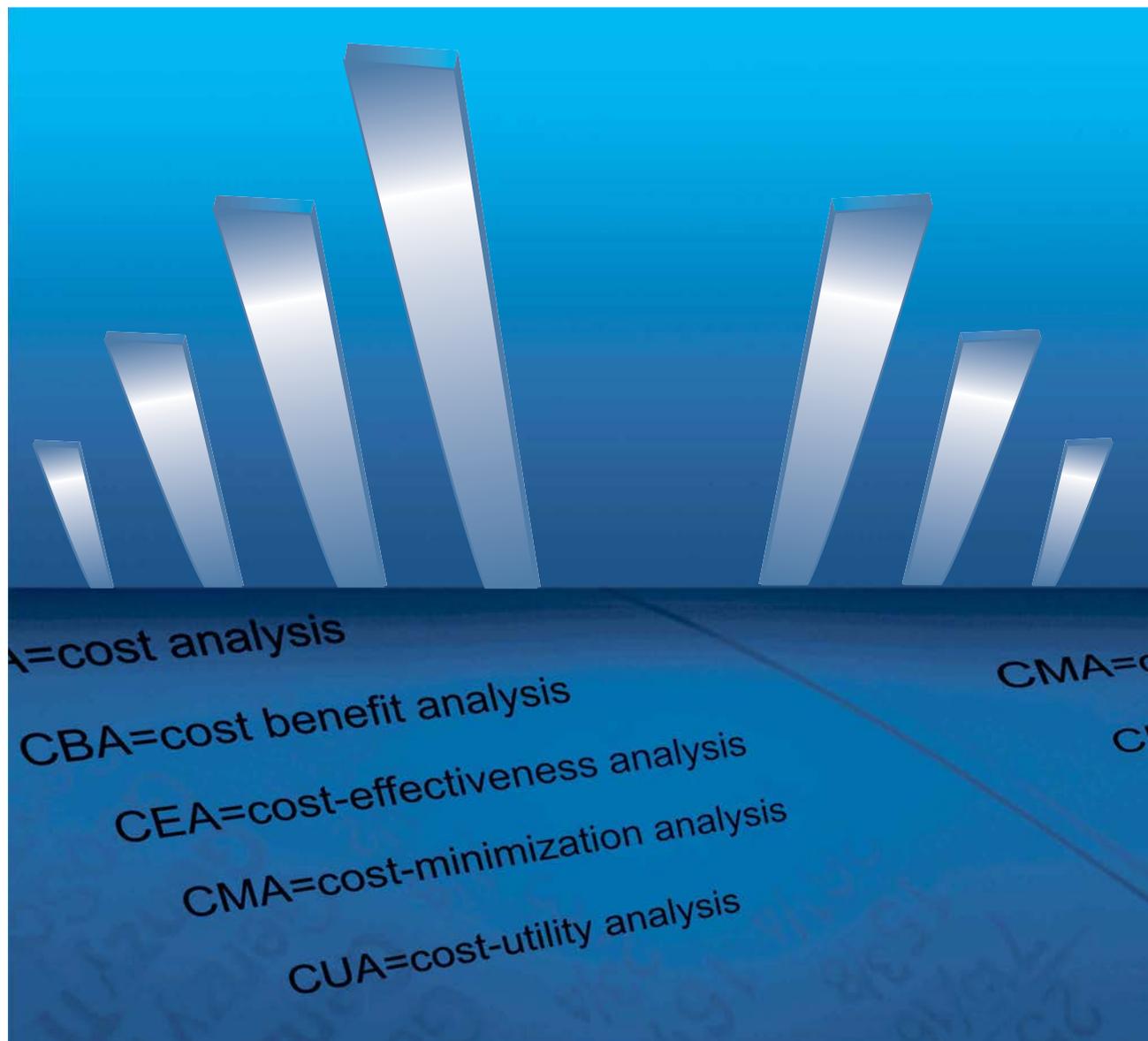


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2017 Vol. 10 No1

www.pharmacoeconomics.ru

- Клинико-экономическая оценка эффективности эрибулина при саркоме мягких тканей по данным мета-анализа
- Анализ влияния на бюджет применения биологических препаратов в терапии взрослых пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона

№1
Том 10
2017

Клинико-экономическая оценка эффективности эрибулина при саркоме мягких тканей по данным мета-анализа

Мазин П. В., Шешунов И. В., Мазина Н. К., Маркова Е. М.

ФГБОУ ВО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России

Резюме

Инновационные препараты эрибулин и трабектедин эффективны при лечении сарком мягких тканей (СМТ) – редких, но тяжелых злокачественных заболеваний. **Цель работы** – провести фармакоэкономическую оценку этих препаратов при распространенных/метастатических СМТ при назначении во 2-й и последующих линиях химиотерапии в условиях российского здравоохранения. **Материалы и методы.** Два многоцентровых рандомизированных клинических исследования III фазы, посвященных изучению эффективности и безопасности эрибулина и трабектедина в сравнении с дакарбазином при лечении тяжелых, резистентных к терапии антрациклинами липо- и лейомиосарком, были подвергнуты разным методикам прямого, непрямого и мета-аналитического сопоставления результатов. Параметрами оценки служили доля пациентов, выживших через 12 месяцев, и частота наступления побочных эффектов. Оценивалось влияние на бюджет и коэффициент «затраты-эффективность». **Результаты.** Доля выживших и продолжающих лечиться препаратом интереса пациентов через 12 месяцев в группе эрибулина составила 53%, в группе трабектедина – 18%. По общему количеству учтенных нежелательных явлений значимых отличий между эрибулином и дакарбазином не выявлено. Трабектедин статистически достоверно ($Ig\ 95\% \text{ ДИ} > 1,0$) превзошел дакарбазин по вероятности наступления большого количества побочных эффектов, в том числе гематологических. Стоимостные параметры разных курсовых доз эрибулина попадали в зону 1-2 порога готовности платить (ПГП). Стоимость курсов трабектедина оказалась выше, и даже в режиме средне-оптимальных доз ($1,5 \text{ мг/м}^2$) превысила ПГП. CER трабектедина = 0,69. CER эрибулина = 0,15. **Заключение.** Эрибулин обладает более благоприятным фармакоэкономическим профилем, чем трабектедин, в условиях здравоохранения РФ. С учетом орфанного характера СМТ оба препарата важны и перспективны для российских онкологических служб.

Ключевые слова

Эрибулин, трабектедин, дакарбазин, саркома мягких тканей, нежелательное явление, побочный эффект, мета-анализ, прямое сравнение, не прямое сравнение, химиотерапия, фармакоэкономика, порог готовности платить.

Статья поступила: 19.01.2017 г.; в доработанном виде: 16.02.2017 г.; принята к печати: 20.03.2017 г.

Конфликт интересов

Данная статья опубликована при поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и подтверждают точность, независимость и объективность данных, содержащихся в публикации.

Для цитирования

Мазин П. В., Шешунов И. В., Мазина Н. К., Маркова Е. М. Клинико-экономическая оценка эффективности эрибулина при саркоме мягких тканей по данным мета-анализа. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2017; 10 (1): 11-18. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.1.011-018.

CLINICAL AND ECONOMIC EVALUATION OF ERIBULIN EFFECTIVENESS IN SOFT TISSUE SARCOMA: RESULTS OF META-ANALYSIS

Mazin P. V., Sheshunov I. V., Mazina N. K., Markova E. M.

Kirov State Medical Academy

Summary

Innovative drugs eribulin and trabectedin are effective in the treatment of soft tissue sarcomas (STS) – rare, but severe malignancies. **Aim of the study.** To perform the pharmacoeconomic evaluation of these two agents used with the second and subsequent lines of chemotherapy in common/metastatic STS, in the Russian Federation. **Materials and Methods.** Direct, indirect and meta-analytic comparisons were applied to the results of two multicenter, randomized phase III clinical studies, on effectiveness and safety of trabectedin and eribulin as compared with dacarbazine for the treatment of severe anthracyclines-resistant lipo- and leio- myosarcoms. The 12-month survival rate and the occurrence of adverse events were the endpoint parameters in this study. The impact on the budget and the “cost-effectiveness” index were also analyzed. **Results.** The relative number of patients, who survived for 12 months and continued their treatment with the given drug, was 53% in the eribulin group, and 18% in the trabectedin group. The total number of recorded adverse events was not significantly different between eribulin and dacarbazine. The incidence of adverse events (including haematological) in the trabectedin group was significantly higher than that in the dacarbazine group ($Ig\ 95\% \text{ CI} > 1.0$). The cost values of different treatment doses of eribulin got into a zone of 1-2 willingness to pay threshold (WPT). The cost of trabectedin treatment was higher than that of eribulin, and even at mid-optimal doses (1.5 mg/m^2) exceeded $2 \times \text{WPT}$. The cost estimating relationship (CER) was 0.69 for trabectedin, and 0.15 for eribulin. **Conclusion.** In the Health Care system of

Russia, eribulin has a more favorable pharmaco-economic profile than trabectedin. Since STS is viewed as an orphan disease, both drugs are considered important and promising for the Russian oncological services.

Keywords

Eribulin, trabectedin, dacarbazine, soft tissue sarcoma, adverse event, side effect, meta-analysis, direct comparison, indirect comparison, chemotherapy, pharmacoeconomics, willingness to pay threshold.

Received: 19.01.2017; **in the revised form:** 16.02.2017; **accepted:** 20.03.2017.

Conflict of interests

Publication of this article has been funded by Eisai. All authors retained full control over the manuscript content and editorial decisions. The author declares no conflict of interest and confirm accuracy, independency and objectivity of the data contained in the manuscript.

For citation

Mazin P.V., Sheshunov I.V., Mazina N.K., Markova E.M. Clinical and economic evaluation of eribulin effectiveness in soft tissue sarcoma: results of meta-analysis. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMAECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2017; 10 (1): 11-18 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.1.011-018.

Corresponding author

Address: ul. K. Marksa, 112, Kirov, Russia, 610027.

E-mail address: espmaz@kirovgma.ru (Mazina N. K.).

Введение

Саркомы мягких тканей (СМТ) являются группой заболеваний, объединяющей злокачественные новообразования мезенхимального происхождения и насчитывающей более 50 гистологических субтипов. При значительной их гетерогенности СМТ встречаются довольно редко за рубежом и в России. По статистике российских онкологических служб вновь выявленные случаи составляют 2,5-3,5 в год на 100 тыс. населения [1]. В европейских странах показатель ежегодной заболеваемости несколько выше – до 5 случаев СМТ на 100 тыс. человек [2]. Отмечают эндемичные районы с повышенной заболеваемостью (до 6 новых случаев на 100 тыс. населения) и смертностью от СМТ [1,3]. В РФ ежегодно данный диагноз ставится до 3500 пациентам, что составляет менее 1% в структуре онкологической заболеваемости [4,5,6]. До последнего времени эффективность лечения СМТ признавалась неудовлетворительной и характеризовалась неблагоприятным прогнозом, в том числе из-за отсутствия доступа к инновационному лечению. Вследствие малосимптомного течения более чем в 30% случаев окончательный диагноз ставится на стадии распространенного заболевания, а каждый седьмой пациент имеет отдаленные метастазы, когда медиана выживаемости не превышает 8-13 мес. [1,3,4,5,7,8,9]. В последние годы благодаря совершенствованию методов лечения, появлению новых препаратов отмечают тенденции к улучшению показателей выживаемости пациентов с СМТ [3,8,10,11].

Наиболее распространенными гистологическими подтипами СМТ (G49 по МКБ-10) являются липосаркомы и лейомиосаркомы [3,11]. Липосаркомы подразделяются на высокодифференцированную, дедифференцированную, миксоидную/круглоклеточную и плеоморфную. В ряде случаев отдельно выделяют «альвеолярные» и «светлоклеточные» саркомы, не чувствительные к стандартной химиотерапии [3]. Также отечественные специалисты относят к обсуждаемой группе злокачественную фиброзную гистиоцитому, рабдомиосаркомы [3]. К редко встречающимся опухолям относятся синовиальная, веретено-клеточная и десмопластическая круглоклеточная саркома, злокачественная опухоль периферических нервных оболочек (нейрофибросаркомы, злокачественные шванномы), которые в единичных количествах регулярно вносятся в когорты клинических исследований [12]. Неоднозначно отношение клиницистов к саркоме Юинга, которую в одних исследованиях включают в группы сравнения [13,14], в других, напротив, исключают [14].

Выраженная гетерогенность этой группы опухолей в сочетании с их относительной редкостью в популяции делают организацию

доказательных исследований новых методов лечения СМТ весьма проблематичной, поскольку именно от гистологического подтипа зависит эффективность и безопасность химиотерапии и дальнейший прогноз заболевания.

Особо примечательно, что в последнее время появилось несколько инновационных препаратов для лечения диссеминированных СМТ, устойчивых к традиционной химиотерапии. Следует отметить, что для таких инновационных лекарственных средств (ЛС), как эрибулин и трабектедин, доказательная база отвечает самым строгим научно-клиническим требованиям и алгоритмам с точки зрения доказательной медицины [10,11,15,16,17]. Однако экономическая целесообразность и ресурсная оправданность назначения этих или аналогичных ЛС в условиях систем здравоохранения с разной степенью монетизации остаются весьма проблематичными и требуют особых подходов к доказательности.

Цель настоящей работы состояла в фармакоэкономической оценке использования инновационных препаратов эрибулина и трабектедина в условиях российского здравоохранения для лечения пациентов с неоперабельными распространенными/метастатическими СМТ, ранее уже получавших химиотерапию.

Материалы и методы

В основу работы были взяты опубликованные данные открытых, многоцентровых, сходных по дизайну и конечным точкам рандомизированных клинических исследований (РКИ) III фазы по изучению эффективности и безопасности эрибулина [11] или трабектедина [10] при неоперабельных, резистентных к предшествующей химиотерапии, липо- и лейомиосаркомах. Динамические параметры данных исследований с одинаковым активным контролем (препарат дакарбазин) были подвергнуты нами разным методикам сопоставления результатов с аппроксимацией на уровне популяции пациентов с СМТ в РФ. Поскольку большие контрольные группы в обоих исследованиях получали химиотерапию дакарбазином, прямое сопоставление эффективности и безопасности эрибулина и дакарбазина подразумевало сравнение шансов наступления исхода по заявленным конечным точкам и побочных эффектов. Объединение обеих групп больных, получавших дакарбазин, из отчетов по РКИ III фазы [10,11] позволило усреднить параметры интереса для непрямого сравнения [18], что увеличило статистическую мощность оценки. Наконец, смешанное сравнение было предпринято по статистической методике фиксированных эффектов Мантеля-Хензеля [19,20] для мета-анализов с использованием как оригинальных «дакарбазиновых» групп из исследо-

ваний [10,11], так и объединенно-усредненной группы, сформированной нами для упомянутого выше непрямого сопоставления. Исследовали модель с двумя сценариями: а) применение эрибулина; б) применение трабектедина в качестве препаратов 2-й линии у пациентов с СМТ в условиях российского здравоохранения в 2016 г.

Показателями интереса для перечисленных сравнительных сценариев послужили:

- доля пациентов, выживших и продолжающих лечение в возрастающих промежутках времени в обоих рандомизированных клинических исследованиях [10,11], в наших оценках – 12 мес.;
- наиболее частые/типичные неблагоприятные явления (НЯ) – головная боль, расстройства стула, тошнота и рвота, утомляемость, расстройства кроветворения и др., отмеченные в обоих РКИ [10,11].

Для оценки «влияния на бюджет» был использован стандартный критерий «порог готовности платить» (ПГП) согласно рекомендации комиссии по макроэкономике ВОЗ, в соответствии с которой ПГП рассчитывается через валовый внутренний продукт (ВВП) страны на душу населения, вычисленный по паритету покупательной способности (ППС), умноженный на три [21]. Коэффициент «затраты-эффективность» (cost-effectiveness ratio, CER) [22] определялся в нашем случае как отношение прямых затрат на каждый из препаратов (модель – на уровне РФ) к показателю их эффективности (общая выживаемость за 12 мес. лечения). При расчете средней курсовой дозы эрибулина и трабектедина для одного пациента использовали формулу Mosteller с усреднением до наиболее распространенных в популяции роста-весовых показателей мужчин и женщин (рост 175 см, масса тела 85 кг) для возрастных групп 45-55 лет [23], согласно которой площадь тела среднестатистического условного пациента с СМТ составляет 2,01 м².

Результаты

Общая выживаемость (ОВ) традиционно является одним из важнейших параметров интереса в большинстве современных клинических исследований новых медикаментозных средств в онкологии. Не стали исключением открытые отчеты по исследованиям [10,11], которые были публично доложены и обсуждены на съезде Международного фармакоэкономического общества

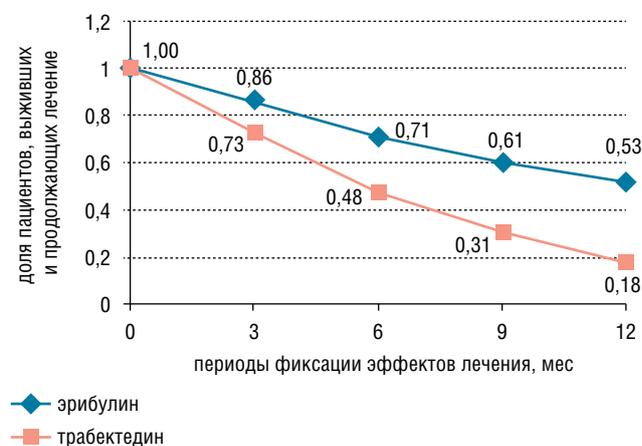


Рисунок 1. Изменчивость доли пациентов с саркомой мягких тканей, выживших и продолжающих получать химиотерапию эрибулином или трабектедином в течение одного года, по данным рандомизированного контролируемого исследования III фазы с единым активным контролем дакарбазином [10,11].

Figure 1. The number of patients (relative units) with soft tissue sarcoma who survived and continued their treatment with eribulin or trabectedin. The data for a period of one year from the controlled randomized phase III studies [10,11] are shown.

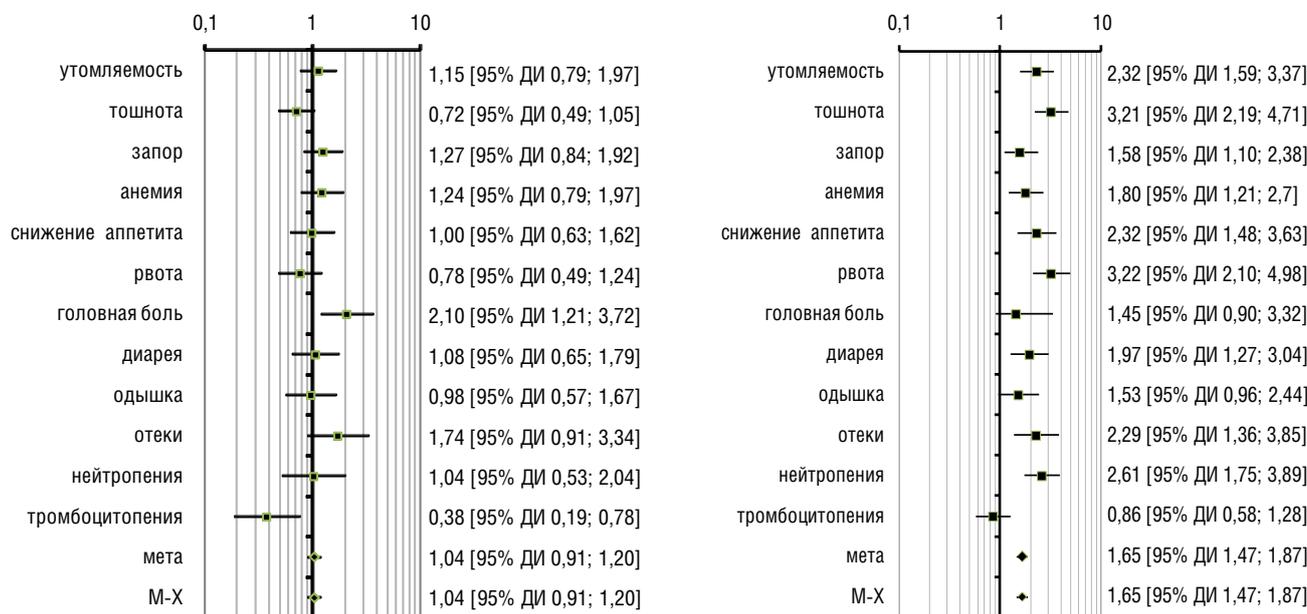


Рисунок 2. Спектры нежелательных явлений (НЯ) при химиотерапии саркомы мягких тканей эрибулином (слева) и трабектедином (справа) в сравнении с группами пациентов, получавших дакарбазин, по итогам РКИ III фазы [10,11].

По оси абсцисс указаны lgОШ наступления НЯ по сравнению с группой контроля (дакарбазин); площадь точек пропорциональна количеству пациентов, включенных в исследование. Горизонтальные линии («усы») вправо и влево от точек – lg95% ДИ; сдвиг lgОШ вправо означает преобладание НЯ в группе, получавшей либо эрибулин, либо трабектедин; ромбами обозначены интегральные значения lgОШ НЯ с 95% ДИ при прямом (мета-) и непрямом (M-X по Ментелю-Ханзелю [19]) сравнении ОШ.

Figure 2. The adverse events in patients with soft tissue sarcoma treated with eribulin (left) or trabectedin (right) as compared with patients on dacarbazine (from the phase III studies [10,11]).

The X-axis shows the lgОШ (Odds Ratio) of adverse events (НЯ) in the study group as compared with control (dacarbazine). The point area indicates the relative number of patients. The horizontal stretches on the left and on the right of the points illustrate the lg95% ДИ. The lgOR right shift indicates a prevalence of an AE in the study group (either eribulin or trabectedin). The diamond symbols denote the integral values of lgОШ of НЯ with ДИ 95% resulted from direct (meta-) and indirect (after Mantel-Haenszel [19]) comparison of the Odds Ratio.

Параметр сравнения	Эрибулин	Трабектедин
Количество циклов в год	17	17
Количество инъекций в год	34	17
Эффективная противоопухолевая доза, мг		
максимальная доза	2,8	3,0
среднетоксическая доза	2,2	
Цена 1 мг, руб.	28 400	59 900
Стоимость 1 дозы, руб.		
максимальная доза	79 520	179 700
среднетоксическая доза	62 480	
Стоимость ЛС на курс лечения в год, руб.		
максимальная доза	2 703 680	3 054 900
среднетоксическая доза	2 124 320	
Затраты на купирование НЯ в год, руб.	60 979	322 998
Затраты, связанные с особенностями введения препарата, руб.	0	30 345
Затраты на лечение 2-й линии в зависимости от дозы и затрат на купирование НЯ, руб.		
максимальная доза	2 764 659	3 408 243
среднетоксическая доза	2 185 299	
Снижение затрат, руб. (-%) при лечении эрибулином		
максимальная доза	643 584 (-20%)	-
среднетоксическая доза	1 222 944 (-36%)	-

Таблица 1. Структура и величина прямых затрат на сопровождение химиотерапии у одного пациента с саркомой мягких тканей в год при лечении эрибулином и трабектедином.

Примечание. ЛС – лекарственные средства; НЯ – нежелательные явления.

Table 1. Annual direct costs associated with eribulin or trabectedin chemotherapy in one patient with soft tissue sarcoma.

Note. D – drugs, AE – adverse events.

(ISPOR) в Вашингтоне в мае 2016 г. [24]. В исследовании по изучению эффективности эрибулина при липо- и лейомиосаркомах [11] ОВ была статистически значимо выше в группе эрибулина, чем в группе дакарбазина (медиана ОВ: 13,5 и 11,5 мес. соответственно; $p=0,0169$). Положительный эффект эрибулина по сравнению с дакарбазином был более выраженным у пациентов с липосаркомами (медиана ОВ 15,6 и 8,4 мес. соответственно; $p=0,0006$) [16,11]. В исследовании Demetri с соавт. по изучению эффективности трабектедина при липо- и лейомиосаркомах не было получено статистически значимого различия в сравнении с дакарбазином по показателю ОВ (медиана ОВ: 12,4 и 12,9 мес. соответственно; $p=0,37$), однако по показателю выживаемости без прогрессирования (ВБП) были получены достоверные различия (медиана ВБП: 4,2 и 1,5 мес. соответственно; $p<0,001$) [10]. Но даже позитивная констатация значительного прогресса в борьбе за этот показатель (медиана общей выживаемости составила 13,5 мес. для эрибулина [11] и 12,4 мес. для трабектедина [10]) все же не позволяет математически корректно говорить о преимуществах той или иной стратегии.

Предпринятый нами на основании публикаций [10,11] поквартальный (цикловый) анализ долей выживших и продолжающих получать лечение пациентов представлен на рисунке 1. По данным исследования, через один год более половины пациентов, получавших эрибулин (53%), оставались живы и все еще продолжали получать терапию препаратом; среди больных, которым назначался трабектедин – только пятая часть пациентов (18%). Исследование безопасности двух препаратов по статистике нежелательных явлений (НЯ) также выявило отчетливые различия между эрибулином и трабектедином (см. рис. 2). Так, из всего спектра побочных эффектов химиотерапии прием эрибулина по сравнению с дакарбазином статистически значимо увеличивал вероятность головной боли, причем, по данным оригинального отчета [11], это осложнение наблюдалось только в легкой форме (1-2 степень тяжести) и, следовательно, легко купировалось. Дакарбазин же статистически значимо превзошел эрибулин по вероятности насту-

пления тромбоцитопений, которые гораздо более опасны клинически и требуют более дорогостоящей терапии. В целом же по общему количеству всех учтенных НЯ любой степени тяжести значимых отличий между дакарбазином и эрибулином не было выявлено.

Напротив, трабектедин продемонстрировал иную динамику НЯ, статистически достоверно ($\lg 95\%$ ДИ $>1,0$) увеличивая вероятность их появления по сравнению с дакарбазином. В частности, при лечении данным препаратом чаще регистрировались выраженные гематологические нарушения (анемия, нейтропения, в т.ч. фебрильная), нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (запор, диарея, снижение аппетита, тошнота, рвота), общая утомляемость (см. рис. 2).

Несмотря на разницу по частоте наступления НЯ [24], относительные расходы по их коррекции выглядят незначительными по отношению к затратам на то и другое основное химиотерапевтическое средство (см. табл. 1) и составляют 2-10% от курсовой стоимости препаратов. Индивидуальные особенности, связанные с гистологическим подтипом опухоли и с возрастным/фенотипическим и соматическим статусом пациентов, приводят к тому, что реальные дозы изучаемых препаратов в условиях клинической практики могут существенно различаться [10,11]. Большая часть больных (74%) получает эрибулин в максимально переносимой дозе (1,4 мг/м²), 26% нуждаются в ее уменьшении на 20-50% (до 1,1 мг/м² или до 0,7 мг/м²) [10,11].

Более высокие затраты на одного пациента в год при лечении трабектедином обусловлены более высокой частотой НЯ [24] и необходимостью госпитализации для введения препарата (вводится внутривенно в течение 24 ч). Клиническая обоснованность этого режима убедительно доказана [10], но требует дополнительных затрат.

Таким образом, несмотря на большее число инъекций, годовые затраты на лечение одного пациента эрибулином с учетом вероятности проявления НЯ и особенностей введения препарата (эрибулин вводится внутривенно в течение 2-5 мин., что не требует го-

спитализации пациента) ниже на 20-36%, чем при лечении трабектедином, в зависимости от разовой дозы.

И трабектедин, и эрибулин – относительно дорогостоящие противоопухолевые фармакологические агенты [7,25]. Учитывая доказанную эффективность обоих препаратов, возникает закономерный вопрос о подкреплении их рыночного предложения платежеспособным спросом со стороны публичных бюджетов отечественного здравоохранения. Насколько оправданными будут затраты общества на применение эрибулина и трабектедина для лечения СМТ?¹

Современный фармакоэкономический консенсус для решения этого вопроса предполагает использование таких общедоступных и широко известных показателей, как валовый внутренний продукт (ВВП) за год в национальном денежном эквиваленте и общая численность населения страны. Отношение первого и второго параметров позволяет вычислить «порог готовности платить» общества и государства, который выражается в кратном количестве среднегодовых ВВП на душу населения [21]. Для оптимальной рабочей и средне-токсической доз эрибулина, а также для оптимальной рабочей дозы трабектедина это соотношение представлено на рисунке 3.

Справедливость расходов государства, регионов и муниципалитетов на тот или иной метод лечения определяется множеством факторов, поэтому для принятия решений предлагается несколько градаций «порога готовности платить» (ПГП), позволяющих мягко квалифицировать экономичность каждой конкретной медикаментозной стратегии [21]. Однозначно оправданным считается годовое финансирование трех ВВП на душу населения или менее за новый метод лечения. Издержки от трех до шести соответствуют зоне условной или относительно фармакоэкономической целесообразности новой медицинской технологии. Значения шести ВВП на душу населения и более свидетельствуют об абсолютной экономической нецелесообразности и фармакоэкономической неэффективности нового метода лечения. Такая дорогостоящая медико-фармакологическая технология не может применяться массово, за исключением некоторых особо редких (орфанных) заболеваний, к которым и относится СМТ, согласно критерию, установленному в России законодательно [13].

Разные режимы дозирования эрибулина (максимальный и среднетоксический) неизменно попадали в зону 1-2 ПГП, что соответствует экономико-социальной приемлемости при назначении препарата в оптимальных противоопухолевых дозах и отвечает критерию включения в государственные программы поддержки онкологических заболеваний. Расходный профиль трабектедина менее благоприятен, поскольку даже в режиме средне-оптимальных доз (1,5 мг/м²) стоимость данного препарата выводит издержки на его применение при СМТ выше порога 2ПГП, что, вероятно, заставит искать дополнительные основания для его применения в ограниченных российских ресурсных условиях.

На основании показателя общей выживаемости за 12 мес. и годовых расходов на лечение одного пациента удалось вычислить коэффициент «затраты-эффективность» для разных вариантов доз эрибулина и трабектедина (см. рис. 4).

При гораздо более длительной выживаемости онкобольных, получавших эрибулин, CER этого препарата при использовании в разных рабочих дозах оказался ниже CER трабектедина в 2 раза. Дополнительно подтвердилась возможность снижения прямых затрат при лечении эрибулином пациентов с СМТ на 20-36% (см. табл. 1). Это свидетельствует о более благоприятном фармакоэкономическом профиле эрибулина по сравнению с трабектедином.

¹ Эрибулин зарегистрирован в РФ для лечения неоперабельных липосарком у получивших ранее терапию антрациклинами по поводу распространенного заболевания (Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен® (РУ ЛП-001782 от 24.07.2012, с изменениями от 28.07.2016).

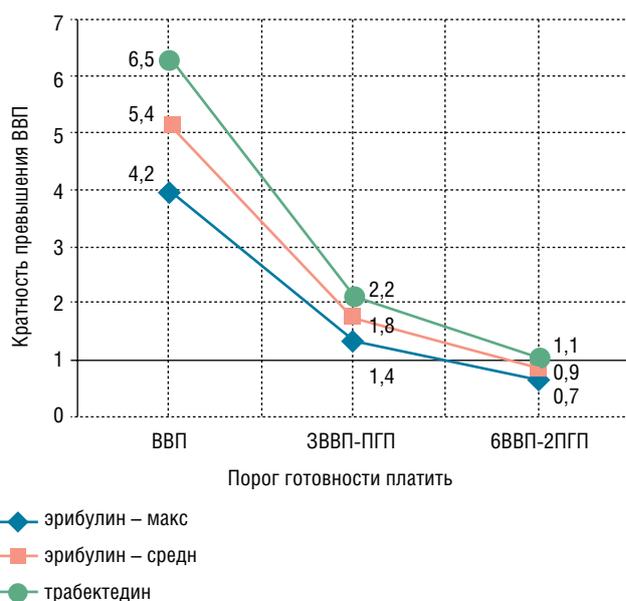


Рисунок 3. Соотношение годовых прямых затрат на химиотерапию 2-й линии у одного пациента с саркомой мягких тканей и порога готовности платить по паритету покупательной способности [21] для оценки «эффективности затрат» и «влияния на бюджет» при использовании медицинских технологий с разными инновационными препаратами эрибулином или трабектедином.

«Эрибулин-средн» – годовые затраты на применение среднетоксической дозы эрибулина; «эрибулин-макс» – то же с рекомендованной максимально переносимой дозой эрибулина; «трабектедин» – то же с трабектедином; ось ординат – кратность превышения ВВП на душу населения в 2016 г.; ось абсцисс – ВВП на душу населения (в 2016 г. один ВВП по паритету покупательной способности [21] составил примерно 506820 руб.).

Figure 3. Second-line chemotherapy direct costs (per patient with STS) as a function of the threshold of willingness to pay (at purchase power parity) [21], as a measure of “cost-effectiveness” and “impact on the budget” in using the medical modalities based on eribulin or trabectedin.

«эрибулин - средн» – the annual costs of using the average toxic dose of eribulin; «эрибулин - макс» – the same definition pertaining to the maximum tolerated dose. «трабектедин» – the same definition for trabectedin.

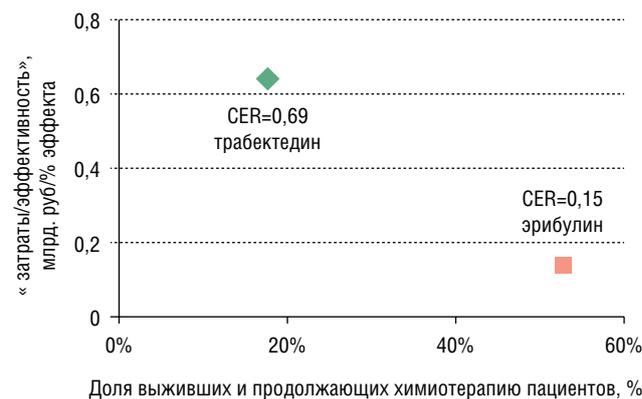


Рисунок 4. Соотношение затрат и эффективности (CER) химиотерапии препаратами эрибулином или трабектедином в популяции пациентов с саркомой мягких тканей в России.

Figure 4. The «cost-effectiveness» ratio (CER) of chemotherapy with eribulin or trabectedin in patients with STS in Russia.

Обсуждение

Данные о заболеваемости и смертности от СМТ существенно различаются в зависимости от источников литературы и регионов. Для РФ в 2015 г. было зарегистрировано 3247 вновь заболевших, при этом 3278 случаев летальных исходов [4,5]. Поскольку ни рост, ни падение заболеваемости и смертности от СМТ за по-

следние 10-15 лет не фиксировали, то за основу расчетов в нашей публикации мы взяли именно эти точные сведения с аппроксимацией на 2016 г., исходя из численности населения России 146 544 710 человек [26]. В соответствии с частью 1 статьи 44 ФЗ №323 от 21. 11. 11. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» СМТ обладают нормативными признаками редких/орфанных заболеваний [13]. Хотя те немногочисленные на сегодняшний день лекарственные препараты, которые используются для химиотерапии СМТ, относятся к дорогостоящим [7], общее небольшое количество больных СМТ (расчетное количество – 3344 пациента на всю Российскую Федерацию в 2016 г.) делает приемлемой для государственного бюджета закупку этих медикаментов даже при высоких ценах за одну упаковку [7,13,25].

Эрибулин и трабектедин значительно расширили арсенал онкологов, улучшив показатели выживаемости пациентов с неоперабельными СМТ, в частности с липосаркомой. Однако каждый из препаратов характеризуется определенными особенностями введения. В обоих случаях препараты вводятся внутривенно каждые 3 недели: эрибулин вводится 2 раза за цикл (в 1-й и 8-й дни), что может показаться менее удобным по сравнению с однократным введением трабектедина в 1-й день 21-дневного цикла [10,11]. Однако внутривенная инфузия эрибулина осуществляется быстро, в течение 2-5 мин. [11]. Трабектедин же рассчитан на ультра-медленную подачу низких концентраций таким образом, чтобы разовая доза поступала полностью в организм не быстрее чем за 24 ч [10]. Это значительно удорожает внутривенное вливание, поскольку требует специального оборудования (инфузоматов) и круглосуточного наблюдения в условиях стационара с повышенной нагрузкой на медперсонал. Частота наступлений побочных эффектов в процессе химиотерапии трабектедином значительно выше, чем в случае эрибулина [10,11,24]. Наконец, трабектедин является более дорогостоящим средством, в то время как эрибулин может претендовать на роль лидера по коэффициенту «затраты-эффективность» среди препаратов, применяемых во 2-й линии химиотерапии при СМТ [7], демонстрируя снижение прямых затрат и экономию бюджета на 20-36% (см. табл. 1).

Следует отметить, что в «Перечне препаратов для особой категории граждан» инновационные противоопухолевые препараты с показанием для лечения неоперабельных липосарком отсутствуют (кроме устаревшего дакарбазина). Препарат сравнения трабектедин пока не входит ни в Перечень жизненно важных и необходимых лекарственных препаратов, ни в Перечень препаратов для особой категории граждан, тогда как эрибулин уже включен в ЖНВЛП [27].

В целом же активное внедрение всех доступных терапевтических опций положительно скажется на развитии отечественных систем лечения СМТ, и не только потому, что у больных появятся дополнительные шансы прожить дольше. Разумная конкуренция будет способствовать снижению цен и на представленные в статье цитостатики, и на другие используемые при лечении СМТ препараты [7,10,11].

Это, в конечном счете, снизит стоимостные параметры, сделает высокотехнологичное лечение злокачественных опухолей более своевременным и социально доступным и позволит избежать негуманного фармакоэкономического скрининга онкологических больных.

Выводы

1. Эрибулин является высокоэффективным цитостатиком для лечения неоперабельных липосарком, начиная со второй линии химиотерапии после назначения антрациклинов по поводу распространенного заболевания. С учетом особенностей диагностики и неблагоприятного прогноза все пациенты с диагнозом «неоперабельная липосаркома» должны как можно раньше начинать терапию с участием эрибулина.

2. В отношении СМТ эрибулин по сравнению с другими препаратами обладает клиническим (дакарбазин) и фармакоэкономическим преимуществом и лучшей переносимостью (трабектедин).

3. Эрибулин соответствует критериям включения лекарственных средств в перечни государственных программ поддержки лекарственного обеспечения. По отношению к порогу готовности платить затраты на его применение находятся в диапазоне градаций «затратно-эффективно» – «погранично приемлемо», а экономия прямых затрат на одного пациента с СМТ может составлять от 20 до 40% и выше в зависимости от выбранного режима дозирования.

Данная статья опубликована при поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Литература:

1. Давыдов М.И. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2008 г. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011; 22 (3: прил. 1): 93-123.
2. Blay J., Sleijfer S., Schoffski P., Kawai A. et al. International expert opinion on patient-tailored management of soft tissue sarcomas. European journal of cancer. 2014; 50: 679-689.
3. Феденко А.А. Стратегия лекарственного лечения сарком мягких тканей. Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. М. 2016.
4. Каприн А.Д. и др. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М. 2016.
5. Каприн А.Д. и др. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М. 2016.
6. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под ред. М.И. Давыдова. М. 2014.
7. Авксентьева М.В., Воробьев П.А. Клинико-экономический анализ применения трабектедина (Йонделис) при саркоме мягкой ткани. Клиническая фармакология и фармакоэкономика. 2009; №3: 34-40.
8. Горбунова В.А., Алиев М.Д., Феденко А.А., Бохан Б.Ю., Истомин И.А. Трабектедин в лекарственном лечении сарком мягких тканей. Современная онкология. 2010; 3: 71-74.
9. Somaiah N., von Mehren M. New drugs and combinations for the treatment of soft-tissue sarcoma: a review Cancer Manag Res. 2012; 4: 397-411.
10. Demetri G. D., von Mehren M., Jones R. L., Hensley M. L. et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. J Clin Oncol. 2016; Mar 10; 34 (8): 786-93.
11. Schöffski P., Chawla S., Maki R. G., Italiano A. et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2016 Apr 16; 387 (10028): 1629-37.
12. De Sanctis R., Marrari A., Marchetti S. et al. Efficacy of trabectedin in advanced soft tissue sarcoma: beyond lipo- and leiomyosarcoma. Drug Design, Development and Therapy. 2015; 9.
13. ФЗ №323 от 21. 11. 11. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», с изм. и доп. от 03.07.2016.
14. Blay J., Italiano A., Ray-Coquard I. et al. Long-term outcome and effect of maintenance therapy in patients with advanced sarcoma treated with trabectedin: an analysis of 181 patients of the French ATU compassionate use program. Blay et al. BMC Cancer. 2013; 13-64.
15. Blay J., Leahy M., Nguyen B. et al. Randomised phase III trial of trabectedin versus doxorubicin-based chemotherapy as first-line therapy in translocation-related sarcomas. European Journal of Cancer. 2014; 50: 1137-1147.
16. Chawla S., Schöffski P., Grignani G. et al. Subtype-specific Activity in Liposarcoma Patients From a Phase 3, Open-label,

Randomized Study of Eribulin Versus Dacarbazine in Patients With Advanced Liposarcoma or Leiomyosarcoma. Poster No. 163. Presented at the ASCO, June 3-7, 2016; Chicago, Illinois.

17. Kawai A., Araki N., Naito Y., Ozaki T., et al. Phase 2 study of eribulin in patients with previously treated advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2016; 1-8.

18. Горяйнов С. В., Реброва О. Ю. Непрямые сравнения в оценке медицинских технологий. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2011; 3: 9-12.

19. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst*. 1959; 22 (4): 719-748.

20. WinPepi Portal. URL: www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html. Дата обращения: 06.01.2017.

21. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. *Фармакоэкономика*. 2011; 4 (1): 7-12.

22. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Метелкин И. А. Методология анализа «затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика*. 2012; 5 (4): 3-8.

23. Mosteller RD. Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl J Med*. 1987 Oct 22; 317 (17): 1098.

24. Patel V., Kontoudis I., Tremblay G. An indirect treatment comparison of eribulin versus trabectedin for the treatment of advanced soft tissue sarcoma. 21st ISPOR Annual international meeting, Research Poster Presentations. 2016; May 21-25.

25. Российский фармацевтический портал. URL: www.pharmindex.ru. Дата обращения: 06.01.2017.

26. Сайт о статистике населения. URL: www.statdata/russia. Дата обращения: 06.01.2017.

27. Распоряжение Правительства РФ от 26 декабря 2015 г. №2724-р.

28. Angarita A., Cannell A., et al. Trabectedin for inoperable or recurrent soft tissue sarcoma in adult patients: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2016; 16-30.

References:

1. Davydov M. I. *Vestnik RONTs im. N. N. Blokhina RAMN*. 2011; 22 (3: pril. 1): 93-123.

2. Blay J., Sleijfer S., Schöffski P., Kawai A., et al. International expert opinion on patient-tailored management of soft tissue sarcomas. *European journal of cancer*. 2014; 50: 679-689.

3. Fedenko A. A. Strategy of drug treatment of soft tissue sarcomas MD diss. [*Strategiya lekarstvennogo lecheniya sarkom myagkikh tkanei. Avtoref. diss. ...dokt. Med. Nauk (in Russian)*]. Moscow. 2016.

4. Kaprin A. D., et al. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality) [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost') (in Russian)*]. Moscow. 2016.

5. Kaprin A. D., et al. State of cancer care in Russia in 2015 [*Sostoyaniye onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2015 godu (in Russian)*]. Moscow. 2016.

6. Statistics of malignant neoplasms in Russia and CIS countries in 2012 Under the editorship of M. I. Davydov [*Statistikazlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2012 g. Pod red. M. I. Davydova (in Russian)*]. Moscow. 2014.

7. Avksent'eva M. V., Vorob'ev P. A. *Klinicheskaya farmakologiya i farmakoeconomika*. 2009; 3: 34-40.

8. Gorbunova V. A., Aliev M. D., Fedenko A. A., Bokhyan B. Yu., Istomin I. A. *Sovremennaya onkologiya*. 2010; 3: 71-74.

9. Somaiah N., von Mehren M. New drugs and combinations for the treatment of soft-tissue sarcoma: a review *Cancer Manag Res*. 2012; 4: 397-411.

10. Demetri G. D., von Mehren M., Jones R. L., Hensley M. L., et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2016; Mar 10; 34 (8): 786-93.

11. Schöffski P., Chawla S., Maki R. G., Italiano A., et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Apr 16; 387 (10028): 1629-37.

12. De Sanctis R., Marrari A., Marchetti S., et al. Efficacy of trabectedin in advanced soft tissue sarcoma: beyond lipo- and leiomyosarcoma. *Drug Design, Development and Therapy*. 2015; 9.

13. Federal Law No. 323 of 21. 11. 11. "About bases of health protection of citizens in Russian Federation" with changes and additions from 03.07.2016 [*FZ №323 ot 21. 11. 11. «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiiskoi Federatsii», s izm. i dop. ot 03.07.2016 (in Russian)*].

14. Blay J., Italiano A., Ray-Coquard I., et al. Long-term outcome and effect of maintenance therapy in patients with advanced sarcoma treated with trabectedin: an analysis of 181 patients of the French ATU compassionate use program. Blay et al. *BMC Cancer*. 2013; 13-64.

15. Blay J., Leahy M., Nguyen B., et al. Randomised phase III trial of trabectedin versus doxorubicin-based chemotherapy as first-line therapy in translocation-related sarcomas. *European Journal of Cancer*. 2014; 50: 1137-1147.

16. Chawla S., Schöffski P., Grignani G., et al. Subtype-specific Activity in Liposarcoma Patients From a Phase 3, Open-label, Randomized Study of Eribulin Versus Dacarbazine in Patients With Advanced Liposarcoma or Leiomyosarcoma. Poster No. 163. Presented at the ASCO, June 3-7, 2016; Chicago, Illinois.

17. Kawai A., Araki N., Naito Y., Ozaki T., et al. Phase 2 study of eribulin in patients with previously treated advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2016; 1-8.

18. Goryainov S. V., Rebrova O. Yu. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2011; 3: 9-12.

19. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst*. 1959; 22 (4): 719-748.

20. WinPepi Portal. URL: www.brixtonhealth.com/pepi4windows.html. Accessed: 06.01.2017.

21. Yagudina R. I., Kulikov A. Yu., Nguen T. *Farmakoeconomika*. 2011; 4 (1): 7-12.

22. Yagudina R. I., Kulikov A. Yu., Metelkin I. A. *Farmakoeconomika*. 2012; 5 (4): 3-8.

23. Mosteller RD. Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl J Med*. 1987 Oct 22; 317 (17): 1098.

24. Patel V., Kontoudis I., Tremblay G. An indirect treatment comparison of eribulin versus trabectedin for the treatment of advanced soft tissue sarcoma. 21st ISPOR Annual international meeting, Research Poster Presentations. 2016; May 21-25.

25. The Russian pharmaceutical portal. URL: www.pharmindex.ru. Accessed: 06.01.2017.

26. A website about the statistics of the population. URL: www.statdata/russia. Accessed: 06.01.2017.

27. The order of the Government of the Russian Federation from December 26, 2015 No. 2724-R [*Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 26 dekabrya 2015 g. №2724-r (in Russian)*].

28. Angarita A., Cannell A., et al. Trabectedin for inoperable or recurrent soft tissue sarcoma in adult patients: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2016; 16-30.

Сведения об авторах:

Мазин Павел Владимирович – помощник ректора, ассистент кафедры фармакологии Кировской государственной медицинской академии. Адрес: ул. К. Маркса, 112, Киров, Россия, 610027. Тел.: +7(8332)375716. E-mail: ang-car-sur-maz@mail.ru.

Шешунов Игорь Вячеславович – д.м.н., профессор, ректор Кировской государственной медицинской академии. Адрес: ул. К. Маркса, 112, Киров, Россия, 610027. Тел.: +7(8332)640976. E-mail: priemnaya@kirovvgma.ru.

Мазина Надежда Константиновна – д.м.н., зав. кафедрой фармакологии Кировской государственной медицинской академии. Адрес: ул. К. Маркса, 112, Киров, Россия, 610027. Тел.: +7(8332)375716. E-mail: espmaz@kirovvgma.ru.

Маркова Елена Михайловна – старший научный сотрудник кафедры фармакологии Кировской государственной медицинской академии. Адрес: ул. К. Маркса, 112, Киров, Россия, 610027. Тел.: +7(8332)375716. E-mail: kf39@kirovvgma.ru.

About the authors:

Mazin Pavel Vladimirovich – assistant to the rector, assistant Professor, Department of pharmacology, Kirov state medical Academy. Address: ul. K. Marksa, 112, Kirov, Russia, 610027. Tel.: +7(8332)375716. E-mail: ang-car-sur-maz@mail.ru.

Sheshunov Igor' Vyacheslavovich – MD, Professor, rector of Kirov state medical Academy. Address: ul. K. Marksa, 112, Kirov, Russia, 610027. Tel.: +7(8332) 640976. E-mail: priemnaya@kirovvgma.ru.

Mazina Nadezhda Konstantinovna – MD, head of the Department of pharmacology, Kirov state medical Academy. Address: ul. K. Marksa, 112, Kirov, Russia, 610027. Tel.: +7(8332) 375716. E-mail: espmaz@kirovvgma.ru.

Markova Elena Mikhailovna – senior researcher of the Department of pharmacology, Kirov state medical Academy. Address: ul. K. Marksa, 112, Kirov, Russia, 610027. Tel.: +7(8332)375716. E-mail: kf39@kirovvgma.ru.