности перехода между состояниями зависят от времени.

ная на основе данных клинического исследования MONALEESA-2. Промежуточные результаты этого исследования описаны в работах [8–10]; для расчетов мы использовали более свежие данные указанного исследования по состоянию на январь 2017 г. [11].

Для варианта терапии с использованием палбоциклиба расчетные значения общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования на фоне рибоциклиба корректировались на отношение угроз смерти, и прогрессирования или смерти при применении рибоциклиба по сравнению с палбоциклибом:

$$X_{\text{palbo}, i} = (X_{\text{ribo}, i})^{1/\text{HR}},$$

где $X_{i, i}$ — общая выживаемость или выживаемость без прогрессирования в случае выбора варианта терапии i , HR — отношение угроз применения рибоциклиба против применения палбоциклиба по критериям общей выживаемости или выживаемости без прогрессирования.

Отношение угроз при применении рибоциклиба по сравнению с палбоциклибом по обоим критериям было рассчитано в ходе скорректированного непрямого сравнения, проведенного на основе исследований MONALEESA-2, PALOMA-1 и PALOMA-2 [12]. Результаты непрямого сравнения сведены в табл. 1.

Результатом моделирования являлось распределение пациентов по состояниям модели во времени, а также рассчитанное на его основе число прожитых человеко-лет.

Учитываемые затраты. Мы учитывали следующие виды затрат:

- расходы на лекарственную терапию 1-й линии (с использованием рибоциклиба в комбинации с летрозолом или палбоциклиба в комбинации с летрозолом);
- расходы на лечение нежелательных явлений (НЯ) III–IV степени, возникающих на фоне терапии рибоциклибом или палбоциклибом;
- расходы на различные варианты лекарственной терапии 2-й и 3-й линии;
- прочие расходы на ведение пациентов (применение бисфосфонатов с целью профилактики потери минеральной плотности костной ткани, хирургическое лечение, лучевая терапия, амбулаторные посещения онколога с целью мониторинга лечения).

Дисконтирование всех затрат осуществлялось по ставке 5 % годовых.

При учете расходов на лекарственную терапию рибоциклибом и летрозолом предполагалось, что все пациенты приступают к терапии в нулевой цикл модели. Вероятность отмены терапии в каждый последующий цикл модели оценивалась при помощи экспоненциальной модели, построенной на данных о фактической длительности терапии в исследовании MONALEESA-2 (данные о длительности терапии в исследовании были предоставлены компанией «Новартис»). Для моделирования длительности терапии с использованием палбоциклиба предполагалось, что отношение угроз отмены терапии совпадает с отношением угроз прогрессирования или смерти при использовании сравниваемых вариантов лечения.

Для расчетов было сделано предположение, что в 1 мес ровно 30 дней, следовательно, за месяц

Таблица 1. Результаты скорректированного непрямого сравнения рибоциклиба и летрозолом против палбоциклиба и летрозолом, отношение угроз (95 % доверительный интервал) [12]

Table 1. Results of matching-adjusted indirect comparison (MAIC) of ribociclib + letrozole vs palbociclib + letrozole, hazard ratio (95 % confidence interval) [12]

Критерий Criterion	Рибоциклиб + летрозол vs плацебо + летрозол (по результатам РКИ MONALEESA-2) Ribociclib + letrozole vs placebo + letrozole (MONALEESA-2 RCT)	Палбоциклиб + летрозол vs плацебо + летрозол (по результатам РКИ PALOMA-1 и метаанализа РКИ PALOMA-1 и PALOMA-2) Palbociclib + letrozole vs placebo + letrozole (PALOMA-1 RCT and metaanalysis of PALOMA-1 and PALOMA-2 RCTs)	Рибоциклиб + летрозол vs палбоциклиб + летрозол (результаты скорректированного непрямого сравнения) Ribociclib + letrozole vs palbociclib + letrozole (results of matching-adjusted indirect comparison (MAIC))
Общая выживаемость* Overall survival*	0,746 (0,517–1,078)	0,813 (0,492–0,345)	0,839 (0,440–1,598)
Выживаемость без прогрессирования** Progression-free survival**	0,568 (0,457–0,704)	0,55 (0,45–0,69)	0,904 (0,644–1,268)

Примечание. РКИ — рандомизированное клиническое исследование. *Для расчетов использовались данные исследования MONALEESA-2 (рибоциклиб) по состоянию на январь 2017 г. [11] и данные исследования PALOMA-1 (палбоциклиб) [13]. **Расчеты основаны на данных исследования MONALEESA-2 (рибоциклиб) по состоянию на январь 2017 г. [11] и метаанализа исследований PALOMA-1 [13] и PALOMA-2 (палбоциклиб) [14].

Note. RCT — randomized clinical trial. *Calculations were based on the results from the MONALEESA-2 trial (ribociclib) as of January 2017 [11] and the PALOMA-1 trial (palbociclib) [13]. **Calculations were based on the results from the MONALEESA-2 trial (ribociclib) as of January 2017 [11] and metaanalysis of the PALOMA-1 [13] and PALOMA-2 (palbociclib) trials [14].

Таблица 2. Цены на лекарственную терапию 1-й линии (с НДС и торговыми надбавками)

Table 2. Prices for first-line therapy (including VAT and trade surcharges)

Лекарственный препарат Drug	Единица Unit	Объем закупок, руб. Procurement volume, RUB	Объем закупок, ед. Procurement volume, units	Цена, руб/ед Price, RUB/unit
Рибоциклиб (Кискали) Ribociclib (kiscali)	1 уп., таблетки 200 мг № 63 1 pack (200 mg × 63 tablets)	—	—	246 453,53
Палбоциклиб (Ибранса) Palbociclib (ibrance)	1 уп., капсулы 125 мг № 21 1 pack (125 mg × 21 capsules)	116 066 253	430	269 921,52
Летрозол Letrozole	1 мг 1 mg	41 584 709	3 508 750	11,85

Примечание. Источник информации: государственные закупки лекарственных средств за 2017 г. (данные информационно-аналитической системы «Закупки», предоставлены компанией «Новартис»), кроме рибоциклиба (расчет на основе данных производителя). НДС — налог на добавленную стоимость.

Note. Source of information: public procurement of medicines for 2017 (data from the information and analytical system «Procurement» was provided by the «Novartis» company), except for ribociclib (calculations were based on the data from manufacturer). VAT — value-added tax.

пациенты успевают полностью пройти 1 цикл 28-дневной терапии с использованием рибоциклиба или палбоциклиба и приступить ко 2-му циклу, из которого на первые 30 дней терапии приходятся только 2 дня приема лекарственного средства. Соответственно, за 1 мес общее число дней приема рибоциклиба или палбоциклиба составляет $21 + 2 = 23$.

Цена лекарственного препарата рибоциклиб была предоставлена производителем и составляет 246 453,53 руб. за упаковку препарата, содержащего 63 таблетки по 200 мг, с учетом НДС (10 %) и средней предельной оптовой торговой надбавки в субъектах РФ по состоянию на IV квартал 2017 г. (12,1 %) [15].

Цены на палбоциклиб и летрозол соответствуют данным состоявшихся государственных закупок лекарственных препаратов в России в 2017 г. (табл. 2) и не требуют коррекции на НДС и торговую надбавку. При этом цена палбоциклиба определялась в предположении, что стоимость упаковки данного лекарственного препарата (капсулы 125, 100 или 75 мг № 21) не зависит от количества содержащегося в ней активного вещества и равна стоимости упаковки, содержащей 21 капсулу по 125 мг. Данное предположение является обоснованным, так как в исследовании [7], в котором проводился фармакоэкономический анализ применения палбоциклиба во 2-й линии терапии метастатического РМЖ в условиях РФ, было указано, что цена упаковки палбоциклиба одинакова для всех форм выпуска (капсулы по 125, 100 и 75 мг № 21).

В варианте с использованием рибоциклиба мы также учитывали возможное снижение режима дозирования данного лекарственного препарата. Согласно инструкции, для коррекции тяжелых или непереносимых НЯ может потребоваться временная отмена, уменьшение дозы или полная отмена препарата. Начальная доза препарата составляет 600 мг/сут, 1-е снижение дозы — 400 мг/сут, 2-е снижение дозы —

200 мг/сут. Если требуется дальнейшее снижение дозы ниже 200 мг/сут, следует отменить препарат [5].

Для учета возможности изменения дозы рибоциклиба мы использовали данные об относительной интенсивности дозы при использовании рибоциклиба в период t , рассчитанной на основе данных о распределении пациентов по режимам дозирования 600, 400 и 200 мг/сут в исследовании MONALEESA-2 (данные предоставлены компанией «Новартис»), которая составила от 98 % в 1-й месяц после начала лечения до 76 % в 16-й и последующие месяцы. При этом предполагается, что расходы на лекарственную терапию пациентов, которые принимают уменьшенную дозу рибоциклиба, снижаются пропорционально снижению дозы. Это является возможным в связи с тем, что рибоциклиб выпускается в форме таблеток по 200 мг, упаковка содержит по 21, 42 или 63 таблетки, а цена упаковки пропорциональна количеству содержащегося в ней активного вещества.

Относительная интенсивность дозирования палбоциклиба во все периоды была принята равной 100 %, так как, несмотря на возможное снижение дозы, стоимость 1 мес терапии данным лекарственным препаратом не зависит от режима дозирования: цена упаковки палбоциклиба, необходимой для проведения 1 цикла терапии, одинакова для всех форм выпуска данного препарата (21 капсула по 125, 100 или 75 мг).

В качестве 2-й и 3-й линии лекарственной терапии местно-распространенного или метастатического РМЖ предполагалось назначение эндокринной (гормональной) терапии или химиотерапии. Полный перечень учитываемых вариантов лекарственного лечения, расчет стоимости курса, а также вероятность назначения каждого варианта во 2-й и 3-й линии терапии представлены в табл. 3, на основе которой были рассчитаны средние затраты на проведение лекарственной терапии 2-й и 3-й линии: 392 168 и 261 610 руб/

Таблица 3. Данные для оценки средней стоимости лекарственной терапии 2-й и 3-й линии в расчете на 1 пациента

Table 3. Data for estimating the average cost of second- and third-line therapy per patient

Международное непатентованное наименование International nonproprietary name	Длительность курса, мес Treatment course duration, months	Стоимость курса, руб. Costs per treatment course, RUB	Доля пациентов, получающих данный вариант терапии во 2-й линии, % Proportion of patients receiving this drug/combination as a second-line treatment, %	Доля пациентов, получающих данный вариант терапии в 3-й линии, % Proportion of patients receiving this drug/combination as a third-line treatment, %
Эверолимус + эксеместан Everolimus + exemestane	4	1 109 423	23,3	5,3
Фулвестрант Fulvestrant	5	250 554	35,0	4,7
Тамоксифен Tamoxifen	3	357	11,7	0
Капецитабин Capecitabine	5	60 262	7,5	24,0
Доцетаксел Docetaxel	5	311 788	6,3	4,0
Эрибулин Eribulin	3	668 413	1,3	16,0
Гемцитабин Gemcitabine	4	110 706	2,5	16,0
Паклитаксел Paclitaxel	5	84 026	6,3	4,0
Паклитаксел + гемцитабин Paclitaxel + gemcitabine	5	222 408	1,3	16,0

Примечание. Расчет стоимости курса лечения осуществлялся исходя из стандартных режимов применения (согласно инструкциям), средней длительности курса лечения, а также средневзвешенных цен состоявшихся государственных закупок лекарственных препаратов в 2017 г. в соответствии с данными информационно-аналитической системы «Закупки». Длительность курса лечения и вероятность назначения каждого варианта во 2-й и 3-й линиях терапии оценивалась в ходе опроса практикующих врачей-онкологов.

Note. Calculation of costs per treatment course was based on standard treatment regimens (according to medication package inserts), average duration of treatment, and weighted average prices stated in the public procurement of medicines for 2017 in accordance with data from the information and analytical system «Procurement». The duration of treatment and the probability of second- and third-line therapy were evaluated by interviewing practicing oncologists.

чел соответственно. Сумма расходов на терапию 2-й и 3-й линии (653 778 руб/чел) была разделена на ожидаемую продолжительность жизни пациентов, у которых было установлено прогрессирование заболевания на фоне терапии 1-й линии: 20,5 мес [16]. В итоге стоимость терапии 2-й и 3-й линии составила 31 892 руб./мес. Для целей учета затрат в модели данное значение каждый месяц начислялось на всех пациентов, находящихся в состоянии «прогрессирование».

Для целей учета затрат рассматривались наиболее часто встречающиеся НЯ III–IV степени, возникающие на фоне терапии рибоциклибом или палбоциклибом, которые требуют госпитализации и/или существенно снижают качество жизни больного: диарея, утомляемость, инфекции, тошнота, фебрильная нейтропения, тромбоэмболия легочной артерии и рвота. Частота возникновения рассматриваемых НЯ была взята из исследований MONALEESA-2 (рибоциклиб)

[8], PALOMA-1 и PALOMA-2 (палбоциклиб) [13, 14], при этом для палбоциклиба частота развития НЯ была рассчитана как отношение суммы числа случаев соответствующего НЯ в исследованиях PALOMA-1 и PALOMA-2 к сумме числа пациентов, получавших палбоциклиб + летрозол в данных исследованиях ($83 + 444 = 527$ чел.)

Мы учитывали расходы на амбулаторные обращения пациентов, а также на госпитализацию в дневной и круглосуточный стационар по поводу НЯ. Распределение пациентов по условиям оказания помощи при лечении НЯ оценивалось экспертным методом. Стоимость 1 амбулаторного обращения была принята равной среднему финансовому нормативу затрат на 1 амбулаторное обращение по поводу заболевания за счет средств обязательного медицинского страхования в 2018 г.: 1 267,7 руб. [17]. Стоимость оказания помощи в стационарных условиях определялась

в соответствии с Методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования на 2018 г. [18], при этом в качестве базовой ставки госпитализации в дневной и круглосуточный стационар были использованы значения, равные 13 158 и 26 920 руб. соответственно. Указанные значения были рассчитаны как 90 % от среднего норматива затрат на 1 случай госпитализации, предусмотренного в Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 г.

Результаты оценки стоимости лечения НЯ у 1 пациента, а также средняя стоимость лечения НЯ в месяц представлены в табл. 4. При этом для расчета месячной стоимости лечения НЯ мы разделили вычисленную нами общую стоимость лечения НЯ на медиану длительности терапии в исследованиях MONALEESA-2 [8] (13 мес) и средневзвешенную по числу пациентов медиану длительности терапии в исследованиях PALOMA-1 [13] и PALOMA-2 [14] (24 мес). Для целей учета затрат в модели данное

значение каждый месяц начислялось на всех пациентов, находящихся в состоянии «стабильная фаза».

Наконец, в модели учитываются следующие виды дополнительных расходов на ведение пациентов:

- применение бисфосфонатов с целью профилактики потери минеральной плотности костной ткани;
- хирургическое лечение (мастэктомия) при стабилизации заболевания при отсутствии висцеральных метастазов;
- лучевая терапия;
- амбулаторные визиты к онкологу с целью мониторинга лечения.

Профилактика потери минеральной плотности костной ткани в модели осуществляется с использованием золедроновой кислоты в режиме применения 4 мг 1 раз в 6 мес. Частота назначения такой терапии была оценена экспертным методом и составила 30 % для всех пациентов, пребывающих в состояниях «стабильная фаза» и «прогрессирование». Цена на золедроновую кислоту в модели составляет 818,99 руб./мг, что соответствует средневзвешенному

Таблица 4. Стоимость лечения нежелательных явлений в расчете на 1 пациента, а также на 1 мес терапии

Table 4. Costs of managing adverse events per patient and per month

Нежелательные явления III–IV степени Grade III–IV adverse event	Рибоциклиз + летрозол Ribociclib + letrozole		Палбоциклиз + летрозол Palbociclib + letrozole	
	Стоимость лечения в расчете на 1 пациен- та, руб. Treatment costs per patient, RUB	Стоимость лечения в расчете на 1 мес лечения, руб. Treatment costs per month, RUB	Стоимость лечения в расчете на 1 пациента, руб. Treatment costs per patient, RUB	Стоимость лечения в расчете на 1 мес лечения, руб. Treatment costs per month, RUB
Диарея Diarrhea	23,93	1,84	34,13	1,42
Утомляемость Fatigue	38,03	2,93	28,87	1,20
Инфекции* Infections*	308,80	23,75	83,88	3,49
Тошнота Nausea	30,36	2,34	7,22	0,30
Фебрильная нейтропения Febrile neutropenia	1 180,76	90,83	1 197,34	49,81
Тромбоэмболия ветвей легочной артерии Pulmonary artery thromboembolism	828,54	63,73	525,11	21,84
Рвота Vomiting	120,58	9,28	12,74	0,53
Всего Total	2 531,02	194,69	1 889,27	78,59

Примечание. Источник данных: расчеты авторов. *В исследовании MONALEESA-2 к инфекциям преимущественно относились инфекции мочевыводящих путей и легочные инфекции; в публикациях по исследованиям PALOMA-1 и PALOMA-2 распределение инфекций по видам не представлено.

Note. Source of information: own calculations. *Patients in the MONALEESA-2 trial primarily had urinary tract infections and pulmonary infections; in the PALOMA-1 and PALOMA-2 trials, no information on infection types was provided.

значению цен состоявшихся государственных закупок в 2017 г.

Хирургическое лечение пациентов (мастэктомия) в модели осуществляется у 5 % пациентов, начинающих терапию рибоциклибом или палбоциклибом (соответствующая частота была оценена экспертным методом). Для целей учета затрат была использована клинко-статистическая группа заболеваний № 130 круглосуточного стационара (коэффициент затратноёмкости — 2,29); расходы начислялись в 1-й период модели.

Лучевая терапия в условиях круглосуточного стационара применяется у 15 % пациентов, попадающих в состояние «стабильная фаза», и повторно — у пациентов, попадающих в состояние «прогрессирование» (частота была оценена экспертным методом). В зависимости от уровня сложности используются клинко-статистические группы № 160, 161, 162 круглосуточного стационара. Вероятности их назначения в модели составляют 9,9; 47,7 и 42,4 % соответственно.

Амбулаторные посещения осуществляются 1 раз в месяц.

Следует отметить, что качество данных, полученных экспертным методом (т. е. данных о частоте и длительности различных вариантов 2-й и 3-й линии лекарственной терапии, распределение пациентов по условиям оказания помощи для купирования НЯ, частота назначения лекарственной профилактики потери минеральной плотности костной ткани, хирургического лечения, лучевой терапии, амбулаторных посещений), является достаточно низким и может не вполне соответствовать реальной практике. Однако это не должно оказывать значительного влияния на результаты настоящего исследования, так как в структуре затрат, связанных с применением дорогостоящих лекарственных препаратов, в РФ доминируют расходы именно на лекарственную терапию, а не на медицинские услуги. Главным образом это связано с низкой стоимостью медицинских услуг в нашей стране по сравнению с западными странами.

Методика проведения фармакоэкономического анализа. В соответствии с требованиями к представлению данных о клинко-экономической эффективности препаратов, предлагаемых к включению в перечень ЖНВЛП [19], для вариантов терапии с использованием рибоциклиба с летрозолом и палбоциклиба с летрозолом были рассчитаны соотношения «затраты/эффективность» по формуле, где в качестве затрат рассматривались расходы на 1 пациента за 5 лет терапии, а в качестве показателя эффективности — среднее число лет жизни за тот же период:

$$CER_i = \frac{Cost_i^5}{LYG_i^5},$$

где CER_i — соотношение «затраты/эффективность» при применении варианта терапии i , $Cost_i^5$ — средние

расходы на 1 пациента за 5 лет при применении варианта терапии i , LYG_i^5 — среднее число прожитых человеко-лет за 5 лет при применении варианта терапии i . Выбор общей выживаемости в качестве показателя, характеризующего эффективность, объясняется тем, что она отражает конечный исход лечения.

Для расчета затрат бюджета, связанных с применением рассматриваемых комбинаций препаратов, был выбран период 2019–2021 гг., так как предполагается, что в случае включения рибоциклиба или палбоциклиба в перечень ЖНВЛП в 2018 г. пациенты станут получать один из указанных препаратов только начиная с 2019 г. Рассматриваемые сценарии являются взаимоисключающими, т. е. предполагается, что в перечень ЖНВЛП будет включен только 1 препарат: рибоциклиб или палбоциклиб, поэтому влияние на бюджет Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи оценивалось как разница между бюджетными расходами в случае включения рибоциклиба по сравнению со случаем включения палбоциклиба. При этом было сделано предположение о том, что ингибиторы CDK4/6 будут получать только пациенты с впервые выявленным местно-распространенным или метастатическим гормонозависимым РМЖ, так как в официальных статистических данных отсутствует информация о распределении состоящих на учете больных по стадиям заболевания (распределение по стадиям заболевания представлено только для впервые выявленных случаев).

Прогноз численности пациентов, которые будут получать рибоциклиб или палбоциклиб, основан на регрессионном анализе числа случаев РМЖ, выявленных на III и IV стадии в 2007–2016 гг., на 1 тыс. женского населения РФ [1]. С использованием полученного регрессионного уравнения была спрогнозирована впервые выявленная заболеваемость РМЖ на III и IV стадии в расчете на 1 000 женщин в 2019–2021 гг., которая затем была умножена на соответствующий прогноз численности женского населения РФ (средний вариант демографического прогноза Росстата от 22.12.2017). Прогноз числа выявленных случаев РМЖ III и IV стадии корректировался на долю случаев гормонозависимого HER2-отрицательного РМЖ (65 %), а также на коэффициент, отражающий частоту возможного применения рибоциклиба среди таких пациенток (60 %). Значение указанных поправочных коэффициентов оценивалось экспертным методом.

В итоге терапию рибоциклибом или палбоциклибом в 2019 г. смогут получить 8 162 больных, в 2020 г. — 8 217, в 2021 г. — 8 270.

Для расчета затрат бюджета в 2019 г. прогнозное число больных было умножено на прямые медицинские расходы, связанные с применением рибоциклиба или палбоциклиба в течение первых 12 мес терапии:

$$\text{Budget}_{i,t} = \text{Patients}_t \times \text{Cost}_i^1,$$

где $\text{Budget}_{i,t}$ — расходы бюджета при применении варианта терапии i в год t , Patients_t — число пациентов, начинающих терапию одним из ингибиторов CDK4/6 в году t , Cost_i^1 — прямые медицинские расходы за 1 год ведения пациента с использованием варианта терапии i .

Для определения затрат бюджета в 2020 г. учитывались как расходы на терапию новых пациентов (у которых местно-распространенный или метастатический гормонозависимый HER2-отрицательный РМЖ был выявлен в 2020 г.), так и на продолжение терапии пациентов, которые приступили к ней в 2019 г.:

$$\text{Budget}_{i,2020} = \text{Patients}_{2020} \times \frac{\text{Cost}_i^1}{1,05} + \text{Patients}_{2019} \times (\text{Cost}_i^2 - \text{Cost}_i^1),$$

где Cost_i^2 — прямые медицинские расходы за первые 2 года ведения пациента с использованием варианта терапии i , а 1-й множитель разделен на 1,05 для приведения расходов к одному периоду — 2019 г. (расходы на пациентов 2019 г. уже включают соответствующее дисконтирование). Расходы бюджета в 2021 г. определялись аналогично.

Результаты и обсуждение

Стоимость курса терапии. Согласно Правилам формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи (утв. постановле-

нием Правительства РФ от 28 августа 2014 г. № 871 [19]), одним из критериев клинико-экономической оценки лекарственных препаратов для включения в перечень ЖНВЛП является стоимость курса или годового лечения лекарственным препаратом.

При условии сохранения начального режима дозирования рибоциклиба (600 мг/сут в течение 21 дня 28-дневного цикла) стоимость 1 мес терапии данным лекарственным препаратом в комбинации с летрозолом составляет 270 814,18 руб. (табл. 5). В свою очередь, стоимость 1 мес терапии палбоциклибом в комбинации с летрозолом составляет 296 517,21 руб., что на 25 703,04 руб. больше по сравнению с вариантом с рибоциклибом. Таким образом, стоимость 1 мес терапии рибоциклибом меньше альтернативного варианта на 9 %.

Результаты моделирования динамики прогрессирования РМЖ. Согласно результатам моделирования (рис. 2) распределение пациентов по состояниям модели является достаточно близким, однако во все периоды при использовании рибоциклиба прогрессирование заболевания развивается у меньшего числа пациентов, а выживаемость пациентов выше по сравнению с использованием палбоциклиба. К концу 5-летнего периода моделирования от 85 % (рибоциклиб) до 88 % (палбоциклиб) пациентов находятся вне состояния «стабильная фаза», а живы от 49 % (палбоциклиб) до 55 % (рибоциклиб) пациентов.

В целом за 5-летний период моделирования общее число прожитых человеко-лет при использовании рибоциклиба составило 4,01 года (в том числе 2,42 года в состоянии «стабильная фаза» и 1,59 года в состоянии «прогрессирование»), а при использовании

Таблица 5. Стоимость месяца терапии с использованием рибоциклиба или палбоциклиба

Table 5. Cost of therapy with ribociclib and palbociclib per month

№	Лекарственный препарат Drug	Режим применения Treatment regimen	Стоимость упаковки, руб. Price per pack, RUB	Число упаковок на 1 мес Number of packs per month	Стоимость месячной терапии Cost of therapy per month	Итого, руб. Total, RUB
1	Рибоциклиб Ribociclib	600 мг/сут в цикле 21/7 600 mg/day (3-weeks-on/1-week-off)	246 454 (200 мг № 63) 246 454 (200 mg x 63)	23/21 = 1,1	269 925	270 814
	Летрозол Letrozole	2,5 мг ежедневно 2.5 mg/day	2 963 (2,5 мг № 100) 2,963 (2.5 mg x 100)	0,30	889	
2	Палбоциклиб Palbociclib	125 мг/сут в цикле 21/7 125 mg/day (3-weeks-on/1-week-off)	269 922 (125 мг № 21) 269 922 (125 mg x 21)	23/21 = 1,1	295 628	296 517
	Летрозол Letrozole	2,5 мг ежедневно 2.5 mg/day	2 963 (2,5 мг № 100) 2 963 (2.5 mg x 100)	0,30	889	

Примечание. Источник данных: расчеты авторов.

Note. Source of information: own calculations.

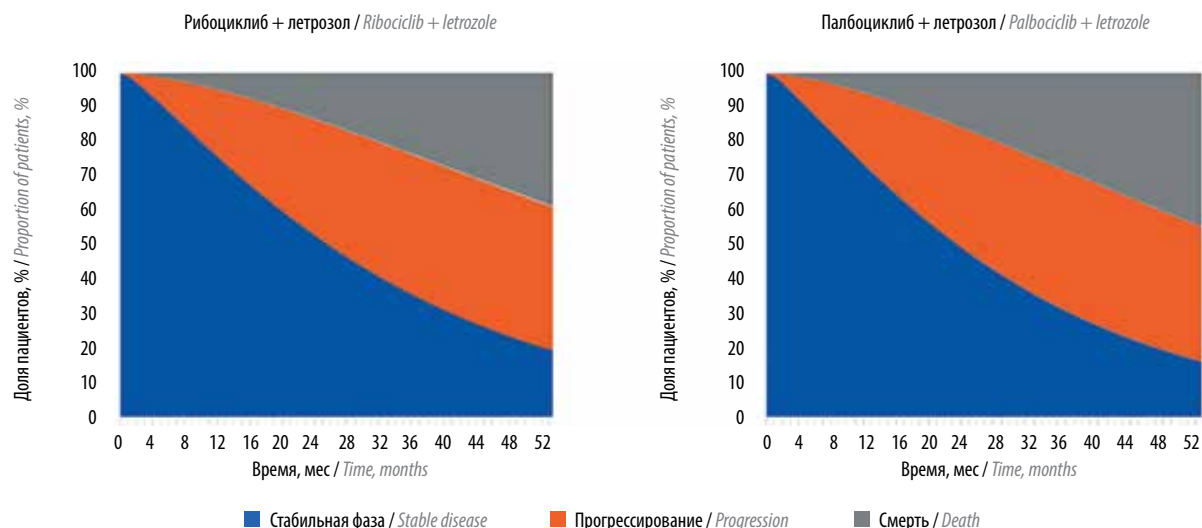


Рис. 2. Распределение пациентов по состояниям модели при использовании сравниваемых вариантов лечения

Fig. 2. Distribution of patients according to the states in the model, when using comparable treatment options

палбоциклиба — 3,86 года (в том числе 2,28 года «в стабильной фазе» и 1,58 года «в прогрессировании»).

Следует отметить, что полученные различия в эффективности объясняются использованием рассчитанных при скорректированном непрямом сравнении отношений угроз при применении рибоциклиба против применения палбоциклиба по 2 критериям: общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования. В обоих случаях отношение угроз было <1 , что предполагает более высокую эффективность рибоциклиба, однако необходимо отметить, что статистически значимые различия в эффективности данных препаратов отсутствуют. Поэтому в ходе анализа чувствительности оценивалось изменение результатов фармакоэкономического анализа при изменении отношения угроз в рамках 95 % доверительных интервалов.

Оценка затрат на ведение 1 пациента. При применении рибоциклиба в 1-й линии терапии гормонозависимого HER2-отрицательного местно-распространенного или метастатического РМЖ за период 5 лет средние расходы на 1 пациента составят 4 991 168 руб., а в случае применения палбоциклиба — 6 153 834 руб. (табл. 6). Таким образом, в расчете на 1 пациента применение рибоциклиба позволяет сократить расходы на 1 162 666 рублей, или на 18,9 % по сравнению с применением палбоциклиба.

Основным источником различий в прямых медицинских расходах является стоимость лекарственной терапии 1-й линии, которая в случае применения рибоциклиба дешевле на 1 168 328 руб. в расчете на 1 пациента. В свою очередь, меньшие затраты на терапию рибоциклибом объясняются более низкой стоимостью месячного курса лечения данным препаратом по сравнению с палбоциклибом, а также возможностью экономии в случае снижения суточной дозы.

Как и ожидалось, расходы на лекарственное обеспечение доминируют в структуре затрат: в обоих вариантах они составляют около 98 % всех затрат, причем расходы на лекарственную терапию 1-й линии составляют от 88 % (вариант с рибоциклибом) до 90 % (вариант с палбоциклибом).

Анализ «затраты-эффективность». Вариант терапии с использованием рибоциклиба характеризуется лучшим соотношением «затраты/эффективность»: в расчете на 1 год сохраненной жизни терапия с использованием данного препарата стоит 1 244 906 руб/год против 1 595 867 руб/год в случае использования палбоциклиба (табл. 7). Основной эффект достигается за счет более низкой стоимости терапии с использованием рибоциклиба, так как показатели выживаемости различаются незначительно.

Влияние на бюджет. Согласно нашему прогнозу, основанному на статистических данных и экспертных оценках, в 2019–2021 гг. будет ежегодно выявлено 8162–8270 пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным местно-распространенным или метастатическим РМЖ, которым может быть показана терапия с использованием ингибиторов CDK4/6 — рибоциклиба или палбоциклиба. В случае, если в перечень ЖНВЛП будет включен рибоциклиб, бюджетные расходы на ведение представленного числа пациентов в 2019 г. составят 17,8 млрд руб. (табл. 8). В случае включения в перечень ЖНВЛП палбоциклиба расходы бюджета Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи будут выше и составят 22,3 млрд рублей. Таким образом, уже в 1 год в случае включения в перечень ЖНВЛП препарата рибоциклиб и его применения среди целевой популяции расходы государственного бюджета будут на 4,5 млрд руб. (20 %) меньше по сравнению с палбоциклибом.

Таблица 6. Средние прямые медицинские расходы на 1 пациента за 5 лет, руб/чел

Table 6. Average direct medical costs per patient per 5 years, RUB/patient

Вариант терапии/вид расходов Type of therapy/type of costs	Рибоциклиб + летрозол Ribociclib + letrozole	Палбоциклиб + летрозол Palbociclib + letrozole	Разница (рибоциклиб – палбоциклиб) Difference (ribociclib – palbociclib)
Стабильная стадия Stable disease	4 450 254	5 614 438	–1 164 185
Первая линия лекарственной терапии (рибоциклиб/палбоциклиб + летрозол) First-line therapy (ribociclib/palbociclib + letrozole)	4 414 501	5 582 829	–1 168 328
Лечение нежелательных явлений Treatment of adverse events	5192	1977	3215
Хирургическое лечение (мастэктомия) Surgical treatment (mastectomy)	3070	3070	0
Лучевая терапия Radiotherapy	11 055	11 055	0
Профилактика потери минеральной плотности костной ткани Prevention of bone mineral density loss	4368	4121	247
Мониторинг лечения (амбулаторные визиты) Treatment monitoring (outpatient visits)	12 068	11 386	682
Прогрессирование Progression	540 915	539 396	1519
Вторая и 3-я линии лекарственной терапии Second- and third-line therapy	524 572	523 012	1560
Лучевая терапия Radiotherapy	6205	6277	–71
Профилактика потери минеральной плотности костной ткани Prevention of bone mineral density loss	2694	2686	8
Мониторинг лечения (амбулаторные визиты) Treatment monitoring (outpatient visits)	7443	7421	22
Итого Total	4 991 168	6 153 834	–1 162 666

Примечание. Источник данных: расчеты авторов.

Note. Source of information: own calculations.

Таблица 7. Результаты анализа «затраты/эффективность»

Table 7. Results of cost-effectiveness analysis

Показатель Parameter	Рибоциклиб + летрозол Ribociclib + letrozole	Палбоциклиб + летрозол Palbociclib + letrozole	Разница (рибоциклиб/палбоциклиб), % Difference (ribociclib/palbociclib), %
Затраты, руб/чел Costs, RUB/patient	4 991 168	6 153 834	–19
Среднее число прожитых человеко-лет Average number of life-years gained	4,01	3,86	4
Соотношение «затраты/эффективность» Cost-effectiveness ratio	1 244 906	1 595 867	–22

Примечание. Источник данных: расчеты авторов.

Note. Source of information: own calculations.

Таблица 8. Результаты анализа влияния на бюджет, млрд руб.

Table 8. Budget impact analysis results, billion RUB

Группа пациентов Patient group	При включении рибоциклиба в перечень ЖНВЛП When including ribociclib into the VEDL			При включении палбоцикли- ба в перечень ЖНВЛП When including palbociclib into the VEDL			Влияние на бюджет (рибоциклиб—палбоциклиб) Budget impact (ribociclib—palbociclib)		
	2019	2020	2021	2019	2020	2021	2019	2020	2021
Новые пациенты Newly diagnosed patients	17,8	17,0	16,3	22,3	21,4	20,5	−4,5	−4,3	−4,2
Пациенты 2-го года* Second-year patients*	—	9,8	9,4	—	12,8	12,3	0	−2,9	−2,8
Пациенты 3-го года* Third-year patients*	—	—	6,2	—	—	7,6	0	0	−1,3
Всего Total	17,8	26,9	32,0	22,3	34,1	40,3	−4,5	−7,3	−8,3

Примечание. *Пациенты 2-го и 3-го года означают пациентов, приступивших к терапии ингибиторами CDK4/6 в прошлом и позапрошлом годах соответственно. Источник данных: расчеты авторов. ЖНВЛП — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.

Note. *Second- and third-year patients are those started therapy with CDK4/6 inhibitors last year and the year before last respectively. Source of information: own calculations. VEDL — vital and essential drug list.

Во 2-й и 3-й годы различие в расходах между рассматриваемыми вариантами терапии увеличивается, так как к терапии дополнительно приступают новые пациенты. Так, в 2020 г. расходы бюджета в случае использования рибоциклиба составят 26,9 млрд руб. (в том числе 17 млрд руб. на терапию пациентов, приступавших к лечению рибоциклибом в 2020 г., и 9,8 млрд руб. на терапию пациентов, приступивших к лечению рибоциклибом в 2019 г.), а в случае использования палбоциклиба — 34,1 млрд руб. (в том числе 21,4 млрд руб. на терапию новых пациентов и 12,8 млрд руб. на терапию пациентов, приступивших к лечению с использованием ингибиторов CDK4/6 годом ранее). В 2021 г. расходы бюджета Программы государственных гарантий в случае использования рибоциклиба составят 32 млрд руб., а в случае использования палбоциклиба — 40,3 млрд руб.

Таким образом, включение рибоциклиба в перечень ЖНВЛП приведет к меньшим бюджетным расходам в каждый из 3 лет после начала их применения в рамках Программы государственных гарантий, а общая экономия бюджетных средств в случае использования рибоциклиба по сравнению со случаем использования палбоциклиба за 3 года составит 20,1 млрд руб., или около 21 %.

Анализ чувствительности. Для проведения анализа чувствительности полученных результатов мы оценили изменение разницы в расходах, связанных с применением рибоциклиба, по сравнению со случаем применения палбоциклиба в расчете на 1 пациента за 5 лет при колебаниях следующих параметров модели:

- изменение цены на рибоциклиб в рамках ± 20 % от базового значения;

- изменение цены на палбоциклиб в рамках ± 20 % от базового значения;
- отказ от учета экономии вследствие снижения суточной дозы рибоциклиба;
- изменение отношения угроз прогрессирования или смерти при применении рибоциклиба по сравнению с палбоциклибом в рамках 95 % доверительного интервала;
- изменение отношения угроз смерти при применении рибоциклиба по сравнению с палбоциклибом в рамках 95 % доверительного интервала.

Результаты проведенного анализа чувствительности отражены на рис. 3, из которого видно, что разница в расходах в значительной степени зависит от отношения угроз прогрессирования или смерти, цен на рибоциклиб и палбоциклиб, а также от факта учета возможной экономии в случае снижения суточной дозы рибоциклиба. Все указанные параметры напрямую влияют на стоимость лекарственной терапии рибоциклибом или палбоциклибом, так как изменяют либо цены на лекарственные препараты, либо длительность их применения, либо количество принимаемого активного вещества.

Необходимо учитывать, что при достижении нижней границы доверительного интервала для отношения угроз прогрессирования или смерти при применении рибоциклиба по сравнению с палбоциклибом (0,644) вариант терапии с использованием рибоциклиба оказывается на 49 тыс. руб. дороже варианта терапии с использованием палбоциклиба. Во всех остальных случаях вариант с использованием рибоциклиба по-прежнему дешевле варианта с палбоциклибом.

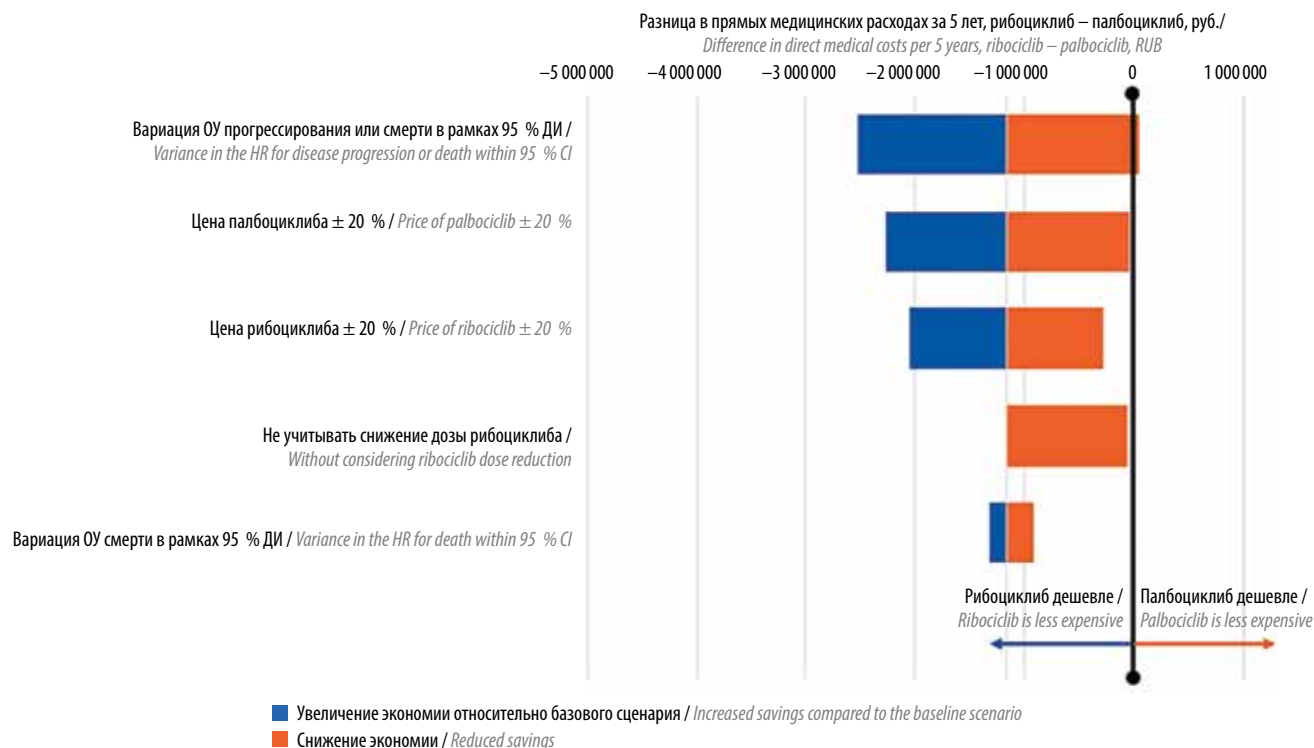


Рис. 3. Анализ чувствительности, руб. ОУ – отношение угроз, ДИ – доверительный интервал

Fig. 3. Sensitivity analysis, RUB. HR – hazard ratio, CI – confidence interval

Заключение

В исследовании был проведен фармакоэкономический анализ применения препарата рибоциклиб в комбинации с ИА у женщин в постменопаузе с местно-распространенным или метастатическим гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ по сравнению с применением препарата палбоциклиб в комбинации с ИА. По итогам исследования были сделаны следующие выводы:

- средняя стоимость 1 мес терапии с использованием рибоциклиба (270 814,18 руб.) меньше стоимости 1 мес терапии с использованием палбоциклиба (296 517,21 руб.) на 9 %;
- расходы на терапию 1 пациентки в постменопаузе с местно-распространенным или метастатическим гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ при использовании рибоциклиба за 5 лет составляют 4 991 168 руб., что на 1 162 666 руб., или 19 %, меньше по сравнению с расходами на терапию с использованием палбоциклиба (6 153 834 руб.) за тот же период;

- рибоциклиб характеризуется лучшим (меньшим) соотношением «затраты/эффективность» по сравнению с палбоциклибом: 1 244 906 против 1 595 867 руб./год сохраненной жизни;
- в случае, если к терапии рибоциклибом или палбоциклибом будут приступать по 8162–8270 пациентов ежегодно (прогноз числа пациентов, которые могут быть пролечены с использованием ингибиторов CDK4/6 в РФ), расходы бюджета Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи при использовании рибоциклиба составят от 17,8 млрд руб. в 1-й год до 32 млрд руб. в 3-й год; расходы на применение палбоциклиба – от 22,3 млрд руб. в 1-й год до 40,3 млрд руб. в 3-й год. Расходы бюджета в рамках Программы государственных гарантий будут на 4,5 млрд руб. (20 %) меньше по сравнению со случаем использования палбоциклиба в 1-й год после начала применения данных препаратов, на 7,3 млрд руб. меньше (21 %) – во 2-й год, на 8,3 млрд руб. меньше (20 %) – в 3-й год.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2016 (incidence and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: P. Herzen Moscow Oncology Research Institute – a branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia, 2017. 250 p. (In Russ.)].
2. Клинические рекомендации Минздрава России. Рак молочной железы. Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=236#/text>. [Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. Breast cancer. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=236#/text>. (In Russ.)].
3. Клинические рекомендации РООМ по лечению метастатического рака молочной железы. Общероссийская общественная организация «Российское общество онкомамологов», 2014 г. Доступно по: <http://www.breastcancer-society.ru/rek/view/29>. [Clinical guidelines of the Russian Society of Oncomamologists on the treatment of metastatic breast cancer. Russian public organization “Russian Society of Oncomamologists”, 2014. Available at: <http://www.breastcancer-society.ru/rek/view/29>. (In Russ.)].
4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком молочной железы. Ассоциация онкологов России, Москва, 2014 г. Доступно по: <http://oncology-association.ru/docs/recommend/may2015/24vz-rek.pdf>. [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of breast cancer. Russian Association of Oncologists, Moscow, 2014. Available at: <http://oncology-association.ru/docs/recommend/may2015/24vz-rek.pdf>. (In Russ.)].
5. Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС). Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. [State Register of Medicines (SRM). Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. (In Russ.)].
6. Распоряжение Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2018 год». [Decree of the Russian Federation Government No. 2323-r dated October 23, 2017 “On the approval of the list of vital and essential drugs for 2018”. (In Russ.)].
7. Плавинский С.Л., Шабалкин П.И. Использование ингибитора циклин-зависимых киназ 4/6 (палбоциклиб) в терапии гормон-зависимого метастатического рака молочной железы. Анализ затраты – последствия. Сибирский онкологический журнал 2017;4(16):19–25. [Plavinskiy S.L., Shabalkin P.I. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (palbociclib) in the treatment of hormone-dependent metastatic breast cancer. Cost – impact analysis. Sibirskiy onkologicheskii zhurnal = Siberian Journal of Oncology 2017;4(16):19–25. (In Russ.)].
8. Hortobagyi G.N., Stemmer S.M., Burris H.A. et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. N Engl J Med 2016;375(18):1738–48. PMID: 27717303. DOI: 10.1056/NEJMoa1609709.
9. Sonke G.S., Hart L.L., Campone M. et al. Ribociclib with letrozole vs letrozole alone in elderly patients with hormone receptor-positive, HER2-negative breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. Breast Cancer Res Treat 2018;167(3):659–69. PMID: 29058175. DOI: 10.1007/s10549-017-4523-y.
10. O’Shaughnessy J., Petrakova K., Sonke G.S. et al. Ribociclib plus letrozole versus letrozole alone in patients with de novo HR+, HER2-advanced breast cancer in the randomized MONALEESA-2 trial. Breast Cancer Res Treat 2018;168(1):127–34. PMID: 29164421. DOI: 10.1007/s10549-017-4518-8.
11. Hortobagyi G.N. et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. Ann Oncol 2018 Apr 27. PMID: 29718092. DOI: 10.1093/annonc/mdy155.
12. Tremblay G., Chandiwana D., Dolph M. et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of ribociclib and palbociclib in HR+, HER2-advanced breast cancer. Cancer Manag Res 2018;10:1319–27. PMID: 29861642. DOI: 10.2147/CMAR.S163478.
13. Finn R.S., Crown J.P., Lang I. et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. Lancet Oncol 2015;16(1):25–35. PMID: 25524798. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71159-3.
14. Finn R.S., Martin M., Ruqo H.S. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. N Engl J Med 2016;375(20):1925–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1607303.
15. Данные о предельных размерах оптовых надбавок и предельных размерах розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах российской федерации (данные за 4 квартал 2017 г.) Доступно по: <https://fas.gov.ru/documents/605937>. [Information on the maximum wholesale and retail allowances for vital and essential medicines in the regions of the Russian Federation (as of Q4 2017). Available at: <https://fas.gov.ru/documents/605937>. (In Russ.)].
16. Saad E.D., Katz A., Buyse M. Overall survival and post-progression survival in advanced breast cancer: a review of recent randomized clinical trials. J Clin Oncol 2010;28(11):1958–62. PMID: 20194852. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.5414.
17. Постановление Правительства РФ от 8 декабря 2017 г. № 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов». [Decree of the Russian Federation Government No. 1492 dated December 8, 2017 “On the Programme of state guarantees for free medical care for Russian citizens in 2018 and planning periods of 2019 and 2020”. (In Russ.)].
18. Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации № 11–7/10/2–8080 от 21 ноября 2017 года «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования». [Letter of the Ministry of Health of Russia No. 11–7/10/2–8080 dated November 21, 2017 “Methodical recommendations on options of paying for medical care using the funds of compulsory medical insurance”. (In Russ.)].
19. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 (ред. от 12.06.2017) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». [Decree of the Russian Federation Government No. 871 dated August 28, 2014 (rev. as of June 12, 2017) “On the approval of Rules for forming the lists of medicines and the minimum assortment of medicines necessary for providing medical care”. (In Russ.)].

Вклад авторов

Н.А. Авксентьев, М.В. Журавлева, Е.М. Пазухина, А.В. Снеговой, М.Ю. Фролов — написание текста рукописи, получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

N.A. Avksentyev, M.V. Zhuravleva, E.M. Pazukhina, A.V. Snegovoy, M.Yu. Frolov — article writing, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Данное клинко-экономическое исследование проведено при поддержке фармацевтической компании ООО «Новартис Фарма».

Financing. The study was funded by Novartis Pharma LLC.

Статья поступила: 25.05.2018. **Принята к публикации:** 25.06.2018.

Article received: 25.05.2018. **Accepted for publication:** 25.06.2018.