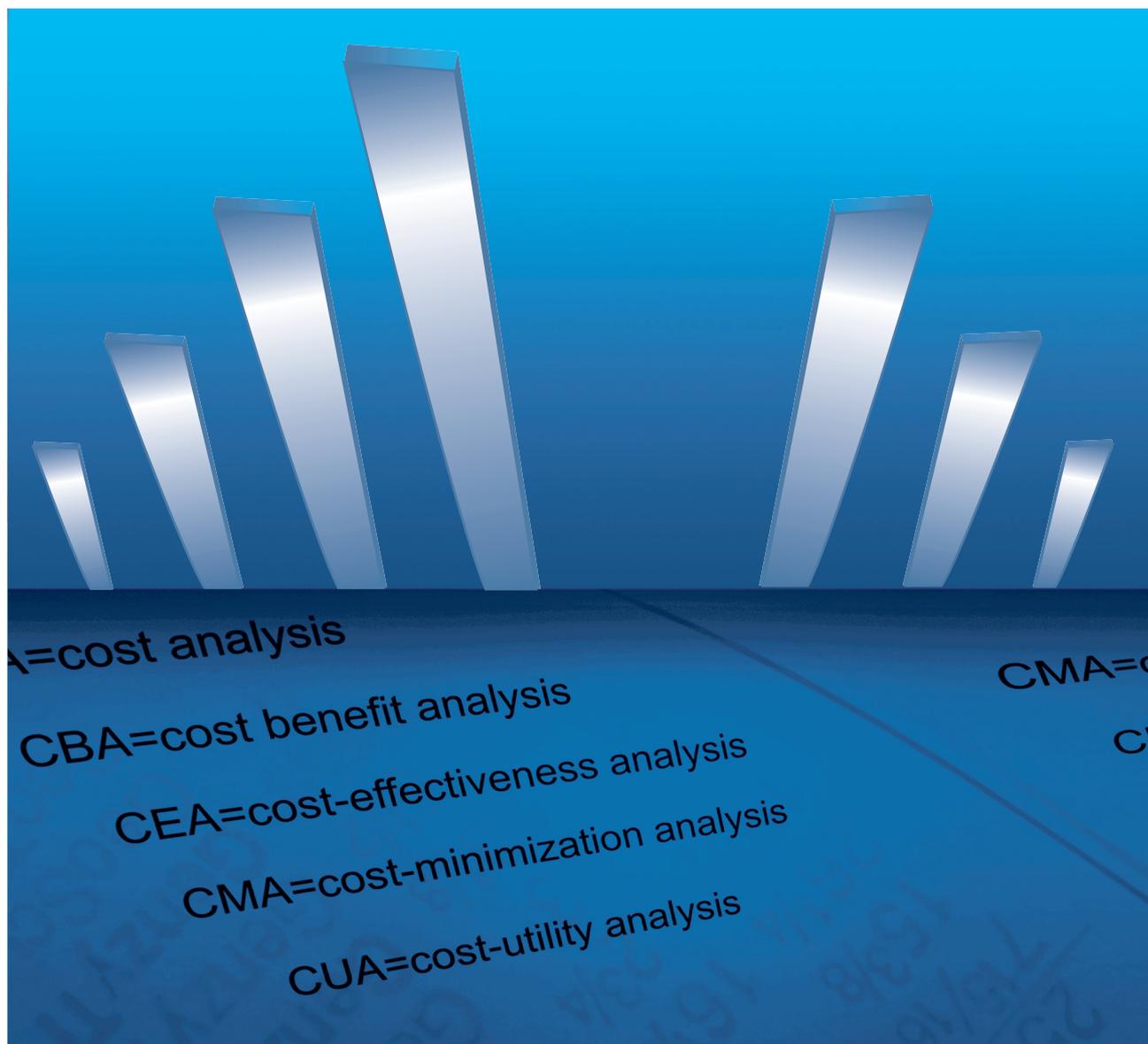


# Фармакоэкономика

Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология



## FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology

2019 Vol. 12 №4

[www.pharmacoeconomics.ru](http://www.pharmacoeconomics.ru)

- Фармакоэкономические аспекты применения ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6 в первой линии терапии местнораспространенного или метастатического рака молочной железы
- Оптимизация лекарственного обеспечения пациентов со злокачественными новообразованиями на уровне субъекта Российской Федерации
- Оценка технологий здравоохранения в Австралии

№4 <sup>Том 12</sup>  
2019



DOI: 10.17749/2070-4909.2019.12.4.279-290

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

# Фармакоэкономические аспекты применения ингибиторов циклинзависимых киназ 4 и 6 в первой линии терапии местно-распространенного или метастатического рака молочной железы

Авксентьев Н.А.<sup>1,2</sup>, Лубенникова Е.В.<sup>3</sup>, Фролов М.Ю.<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов Российской Федерации» (Настасьинский пер., д. 3 стр. 2, Москва 127006, Россия)

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации» (просп. Вернадского, д. 82, Москва 119571, Россия)

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Каширское шоссе, д. 24, Москва 115478, Россия)

<sup>4</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пл. Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград 400131, Россия)

<sup>5</sup> Государственное бюджетное учреждение «Волгоградский медицинский научный центр» (пл. Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград 400131, Россия)

**Для контактов:** Авксентьев Николай Александрович, e-mail: na@nifi.ru

## Резюме

Для лечения местно-распространенного или метастатического гормонозависимого HER2-отрицательного рака молочной железы (РМЖ) у женщин в постменопаузе в настоящее время доступен новый класс лекарственных препаратов: ингибиторы циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6) палбоциклиб, рибоциклиб и абемациклиб.

**Цель** – проведение комплексного фармакоэкономического анализа применения включенных в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) ингибиторов CDK4/6 палбоциклиба и рибоциклиба в комбинации с летрозолом в первой линии лечения с позиции российского здравоохранения.

**Материалы и методы.** Фармакоэкономический анализ состоял из двух частей: клинико-экономического исследования и анализа влияния на бюджет. В качестве метода клинико-экономического исследования была выбрана «минимизация затрат», так как согласно имеющимся литературным данным применение рассматриваемых альтернатив характеризуется равной клинической эффективностью. Анализировались прямые медицинские расходы на лекарственную терапию и на лечение связанных с ней нежелательных явлений за период пяти лет с учетом постепенной отмены лекарственных препаратов по мере прогрессирования заболевания и снижения дозы ингибиторов CDK4/6 при развитии нежелательных лекарственных реакций. Горизонт анализа влияния на бюджет составил три года и охватывал период 2020-2022 гг. Анализ влияния на бюджет проводился в предположении предоставления палбоциклиба либо рибоциклиба всей целевой популяции пациентов.

**Результаты.** Средние прямые медицинские расходы на лечение одного пациента при использовании комбинации палбоциклиба и летрозола составляют 2 082 333 руб. за пять лет, что на 505 016 руб., или 19,5% меньше по сравнению с прямыми медицинскими расходами в случае использования режима рибоциклиб + летрозол за тот же период времени. С учетом сложившихся трендов заболеваемости РМЖ в 2020-2022 гг. в России на терапию ингибиторами CDK4/6 будут ежегодно претендовать 8 098-8 221 новых больных. В случае лечения указанной популяции больных с использованием палбоциклиба расходы бюджетов бюджетной системы РФ за период трех лет могут быть снижены на 9 087 млн руб., или на 22,5% по сравнению со случаем применения рибоциклиба.



## Введение / Introduction

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре заболеваемости (впервые выявленной и общей) и смертности женского населения России [1,2]. Так, в 2017 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 70 569 новых случаев заболеваемости РМЖ у женщин, что составляет более 21% всех новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) у женского населения России [1]. За тот же период зарегистрировано 22 098 случаев смерти женщин от РМЖ, что составляет более 16% случаев смерти от ЗНО женского населения [1]. На конец 2017 г. на учете находилось 669 636 больных РМЖ [2].

Лекарственная терапия – основной метод лечения РМЖ поздних стадий. Стандартом лечения HER2-положительного РМЖ является проведение анти-HER2 терапии в сочетании с химио- или гормонотерапией [3]. Большим гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ в качестве первой и второй линии лечения рекомендуется гормонотерапия в комбинации с ингибиторами циклин-зависимых киназ 4/6 (CDK4/6) [3].

Палбоциклиб и рибоциклиб – пероральные селективные ингибиторы CDK4/6, которые показаны для лечения местно-распространенного или метастатического гормонозависимого HER2-отрицательного РМЖ в сочетании с ингибиторами ароматазы (ИА) в качестве 1-й линии терапии у женщин в постменопаузе, а также в сочетании с фулвестрантом у женщин, получавших предшествующую терапию [4,5]. Рекомендуемая схема приема палбоциклиба – 125 мг 1 раз в сут. в течение 21 дня с последующим перерывом 7 дней [4]; рибоциклиба – 600 мг (3 табл. по 200 мг) 1 раз в сут. в течение 21 дня, с последующим перерывом в приеме препарата в течение 7 дней [5]. В случае развития нежелательных явлений возможна модификация режима применения: суточная доза палбоциклиба может быть снижена до 100 или 75 мг [4], а рибоциклиба – до 400 или 200 мг [5]. Терапию следует продолжать до прогрессирования болезни или развития непереносимой токсичности.

С 2019 г. рибоциклиб включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) [6]. С 2020 г. он также включен в перечень программы обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС) [7]. Палбоциклиб входит в перечни ЖНВЛП и ОНЛС с 2020 г. [7]. Несмотря на это, для принятия решения о финансировании лечения данными препаратами за счет средств льготных программ необходимо иметь наиболее актуальную информацию об их сравнительной фармакоэкономической эффективности.

К настоящему времени опубликованы результаты нескольких фармакоэкономических исследований, в которых оценивалось применение палбоциклиба и рибоциклиба как в первой [8], так и во второй [9] линии терапии, однако их результаты устарели в связи с изменением цен на лекарственные препараты. Кроме того, в октябре 2018 г. изменились требования к методическому качеству фармакоэкономических исследований [10].

**Цель** – проведение комплексного фармакоэкономического анализа применения палбоциклиба либо рибоциклиба в комбинации с летрозолом в первой линии терапии местно-распространенного или метастатического гормонозависимого HER2-отрицательного РМЖ у женщин в постменопаузе с позиции российского здравоохранения с учетом актуальных требований к методологическому качеству фармакоэкономических исследований.

## Материалы и методы / Materials and Methods

В качестве вариантов сравнения для проведения клинко-экономического исследования были выбраны следующие комбинации лекарственных препаратов:

1. Палбоциклиб+летрозол<sup>1</sup> (далее – вариант «Палбоциклиб» или «Вариант 1»);

2. Рибоциклиб+летрозол (далее – вариант «Рибоциклиб» или «Вариант 2»).

Применение данных режимов в первой линии терапии изучалось в крупных рандомизированных клинических исследованиях III фазы: PALOMA-2 [11] (палбоциклиб) и MONALEESA-2 [12,13] (рибоциклиб). Комбинация с ингибиторами CDK4/6 позволила значительно увеличить медиану времени до прогрессирования по сравнению с монотерапией летрозолом.

Прямое сравнение эффективности рибоциклиба и палбоциклиба в РКИ не проводилось. Однако в литературе доступны результаты не-прямых сравнений эффективности и безопасности данных лекарственных препаратов. Так, в сетевом метаанализе [14] было установлено, что отношение рисков (ОР) прогрессирования или смерти при применении комбинации рибоциклиб+летрозол по сравнению с режимом палбоциклиб+летрозол составляет 1,00 (95% ДИ: 0,72-1,39), а отношение шансов (ОШ) достижения объективного ответа при применении палбоциклиба+летрозолола по сравнению со случаем применения рибоциклиба+летрозолола составляет 1,30 (95% ДИ: 0,83-2,02). Таким образом, по результатам данного метаанализа можно сделать вывод, что статистически значимые различия в эффективности рассматриваемых альтернатив по критериям – выживаемость без прогрессирования и частота объективного ответа на терапию – отсутствуют.

Аналогичные выводы получены по результатам непрямого сравнения безопасности рассматриваемых режимов [15], с точки зрения частоты возникновения любого НЯ 3-4 ст., частоты развития лейкопении 3-4 ст., анемии 3-4 ст., нейтропении 3-4 ст., диареи 3-4 ст. и удлинения интервала QTcF свыше 480 мсек. Было показано, что статистически значимые различия в безопасности рассматриваемых альтернатив отсутствуют по всем указанным критериям, за исключением частоты удлинения интервала QTcF свыше 480 мсек. Относительный риск (ОР) развития данного НЯ при применении палбоциклиба+летрозолола по сравнению со случаем применения рибоциклиба+летрозолола составил 0,02 (95%, ДИ: 0,01-0,06).

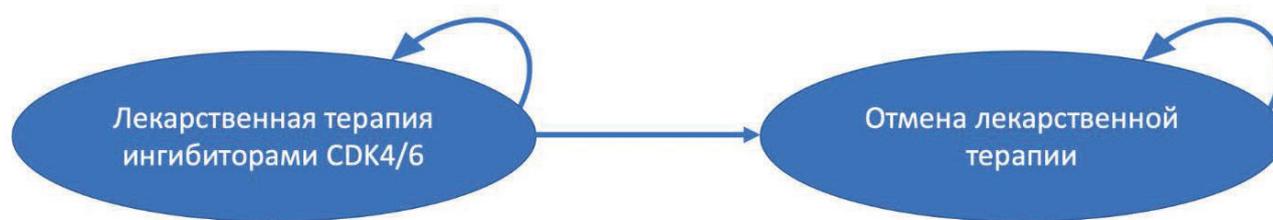
Наконец, в скорректированном непрямом сравнении [16] показано, что ОР прогрессирования или смерти при применении рибоциклиба+летрозолола по сравнению со случаем применения палбоциклиба+летрозолола составляет 0,904 (95%, ДИ: 0,644-1,268), а ОР смерти при применении рибоциклиба+летрозолола по сравнению со случаем применения палбоциклиба+летрозолола составляет 0,839 (95%, ДИ: 0,440-1,598). Таким образом, можно сделать вывод о том, что статистически значимые различия в эффективности рассматриваемых альтернатив по критериям выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости отсутствуют.

В итоге в настоящее время накоплено большое число свидетельств, демонстрирующих отсутствие различий в эффективности применения палбоциклиба и рибоциклиба для лечения больных местно-распространенным или метастатическим гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ в 1-й линии терапии, однако имеются некоторые свидетельства наличия возможных различий в безопасности данных альтернатив. С учетом изложенного в качестве метода клинко-экономического исследования была выбрана «минимизация затрат».

### Математическая модель

Для проведения клинко-экономического исследования была разработана математическая модель, позволяющая оценить пря-

<sup>1</sup> По состоянию на 2020 г. летрозол в перечень ЖНВЛП не входит, однако фактически он закупается за счет средств государственного здравоохранения России в значительных объемах. Также следует отметить, что в перечень ЖНВЛП входит другой ингибитор ароматазы – анастрозол, который может использоваться в комбинации с ингибитором CDK4/6 вместо летрозолола. При этом все ИА характеризуются приблизительно равной или сопоставимой эффективностью и низкой стоимостью.



**Рисунок 1.** Структура марковской модели, описывающей длительность лекарственной терапии.  
Источник: составлено авторами.

**Figure 1.** Structure of the Markov model describing the duration of drug therapy.  
Source: the authors' version.

мые медицинские расходы, связанные с применением рассматриваемых вариантов сравнения, с учетом постепенной отмены терапии ингибиторами CDK4/6 по мере прогрессирования заболевания и редукции доз препаратов при развитии нежелательных лекарственных реакций. Кроме того, в модели оцениваются расходы на лечение нежелательных явлений 3-4 ст., частота развития которых различается между вариантами сравнения<sup>2</sup>.

Неоднородная марковская модель<sup>3</sup>, описывающая длительность лекарственной терапии с использованием препаратов сравнения, состоит из двух последовательных состояний, в которых могут находиться пациенты (рис. 1):

- Лекарственная терапия ингибиторами CDK4/6;
- Отмена лекарственной терапии.

Горизонт моделирования составил 5 лет, шаг модели – 1 мес. (30 дней). Горизонт оценки прямых медицинских расходов в клинико-экономическом исследовании составил 5 лет. Все затраты оценивались в расчете на одного пациента с позиции российского здравоохранения в 2019 г. и дисконтировались по ставке 5% годовых.

Все пациенты начинают терапию в состоянии «Лекарственная терапия ингибиторами CDK4/6», в котором проводится лекарственная терапия с использованием палбоциклиба (в варианте 1) или рибоциклиба (в варианте 2) в комбинации с летрозолом (в обоих вариантах). Далее в каждый цикл модели пациенты могут либо остаться в данном состоянии, либо перейти в состояние «Отмена лекарственной терапии». В случае перехода в состояние «Отмена лекарственной терапии» пациенты остаются в нем до конца периода моделирования.

Вероятность перехода между состояниями модели «Лекарственная терапия ингибиторами CDK4/6» и «Отмена лекарственной терапии» в период  $t$  ( $P_t^{StopTreatment}$ ) определялась с использованием следующей формулы:

$$P_t^{StopTreatment} = 1 - \frac{PFS_t}{PFS_{t-1}}, \quad (1)$$

где  $PFS_t$  – оценка выживаемости без прогрессирования при использовании рассматриваемых вариантов сравнения, которая предполагалась одинаковой для палбоциклиба и рибоциклиба в связи с отсутствием статистически значимых различий между данными препаратами по указанному критерию эффективности. Использованная в модели выживаемость без прогрессирования в базовом сценарии соответствует экстраполяции данных РКИ [11] с использованием распределения Вейбула (в альтернативных сценариях рассматривались иные распределения).

<sup>2</sup> Прочие категории расходов, включая расходы на последующие линии лекарственного и иного лечения, предоставление иных (не противоопухолевых) лекарственных препаратов, (например, для купирования болевого синдрома, для профилактики остеопороза) и другие, не учитывались в связи с тем, что данные категории расходов являются одинаковыми для рассматриваемых вариантов сравнения.

<sup>3</sup> В неоднородной марковской модели вероятности перехода между состояниями зависят от времени в модели.

Таким образом, в модели предполагается, что пациенты получают лекарственную терапию ингибиторами CDK4/6 до момента прогрессирования заболевания или смерти, в зависимости от того, что наступает ранее.

#### Учет расходов на лекарственную терапию в модели

Для целей оценки расходов на лекарственную терапию использовались режимы применения лекарственных препаратов, соответствующие инструкциями по их медицинскому применению:

- Палбоциклиб: начальная доза 125 мг/сут. в течение 21 дня, затем 7 дней перерыв + летрозол: 2,5 мг/сут., без перерыва [4];
- Рибоциклиб: начальная доза 600 мг/сут. в течение 21 дня, затем 7 дней перерыв + летрозол: 2,5 мг/сут., без перерыва [5].

Таким образом, один цикл лечения с использованием каждого из вариантов сравнения составляет 28 дней, а в течение одного месяца (30 дней) пациент принимает ингибиторы CDK4/6 в среднем 23 дня (21 день в течение одного цикла и 2 дня – в течение последующего).

Стоимость месячного курса терапии с использованием рассматриваемых вариантов сравнения рассчитывалась на основе цен лекарственных препаратов, представленных в **таблице 1**. При этом все цены на лекарственные препараты были увеличены на НДС (10%).

Для целей учета расходов на лекарственную терапию в варианте 1 в каждый период времени  $t$  на всех пациентов, находящихся в состоянии «Лекарственная терапия ингибиторами CDK4/6» в среднем за период  $t$ , начислялась стоимость месячного курса терапии с использованием палбоциклиба и летрозола. Отметим, что стоимость месячного курса с использованием палбоциклиба не зависит от режима применения данного препарата, так как упаковки, содержащие 21 капсулу по 75, 100 и 125 мг, стоят одинаково.

Для целей учета расходов на лекарственную терапию в варианте 2 в каждый период времени  $t$  на всех пациентов, находящихся в состоянии «Лекарственная терапия ингибиторами CDK4/6» в среднем за период  $t$ , начислялись расходы на месячный курс терапии с использованием рибоциклиба и летрозола с учетом коррекции дозы рибоциклиба, которые определялись по следующей формуле:

$$MCost_{R+L_t}^{Corr} = DoseInt_{Rt} \cdot MCost_R + MCost_L, \quad (2)$$

где  $MCost_{R+L_t}^{Corr}$  – расходы на месячный курс терапии с использованием рибоциклиба и летрозола с учетом коррекции дозы рибоциклиба в период  $t$ ;  $DoseInt_{Rt}$  – интенсивность дозирования рибоциклиба в период  $t$  (**табл. 2**);  $MCost_R$  – стоимость месячного курса лекарственной терапии с использованием рибоциклиба (без учета коррекции дозы);  $MCost_L$  – стоимость месячного курса лекарственной терапии с использованием летрозола.

#### Учет расходов на лечение нежелательных явлений в модели

Для целей учета расходов на лечение НЯ 3-4 ст. учитывались только те НЯ 3-4 ст., частота развития которых различается между рассматриваемыми вариантами сравнения. При этом в ходе поис-

Таблица 1. Цены на противоопухолевые лекарственные препараты, руб. (без НДС).

Table 1. Prices for anticancer drugs, rub. (before VAT).

МНН	Цена упаковки, руб. (без НДС)	Упаковка	Источник
Палбоциклиб	66 339,00	Капсулы 125 мг №21	Предоставлено производителем
		Капсулы 100 мг №21	
		Капсулы 75 мг №21	
Рибоциклиб	100 800,00	Таблетки 200 мг №63	Предложение производителя при включении препарата в программу ОНЛС
Летрозол	590,86	Таблетки 2,5 мг №30	Данные гос. закупок за 2018 г.*

Примечание. ГРЛС – государственный реестр лекарственных средств.

\* Данные о государственных закупках согласно информационной системе Headway.

Note. GRLS – the National register of medicines.

\* Public procurement data are given according to the Headway information system.

Таблица 2. Средняя интенсивность дозирования рибоциклиба по месяцам после начала лекарственной терапии, %.

Table 2. Average ribociclib doses according to the monthly drug therapy protocol, %.

Период, мес. после начала лечения	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16+
Средняя интенсивность дозирования рибоциклиба, %	98	97	95	93	92	90	89	87	86	84	83	81	80	79	77	76

Источник: расчеты авторов на основе опубликованных данных [8] в предположении равномерного снижения интенсивности дозирования рибоциклиба с 1 по 16 и последующие месяцы.

Source: Authors' calculations based on published data [8] under the assumption of a uniform ribociclib dose decrease from months 1 to 16 and afterwards.

ка литературы не было найдено результатов непрямого сравнения безопасности применения палбоциклиба и рибоциклиба в первой линии терапии местно-распространенного или метастатического гормонозависимого HER2-отрицательного РМЖ у женщин в постменопаузе, в котором рассматривались все доступные для анализа НЯ 3-4 ст. (то есть те НЯ 3-4 ст., частоты возникновения которых одновременно представлены в результатах РКИ палбоциклиба [11] и рибоциклиба [12, 13]). Поэтому такое не прямое сравнение безопасности было решено провести самостоятельно с использованием метода Бушера [17].

Было установлено, что единственными статистически значимыми различиями в безопасности палбоциклиба и рибоциклиба, с точки зрения частоты опубликованных в [11] и [12] НЯ 3-4 ст., являются частота возникновения тошноты 3-4 ст. и рвоты 3-4 ст.<sup>4</sup>. В частности, ОР возникновения тошноты 3-4 ст. при применении палбоциклиба+летрозоло по сравнению со случаем применения рибоциклиба+летрозоло составил 0,03 (95%, ДИ: 0,00-0,46), ОР возникновения рвоты 3-4 ст.: 0,08 (95%, ДИ: 0,01-0,75).

Для целей учета затрат частоты возникновения тошноты и рвоты 3-4 ст. при применении палбоциклиба были приняты равными значению в РКИ PALOMA-2 [11]: 0,23 и 0,45% соответственно. Частоты возникновения указанных НЯ при применении рибоциклиба были пересчитаны с учетом ОР, рассчитанных в ходе проведенного непрямого сравнения безопасности, и составили 7,12 и 5,34% соответственно.

<sup>4</sup> В литературе также представлены данные о наличии статистически значимых преимуществ в безопасности палбоциклиба по сравнению с рибоциклибом по критерию: частота удлинения интервала QTcF свыше 480 мсек., однако учесть расходы на лечение данного НЯ не представляется возможным в связи с тем, что оно лечится путем временной отмены ингибитора CDK4/6.

При оценке затрат на коррекцию рассматриваемых НЯ учитывались расходы на амбулаторные обращения (норматив финансовых затрат: 1 314,80 руб. на одно амбулаторное обращение по поводу заболевания согласно Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 г. [18]), а также на лекарственное лечение тошноты и рвоты.

Согласно практическим рекомендациям по профилактике и лечению НЯ при применении ингибиторов CDK4/6, у больных РМЖ [19] лечение тошноты и рвоты следует осуществлять с использованием обычных противорвотных препаратов: метоклопрамида (включен в Перечень ЖНВЛП [6]) или блокаторов 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов.

Согласно отечественным практическим рекомендациям по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных [20] к блокаторам 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов, которые могут применяться амбулаторно, относятся ондансетрон, гранисетрон и трописетрон, причем только ондансетрон включен в Перечень ЖНВЛП [7].

Поэтому для целей учета затрат на лечение тошноты и рвоты учитывалось применение метоклопрамида (в режиме 35 мг/сут. в течение 35 дней) и ондансетрона (в режиме 16 мг в теч. 5 дней). Распределение пациентов между указанными вариантами лечения составило 1:1.

Цены на метоклопрамид и ондансетрон, использованные в модели, соответствуют медианам зарегистрированных в ГРЛС цен и составляют 20,30 руб. (без НДС) за упаковку метоклопрамида, содержащую 500 мг активного вещества, и 395,00 руб. (без НДС) за упаковку ондансетрона, содержащую 40 мг активного вещества<sup>5</sup>.

<sup>5</sup> Для определения цены указанной упаковки была рассчитана медиана зарегистрированных цен в расчете на 1 мг активного вещества для всех релевантных форм выпуска (дублирующие и неактуальные записи из анализа исключались), которая затем была умножена на количество активного вещества, содержащегося в указанной упаковке.

На основе указанной информации были рассчитаны средние расходы на лечение тошноты и рвоты 3-4 ст.: 1 776,65 руб. на один случай НЯ. Указанное значение было умножено на вероятность развития тошноты и рвоты 3-4 ст. при использовании палбоциклиба или рибоциклиба, в результате чего были оценены расходы на лечение НЯ в расчете на одного больного, приступающего к терапии с использованием данных лекарственных препаратов: 12,00 руб. в случае палбоциклиба и 221,40 руб. – в случае рибоциклиба. Наконец, данные значения были разделены на 24,8 мес. – медиану длительности терапии группы палбоциклиб+летрозол в РКИ PALOMA-2 [11], что позволило оценить расходы на лечение рассматриваемых НЯ в расчете на 1 мес. терапии с использованием препаратов сравнения: 0,48 руб. в случае палбоциклиба и 8,93 руб. – в случае рибоциклиба. Данные значения начислялись в каждый цикл модели на всех пациентов, находящихся в состоянии «Лекарственная терапия ингибиторами CDK4/6», при использовании соответствующего варианта сравнения.

#### Методика проведения анализа «минимизация затрат»

Для проведения анализа «минимизация затрат» была рассчитана разница в прямых медицинских расходах за 5 лет, связанных с применением палбоциклиба в комбинации с летрозолом в первой линии терапии местно-распространенного или метастатического гормонозависимого HER2-отрицательного РМЖ у женщин в постменопаузе по сравнению со случаем применения рибоциклиба в комбинации с летрозолом:

$$CostDiff = Cost_{p+L} - Cost_{R+L},$$

где  $CostDiff$  – разница в затратах при применении схемы палбоциклиб+летрозол по сравнению со схемой рибоциклиб+летрозол за 5 лет,  $Cost_{p+L}$  – прямые медицинские расходы за 5 лет, связанные с применением схемы палбоциклиб+летрозол,  $Cost_{R+L}$  – прямые медицинские расходы за 5 лет, связанные с применением схемы рибоциклиб+летрозол.

#### Методика проведения анализа «влияние на бюджет»

Анализ влияния на бюджет проводился с позиции государственного здравоохранения РФ на период 2020-2022 гг. Предполагалось два варианта лекарственного обеспечения местно-распространенного или метастатического гормонозависимого HER2-отрицательного РМЖ у женщин в постменопаузе в первой линии терапии:

1. Палбоциклиб+летрозол;
2. Рибоциклиб+летрозол.

Итоговое влияние на бюджет определялось как разница в прямых медицинских расходах на первую линию лечения местно-распространенного или метастатического гормонозависимого HER2-отрицательного РМЖ у женщин в постменопаузе в случае использования палбоциклиба по сравнению со случаем использованием рибоциклиба; при этом учитывались все категории расходов, рассмотренные ранее в ходе проведения анализа «минимизация затрат». Все расходы бюджета дисконтировались по ставке 5% годовых к первому периоду проведения анализа влияния на бюджет: 2020 г.

Для проведения анализа влияния на бюджет было рассчитано потенциальное число пациентов, которые могут претендовать на ингибиторы CDK4/6 в рассматриваемой клинической ситуации. При этом было сделано предположение, что ингибиторы CDK4/6 будут получать только пациенты с впервые выявленным нерезектабельным 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, претендующих на лечение с использованием ингибиторов CDK4/6, был основан на данных

официальной статистики о числе случаев РМЖ, впервые выявленных на 3-й и 4-й ст. в 2007-2017 гг. (без учтенных посмертно и с поправкой на долю случаев, подтвержденных морфологически) [2]. Указанное значение было разделено на численность женского населения РФ [21], что позволило оценить заболеваемость РМЖ, впервые выявленную на III-IV ст. опухолевого процесса, в расчете на 1 000 чел. женского населения.

Далее был составлен прогноз заболеваемости РМЖ, впервые выявленной на III-IV ст. опухолевого процесса, на период 2018-2022 гг. Для этого был проведен регрессионный анализ заболеваемости РМЖ, впервые выявленной на III-IV ст. опухолевого процесса, на 1 тыс. чел. женского населения (независимая переменная: временной тренд), а полученные значения данного показателя в 2018-2022 гг. были умножены на численность женского населения России в возрасте 18 лет и более согласно среднему демографическому прогнозу Росстата от 03 октября 2018 г. [22].

Прогнозные значения заболеваемости РМЖ, впервые выявленной на III-й и IV-й ст. в 2020-2022 гг., были затем умножены на параметры, отражающие:

- долю случаев гормонозависимого HER2-отрицательного РМЖ (65%);
- частоту потребности в применении ингибиторов CDK4/6 у таких пациенток (60%).

Указанные значения параметров были взяты из работы, опубликованной в 2018 г. [8], однако с учетом высокой степени неопределенности в истинных значениях данных коэффициентов их колебание оценивалось в ходе проведения анализа чувствительности для разницы в расходах бюджета в случае использования палбоциклиба по сравнению со случаем использования рибоциклиба.

Рассчитанные при помощи указанной методики значения отражают число пациентов, готовых приступить к терапии с использованием ингибиторов CDK4/6 в первой линии лечения в 2020-2022 гг.

При оценке расходов бюджета в первый период анализа (2020 г.) учитывались затраты на лекарственное обеспечение пациентов, которые приступают к терапии с использованием одного из ингибиторов CDK4/6 в данном году. В последующих периодах учитывались расходы как на новых пациентов (приступающих к терапии в последующие годы), так и на продолжение терапии у пациентов, которые приступили к терапии ранее.

#### Анализ чувствительности

В ходе проведения однофакторного анализа чувствительности оценивалось изменение основных результатов фармакоэкономического исследования:

- разницы в затратах при применении схемы палбоциклиб+летрозол в первой линии терапии местно-распространенного или метастатического гормонозависимого HER2-отрицательного РМЖ у женщин в постменопаузе по сравнению со случаем применения схемы рибоциклиб+летрозол в сумме за 5 лет;
- итогового влияния на бюджет при использовании палбоциклиба по сравнению со случаем использования рибоциклиба в сумме за период 2020-2022 гг.

Параметры модели, изменение которых оценивалось в ходе анализа чувствительности, представлены в **таблице 3**.

## Результаты / Results

#### Стоимость месячного и годового курса лекарственной терапии

Стоимость месячного курса терапии с использованием комбинации палбоциклиб+летрозол составляет 80 572,65 руб., что на 34,0% дешевле стоимости месячного курса терапии с использованием комбинации рибоциклиб+летрозол: 122 089,95 руб. (**табл. 4**).

Стоимость годового курса терапии с использованием комбинации палбоциклиб+летрозол составляет 966 871,80 руб., что

**Таблица 3.** Предпосылки модели, изменение которых оценивалось в ходе анализа чувствительности.**Table 3.** Model parameters and their values selected for the sensitivity analysis.

Параметр	Значение изменяемого параметра		
	Базовое значение	Нижний предел	Верхний предел
Цена на палбоциклиб, % от базового значения	100%	85%	115%
Цена на рибоциклиб, % от базового значения	100%	85%	115%
Способ моделирования выживаемости без прогрессирования	Распределение Вейбула	Альтернативные распределения: экспоненциальное, Гомперца, гамма, лог-логистическое, логнормальное	
Доля случаев гормонозависимого HER2-отрицательного РМЖ*	60% [8]	50%	
Частота потребности в применении ингибиторов CDK4/6 у больных гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ в первой линии терапии*	65% [8]	5%	

\* Изменение данного параметра оценивалось только для итогового влияния на бюджет.

Источник: составлено авторами.

\* Change in this parameter was evaluated only for the final impact on the budget.

Source: compiled by the authors.

**Таблица 4.** Расчет стоимости месячного курса лекарственной терапии (без учета коррекции дозировки).**Table 4.** Cost of a monthly course of the drug therapy (excluding dosage adjustment).

МНН	Режим применения	Количество мг в уп.	Стоимость упаковки, руб. с НДС	Число упаковок на месяц	Стоимость мес., руб. с НДС	Итого, руб. с НДС
Палбоциклиб	125 мг 21 день + 7 дней перерыв	2 625	72 972,90	1,10	79 922,70	80 572,65
Летрозол	2,5 мг ежедневно	75	649,95	1,00	649,95	
Рибоциклиб	600 мг 21 день + 7 дней перерыв	12 600	110 880,00	1,10	121 440,00	122 089,95
Летрозол	2,5 мг ежедневно	75	649,95	1,00	649,95	

Источник: расчеты авторов.

Source: authors' calculations.

**Таблица 5.** Расчет стоимости годового курса лекарственной терапии (с учетом коррекции дозировки).**Table 5.** Cost of an annual course of the drug therapy (including the dosage adjustment).

МНН	Стоимость года при 100% интенсивности дозирования, руб. с НДС	Средняя интенсивность дозирования за первый год терапии, %	Стоимость курса с учетом коррекции дозы, руб. с НДС	Итого, руб. с НДС
Палбоциклиб	959 072,40	93%*	959 072,40	966 871,80
Летрозол	7 799,40	100%	7 799,40	
Рибоциклиб	1 697 746,38	90%	1 305 874,23	1 313 673,63
Летрозол	7 799,40	100%	7 799,40	

\* По данным РКИ PALOMA-2 [11].

Источник: расчеты авторов.

\* According to RCT PALOMA-2 [11].

Source: authors' calculations.

на 26,4% ниже стоимости годового курса лекарственной терапии с использованием комбинации рибоциклиб+летрозол: 1 313 673,63 руб. (табл. 5). Снижение относительной разницы в расходах по сравнению со случаем оценки стоимости месячного курса лекарственной терапии объясняется тем, что коррекция дозы рибоциклиба (которая требуется в случае возникновения тяжелых или непереносимых лекарственных реакций) приводит к уменьшению расходов на лекарственную терапию, в то время как модификация дозы палбоциклиба не влияет на расходы, так как упаковки палбоциклиба, содержащие 21 капс. по 125, 100 или 75 мг, стоят одинаково.

#### Анализ «минимизация затрат»

За период пяти лет средние прямые медицинские расходы на лечение одного пациента при использовании комбинации палбоциклиба и летрозола составляют 2 082 333 руб., что на 505 016 руб., или 19,5% меньше по сравнению с прямыми медицинскими расходами в случае использования рибоциклиба+летрозола за тот же период времени (табл. 6). Таким образом, применение палбоциклиба в комбинации с летрозолом является ресурсосберегающим методом лечения в первой линии терапии местно-распространенного или метастатического гормонозависимого HER2-отрицательного РМЖ у женщин в постменопаузе по сравнению с рибоциклибом в комбинации с летрозолом.

**Таблица 6.** Прямые медицинские расходы в расчете на одного пациента за 5 лет, руб./чел.**Table 6.** Direct medical expenses per patient for 5 years, rubles/person.

Вид затрат	Палбоциклиб+летрозол	Рибоциклиб+летрозол	Разница: палбоциклиб – рибоциклиб
Основная лекарственная терапия	2 082 320,13	2 587 117,59	–504 797,46
Нежелательные явления	12,51	230,72	–218,21
ИТОГО	2 082 333	2 587 348	–505 016

Источник: расчеты авторов.

Source: authors' calculations.

**Таблица 7.** Результаты анализа «влияние на бюджет» (все прямые медицинские расходы), млн руб.**Table 7.** The “impact on budget” results (all direct medical expenses), million rubles.

Сценарий	Год	Группы пациентов			
		Новые пациенты*	Пациенты 2-го года*	Пациенты 3-го года*	Итого
При включении палбоциклиба в перечень ЖНВЛП	2020	6 784,6			6 784,6
	2021	6 511,8	4 586,1		11 097,9
	2022	6 247,3	4 401,7	2 853,9	13 502,9
Без включения палбоциклиба в перечень ЖНВЛП	2020	9 270,1			9 270,1
	2021	8 897,4	5 345,6		14 243,0
	2022	8 536,0	5 130,7	3 292,8	16 959,5
Влияние на бюджет	2020	–2 485,6			–2 485,6
	2021	–2 385,6	–759,5		–3 145,2
	2022	–2 288,7	–729,0	–438,8	–3 456,6
	Итого за 2020-2022	–7 160,0	–1 488,6	–438,8	–9 087,4

Примечание. Пациенты 2-го и 3-го года – пациенты, приступившие к терапии в прошлом и позапрошлом годах соответственно.

\* Новые пациенты – больные, приступающие к терапии ингибиторами CDK4/6 в текущем году.

Источник: расчеты авторов.

Note. The “2nd and 3rd year patients” pertain to patients who started the therapy in the previous year and the year before that, respectively.

\* New patients – patients starting treatment with CDK4/6 inhibitors in the current year.

Source: authors' calculations.

### Анализ «влияние на бюджет»

Результаты прогноза заболеваемости РМЖ, впервые выявленной на III-IV ст. опухолевого процесса, на 1 тыс. чел. женского населения представлены на рисунке 2. На рисунке показано, что тренд заболеваемости РМЖ является восходящим и в будущем можно ожидать, что число случаев РМЖ, впервые выявленных на III-IV ст. опухолевого процесса, составит примерно 0,26-0,27 сл. на 1 тыс. чел. женского населения, что эквивалентно примерно 20 500-21 000 новых случаев в год. С учетом того, что 65% из них составят случаи гормонозависимого HER2-отрицательного РМЖ, а в 60% из них потребуются применение ингибиторов CDK4/6, в 2020-2022 гг. к терапии с использованием данных препаратов будут готовы приступать по 8 098-8 221 чел. в год.

При предоставлении палбоциклиба всем пациентам, нуждающимся в лечении с использованием ингибиторов CDK4/6 в первой линии местно-распространенного или метастатического гормонозависимого HER2-отрицательного РМЖ, расходы бюджета составят 6 785 млн руб. в 2020 г., 11 098 млн руб. – в 2021 г. и 13 503 млн руб. – в 2022 г. (табл. 7).

При использовании рибоциклиба у той же популяции пациентов расходы бюджета составят 9 270 млн руб. в 2020 г., 14 243 млн руб. – в 2021 г., 16 960 млн руб. – в 2022 г. (см. табл. 7).

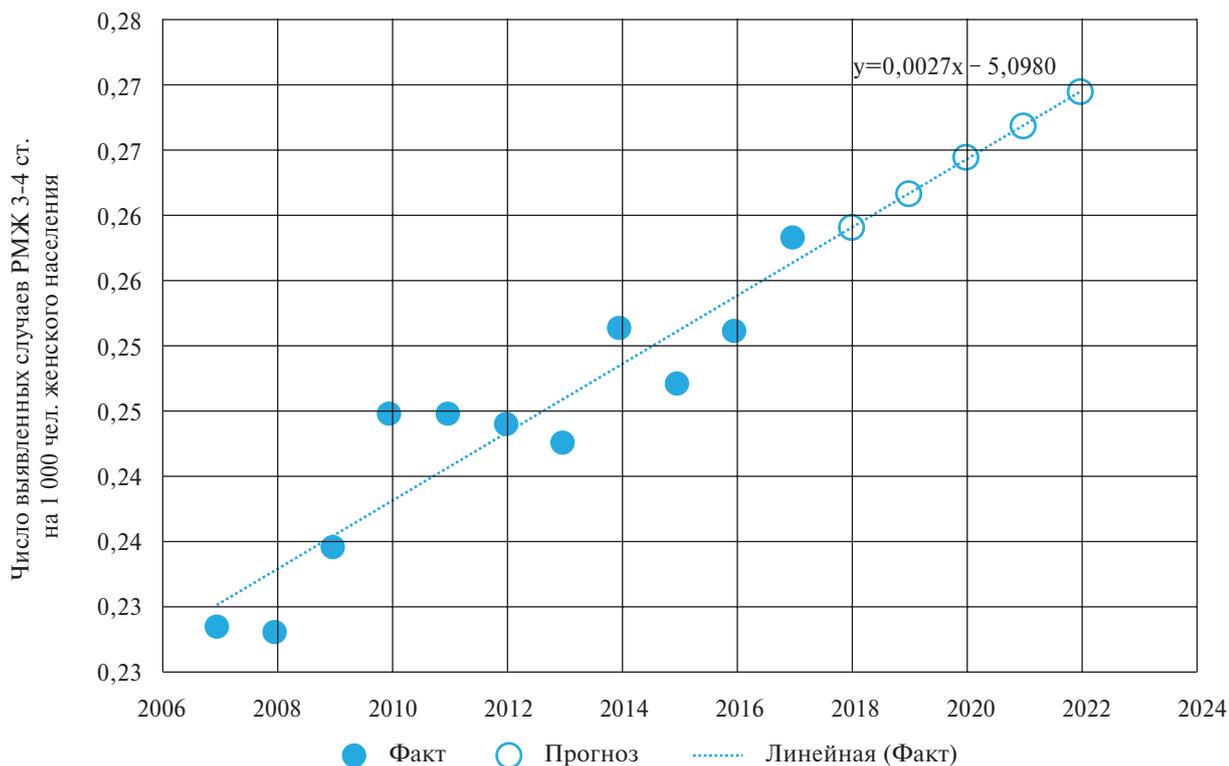
Таким образом, в случае использования палбоциклиба расходы бюджетов бюджетной системы РФ будут меньше, по сравнению со случаем применения рибоциклиба на 2 486 млн руб.

(–27%) в 2020 г., 3 145 млн руб. (–22%) – в 2021 г. и на 3 457 (–20%) – в 2022 г. В сумме за период трех лет расходы бюджетной системы РФ могут быть снижены на 9 087 млн руб., или на 23% (см. табл. 7).

### Обсуждение / Discussion

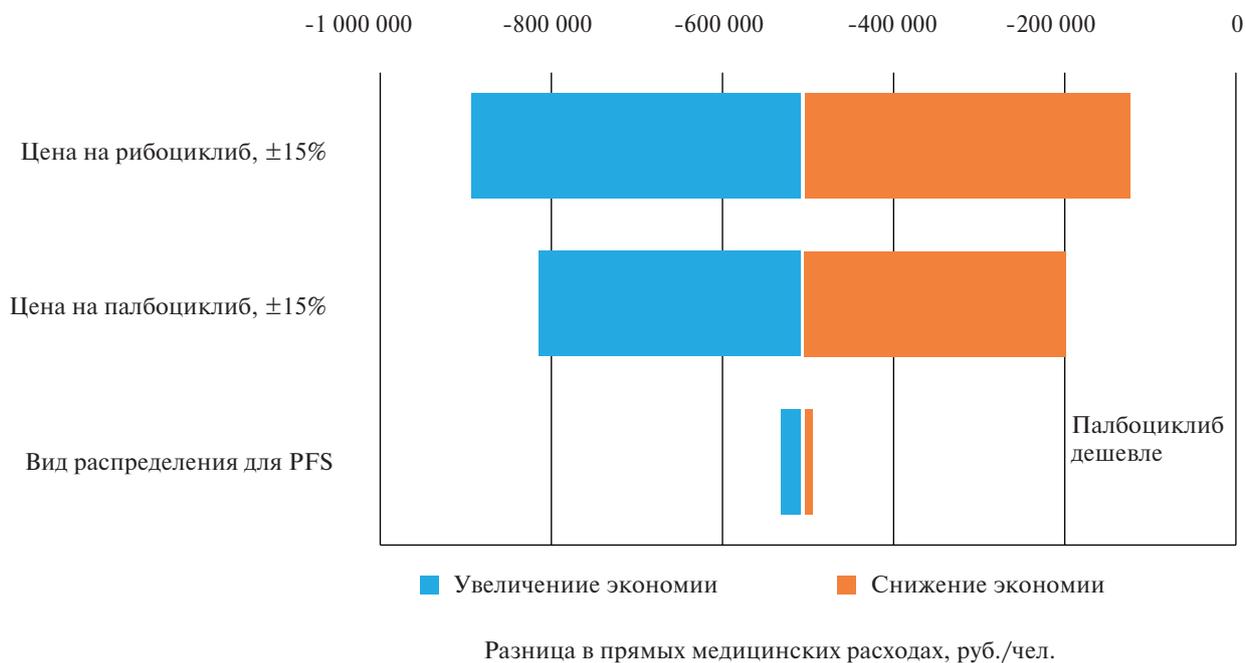
Полученные в настоящем исследовании результаты являются в высокой степени устойчивыми к изменениям основных предположений анализа. При колебании всех параметров модели в границах заданных диапазонов расходы на применение палбоциклиба в комбинации с летрозолом в расчете на одного пациента за период пяти лет оказываются меньше, чем в случае применения рибоциклиба в комбинации с летрозолом (рис. 3). Применение палбоциклиба вместо рибоциклиба также во всех случаях приводит к меньшим расходам бюджетов бюджетной системы РФ (рис. 4).

Отметим, что полученные в настоящем исследовании результаты существенно отличаются от результатов сравнения рассматриваемых ингибиторов CDK4/6 в работе [8], в которой применение рибоциклиба в комбинации с летрозолом в расчете на одного пациента за 5 лет оказалось на 19% дешевле, чем применение палбоциклиба, а экономия расходов бюджета при применении рибоциклиба за период трех лет составила 21% по сравнению с палбоциклибом. Основным источником данных различий является изменение цен на ингибиторы CDK4/6. В исследовании [8]



**Рисунок 2.** Прогноз числа выявленных случаев РМЖ на 3-4 ст. опухолевого процесса на 1 000 чел. женского населения России  
 Источник: расчеты авторов на основе [1, 21].

**Figure 2.** Projected number of 3-4 stage breast cancer cases per 1,000 women in Russia.  
 Source: authors' calculations based on [1, 21].



**Рисунок 3.** Анализ чувствительности разницы в прямых медицинских расходах на одного пациента за пять лет при использовании комбинации палбоциклиб+летрозол по сравнению со случаем использования комбинации рибоциклиб+летрозол, тыс. руб./чел.

Источник: расчеты авторов.

Примечание. PFS — выживаемость без прогрессирования.

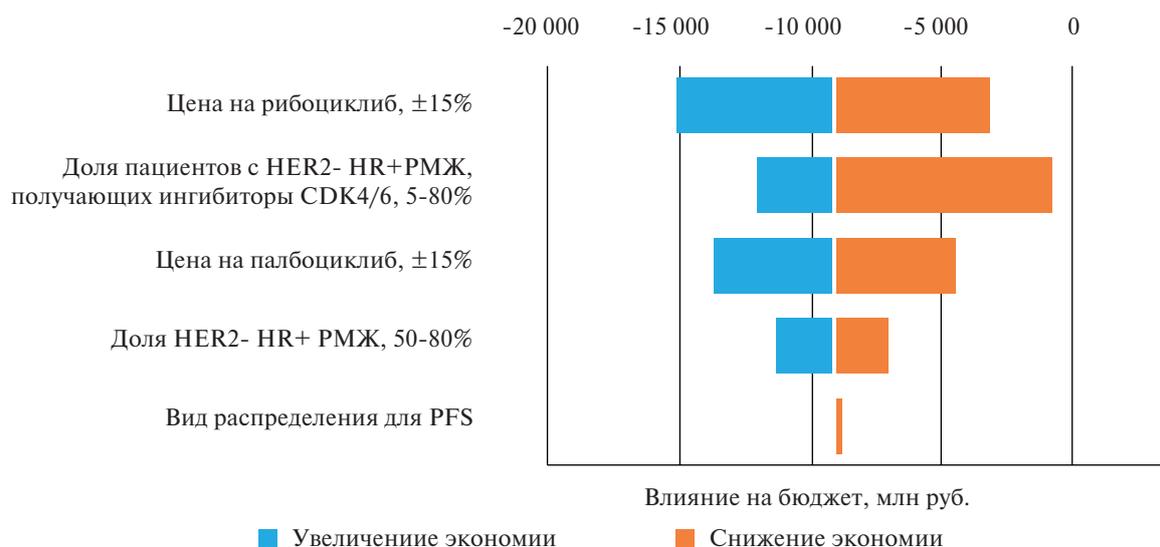
**Figure 3.** Sensitivity analysis of the difference in direct medical costs for five years between using palbociclib+letrozole and ribociclib+letrozole, thousand rubles / person.

Source: authors' calculations.

Note. PFS — progression-free survival.

цена на палбоциклиб составляла 269 921,52 руб. (с НДС) за упаковку, содержащую 21 капсулу по 125 мг, а цена на рибоциклиб – 246 453,53 руб. (с НДС) за упаковку, содержащую 63 таблетки по 200 мг. К настоящему времени стоимость упаковки палбо-

циклиба подешевела на 73% до 72 972,90 руб. (с НДС), в то время как цена за упаковку рибоциклиба снизилась только на 55% до 110 880,00 руб. (с НДС). В итоге сегодня применение палбоциклиба оказалось дешевле по сравнению с рибоциклибом.



**Рисунок 4.** Анализ чувствительности разницы в расходах бюджета при лекарственном обеспечении больных местно-распространенным или метастатическим РМЖ при использовании комбинации палбоциклиб+летрозол по сравнению со случаем использования комбинации рибоциклиб+летрозол в первой линии терапии за период 2020-2022 гг. (влияние на бюджет), млн руб.

Источник: расчеты авторов.

Примечание. PFS — выживаемость без прогрессирования.

**Figure 4.** Sensitivity analysis of budget expenditures for drug supply in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: the difference between using palbociclib+letrozole and ribociclib+letrozole in the first line therapy for 2020-2022 (impact on the budget), million rubles.

Source: authors' calculations.

Note. PFS — progression-free survival.

При интерпретации полученных в настоящем исследовании результатов необходимо учитывать ограничения проведенного анализа. Во-первых, в 2019 г. в России зарегистрирован еще один ингибитор CDK4/6 – абемациклиб, который может применяться для лечения РМЖ в таких же клинических ситуациях. Вместе с тем данный лекарственный препарат не входит в перечень ЖНВЛП 2020 г. [7], поэтому его применение в настоящем исследовании не рассматривалось.

Во-вторых, для моделирования длительности терапии с использованием ингибиторов CDK4/6 мы использовали выживаемость без прогрессирования в РКИ PALOMA-2 [11], однако в реальной практике терапия может быть как прекращена до момента прогрессирования заболевания (например, при развитии серьезного нежелательного явления), так и продолжена после прогрессирования (например, если лечащий врач примет решение о том, что продолжение терапии может привести к значимой клинической пользе для пациента). Кроме того, эффективность лечения и длительность терапии с использованием ингибиторов CDK4/6 в реальной российской практике может отличаться от значений, полученных в ходе проведения РКИ. Все это может изменить расходы в расчете на одного пациента в реальной практике по сравнению с рассчитанными нами значениями.

В-третьих, при проведении анализа влияния на бюджет в настоящем исследовании мы учитывали пациентов, у которых заболевание было выявлено на III-IV ст. опухолевого процесса. В действительности численность пациентов может оказаться иной. С одной стороны, больные, у которых наблюдается прогрессирование заболевания из ранних стадий, увеличивают популяцию пациентов, которая может быть пролечена с использованием ингибиторов CDK4/6. С другой стороны, большая часть пациентов, у которых заболевание было выявлено на III ст. опухолевого процесса, могут быть пролечены с использованием хирургического лечения и не нуждаются в терапии с использованием ингибиторов CDK4/6. В итоге общая величина расходов бюджета на лечение больных РМЖ с использованием ингибиторов CDK4/6 может ока-

заться как меньше, так и больше рассчитанного нами значения, однако это не должно оказать влияния на основной вывод из настоящего исследования о том, что применение палбоциклиба является ресурсосберегающим вариантом первой линии терапии местно-распространенного или метастатического гормонозависимого HER2-отрицательного РМЖ у женщин в постменопаузе, по сравнению с рибоциклибом.

## Выводы / Conclusions:

Согласно имеющимся литературным данным, применение палбоциклиба в комбинации с летрозолом в первой линии терапии местно-распространенного или метастатического гормонозависимого HER2-отрицательного РМЖ у женщин в постменопаузе характеризуется сопоставимой эффективностью по сравнению с применением другого ингибитора CDK4/6, доступного в России и включенного в Перечень ЖНВЛП – рибоциклиба, в комбинации с летрозолом по критериям: выживаемость без прогрессирования и частота объективного ответа [14,15,16].

Стоимость месячного курса терапии с использованием комбинации палбоциклиб+летрозол составляет 80 572,65 руб., что на 34,0% ниже стоимости месячного курса терапии с использованием комбинации рибоциклиб+летрозол: 122 089,95 руб. Стоимость годового курса терапии с использованием комбинации палбоциклиб+летрозол составляет 966 871,80 руб., что на 26,4% ниже стоимости годового курса лекарственной терапии с использованием комбинации рибоциклиб+летрозол: 1 313 673,63 руб. (с учетом снижения дозировки рибоциклиба при возникновении тяжелых или непереносимых лекарственных реакций).

Средние прямые медицинские расходы на лечение одного пациента при использовании комбинации палбоциклиба и летрозола с учетом постепенной отмены терапии у части пациентов по мере прогрессирования заболевания составляют 2 082 333 руб. за пять лет, что на 505 016 руб. или 19,5% меньше по сравнению с прямыми медицинскими расходами в случае использования рибоциклиба+летрозо-

ла (с учетом постепенной отмены терапии по мере прогрессирования заболевания, а также редукции дозы рибоциклиба при возникновении тяжелых лекарственных реакций) за тот же период времени.

С учетом сложившихся трендов заболеваемости РМЖ в России в 2020–2022 гг. на ингибиторы CDK4/6 будет ежегодно претендовать 8 098–8 221 новых больных местно-распространенным или метастатическим гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ.

В случае лечения указанной популяции пациентов с использованием палбоциклиба расходы бюджетов бюджетной системы РФ будут меньше, по сравнению со случаем использования рибоциклиба на 2 486 млн руб. (–27%) в 2020 г., 3 145 млн руб. (–22%) – в 2021 г. и на 3 457 (–20%) – в 2022 г. В сумме за период трех лет расходы бюджетов бюджетной системы РФ могут быть снижены на 9 087 млн руб., или на 23%.

### Литература:

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М., 2018; 250 с.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М. 2018; 236 с.
- Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии: Клинические рекомендации. Рак молочной железы. 2018; [Электронный ресурс]. URL: <http://rosminzdrav.ru/#!/recomend/236>. Дата обращения: 05.04.2019.
- Ибранса. Инструкция по медицинскому применению. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс] URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGUID=67d19c29-05ac-4ed2-8be4-d8581505760f&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGUID=67d19c29-05ac-4ed2-8be4-d8581505760f&t=). Дата обращения: 05.04.2019.
- Рисарг. Инструкция по медицинскому применению. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс] URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGUID=1eebf603-8a2b-4312-9267-71de1032b065&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGUID=1eebf603-8a2b-4312-9267-71de1032b065&t=). Дата обращения: 05.04.2019.
- Распоряжение Правительства Российской Федерации от 10.12.2018 N 2738-р. Консультант Плюс. [Электронный ресурс] URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_313085/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_313085/). Дата обращения: 26.10.2019.
- Распоряжение Правительства Российской Федерации от 12 октября 2019 года №2406-р. Консультант Плюс. [Электронный ресурс] URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_335635/f62ee45faefd8e2a11d6d88941ac66824f848bc2/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/f62ee45faefd8e2a11d6d88941ac66824f848bc2/). Дата обращения: 26.10.2019.
- Авксентьев Н.А., Журавлева М.В., Пазухина Е.М., Снеговой А.В., Фролов М.Ю. 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;14(2):21-35. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-2-21-35>
- Плавинский С.Л., Шабалкин П.И. Использование ингибитора циклин-зависимых киназ 4/6 (палбоциклиб) в терапии гормонозависимого метастатического рака молочной железы. Анализ затраты–последствия. *Сибирский онкологический журнал*. 2017;16(4):19-25. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-4-19-25>.
- Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 (ред. от 20.11.2018) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов,

необходимых для оказания, медицинской помощи». Консультант Плюс. [Электронный ресурс] URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_167999/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_167999/). Дата обращения: 02.06.2019.

- Finn R. S. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375 (20): 1925-1936.
- Hortobagyi G.N. et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375 (18): 1738-1748.
- 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. *Annals of Oncology*. 2018; 29 (7): 1541-1547.
- Zhang T. et al. Effect of first-line endocrine therapy in patients with hormone-sensitive advanced breast cancer: a network meta-analysis. *OncoTargets and therapy*. 2018; 22: 2647-2656.
- Petrelli F. et al. Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials. *Breast cancer research and treatment*. 2019; 1-8.
- Tremblay G. et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of ribociclib and palbociclib in HR+, HER2– advanced breast cancer. *Cancer management and research*. 2018; 10: 1319-1327.
- Bucher H.C., Gordon H.G., Lauren E.G., Walter S.D. The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of clinical epidemiology*. 1997; 50 (6): 683-691.
- Постановление Правительства РФ от 10 декабря 2018 г. N 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов».
- Thill M., Schmidt M. Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2018; 10: 1-12.
- Снеговой А.В., Абрамов М.Е., Булавина И.С. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2015; 4: 327-337.
- Росстат. Численность населения Российской Федерации. [Электронный ресурс] URL: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#). Дата обращения: 05.04.2019.
- Росстат. Демографический прогноз до 2030 г. (средний вариант). 03.10.2018. [Электронный ресурс] URL: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#). Дата обращения: 05.04.2019.

## References:

1. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow. 2018; 250 s. (in Russ.).
2. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. The state of cancer care in Russia in 2017. Moscow 2018; 236 s. (in Russ.).
3. Association of oncologists of Russia, Russian society of clinical Oncology: Clinical recommendations. Breast cancer. 2018; [Electronic resource]. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/236>. Accessed: 05.04.2019. (in Russ.).
4. Ibransa. Instructions for medical use. State register of medicines. [Electronic resource] URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=67d19c29-05ac-4ed2-8be4-d8581505760f&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=67d19c29-05ac-4ed2-8be4-d8581505760f&t=). Accessed: 05.04.2019. (in Russ.).
5. Risarg. Instructions for medical use. State register of medicines. [Electronic resource] URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=1eebf603-8a2b-4312-9267-71de1032b065&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1eebf603-8a2b-4312-9267-71de1032b065&t=). Accessed: 05.04.2019. (in Russ.).
6. Order of the Government of the Russian Federation of 10.12.2018 N 2738-R. Consultant Plus. [Electronic resource] URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_313085/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_313085/). Accessed: 26.10.2019. (in Russ.).
7. The order of the Government of the Russian Federation of October 12, 2019 No. 2406-R. Consultant Plus. [Electronic resource] URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_335635/f62ee45faefd8e2a11d6d88941ac66824f848bc2/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/f62ee45faefd8e2a11d6d88941ac66824f848bc2/). Accessed: 26.10.2019. (in Russ.).
8. Avksentyev N.A., Zhuravleva M.V., Pazukhina E.M., Snegovoy A.V., Frolov M.Y. Pharmacoeconomic evaluation of ribociclib for the first-line treatment of hr-positive her2-negative advanced breast cancer. *Tumors of female reproductive system*. 2018; 14 (2): 21-35. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2018-14-2-21-35>.
9. Pavlinsky S.L., Shabalkin P.I. The use of palbociclib, a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, in the treatment of metastatic breast cancer. A cost-consequence analysis. *Siberian journal of oncology*. 2017; 16 (4): 19-25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-4-19-25>.
10. Resolution of the Government of the Russian Federation of 28.08.2014 N 871 (ed. of 20.11.2018) "about the approval of Rules of formation of lists of medicines for medical application and the minimum range of the medicines necessary for rendering, medical care". Consultant Plus. [Electronic resource] URL: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_167999/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_167999/). Accessed: 02.06.2019. (In Russ.).
11. Finn R. S. et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375 (20): 1925-1936.
12. Hortobagyi G. N. et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016; 375 (18): 1738-1748.
13. 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. *Annals of Oncology*. 2018; 29 (7): 1541-1547.
14. Zhang T. et al. Effect of first-line endocrine therapy in patients with hormone-sensitive advanced breast cancer: a network meta-analysis. *OncoTargets and therapy*. 2018; 22: 2647-2656.
15. Petrelli F. et al. Comparative efficacy of palbociclib, ribociclib and abemaciclib for ER+ metastatic breast cancer: an adjusted indirect analysis of randomized controlled trials. *Breast cancer research and treatment*. 2019; 1-8.
16. Tremblay G. et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of ribociclib and palbociclib in HR+, HER2- advanced breast cancer. *Cancer management and research*. 2018; 10: 1319-1327.
17. Bucher H.C., Gordon H.G., Lauren E.G., Walter S.D. The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of clinical epidemiology*. 1997; 50 (6): 683-691.
18. Decree of the Government of the Russian Federation of December 10, 2018 N 1506 "On the Program of state guarantees of free medical care for citizens for 2019 and for the planning period 2020 and 2021" (in Russ.).
19. Thill M., Schmidt M. Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2018; 10: 1-12.
20. Snegovoi A. V., Abramov M. E., Bulavina I. S. et al. Practical recommendations for the prevention and treatment of nausea and vomiting in cancer patients. *Zlokachestvennye opukholi*. 2015; 4: 327-337. (In Russ.).
21. Rosstat. Population of the Russian Federation. [Electronic resource] URL: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#). Accessed: 05.04.2019. (In Russ.).
22. Rosstat. Demographic forecast to 2030 (medium version). 03.10.2018. [Electronic resource] URL: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#). Accessed: 05.04.2019. (In Russ.).

## Сведения об авторах:

Авксентьев Николай Александрович – советник Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, научный сотрудник Института социального анализа и прогнозирования Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1037-989X>; Researcher ID: 0-5364-2018; Scopus Author ID: 57197865322. E-mail: na@nifi.ru.

Лубенникова Елена Владимировна – к.м.н. старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) №3 ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5289-7866>.

Фролов Максим Юрьевич – к.м.н., доцент курса ФУВ кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0389-560X>; Researcher ID: F-8355-2015; Scopus Author ID: 3519397700.

## About the authors:

Nikolay A. Avksentyev – Adviser at the Research Financial Institute of the Ministry of Finance; Research Fellow at the Institute of Social Analysis and Prognosis, Russian Academy of National Economy and Public Administration. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1037-989X>; Researcher ID: 0-5364-2018; Scopus Author ID: 57197865322. E-mail: na@nifi.ru.

Elena V. Lubennikova – MD, PhD, Senior Researcher, Department of chemotherapy, Blokhin National Medical Research Center of Oncology. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5289-7866>.

Maxim Yu. Frolov – MD, PhD, Associate Professor in Postgraduate Education, Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0389-560X>; Researcher ID: F-8355-2015; Scopus Author ID: 3519397700.