

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКИХ. СТАРТОВЫЙ ЭТАП ОЦЕНКИ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

И.Н.Кожанова

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

В статье представлены принципы начального этапа оценки медицинской технологии (анализ литературных фармакоэкономических данных) на примере терапии распространенных форм немелкоклеточного рака легких.

Ключевые слова: оценка медицинских технологий (ОМТ), немелкоклеточный рак легких, традиционная терапия, таргетная терапия, клинические протоколы, эрлотиниб, gefитиниб, фармакоэкономические исследования.

Оценка и отбор медицинских вмешательств, оборудования, лекарственных препаратов, приоритетов финансирования – постоянная работа, происходящая в системе здравоохранения. Выбор лекарственной технологии представляет особую сложность, связанную, в первую очередь, с обилием альтернатив. Собственно система оценки медицинских технологий (ОМТ) представляет собой мультидисциплинарную область, которая удовлетворяет стратегические потребности государственного сектора здравоохранения (решение о возмещении стоимости лечения пациентам, разделении рисков с производителями лекарственных средств в случае лечения высокочрезвычайно инновационными способами, решение о применении оборудования или программ помощи определенным категориям пациентов и др.), частного сектора здравоохранения (оценка ценности и стоимости медицинских услуг, анализ конкурентных преимуществ и др.), сектора производства медицинских товаров и услуг (выбор технологий для импортозамещения, анализ емкости рынка и др.), страхования (анализ перспективности формирования национальных страховых планов и др.). Оценка медицинских технологий представляет собой инструмент управления информацией, а, следовательно, служит также инструментом для тех, кто разрабатывает политику и принимает управленческие решения. Базовым видом анализа при осуществлении ОМТ является фармакоэкономический анализ (ФЭА). Результаты, полученные при проведении ФЭА, согласуются с социальными, этическими, политическими критериями принятия управленческого решения. Особое значение при отборе медицинских технологий для оплаты из бюджета имеют социально значимые заболевания, приносящие значительный ущерб обществу. К данной категории от-

носятся злокачественные новообразования и, в частности, рак легких.

Эпидемиологические данные свидетельствуют о значительном бремени рака легкого. В течение последних десяти лет в Беларуси раком легкого заболело 4200–4400 человек в год. В 2010 г. зарегистрировано 4426 случаев заболевания раком легкого (3829 – среди мужчин и 597 – среди женщин). У 767 больных (17,3%) установлена I стадия заболевания, у 692 (15,6%) – II, у 1709 (38,6%) – III, у 1058 (23,9%) – IV. Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком легкого для всего населения Беларуси составил $45,8^{0/0000}$ мужчин – $84,9^{0/0000}$, женщин – $11,6^{0/0000}$. Стандартизованные показатели заболеваемости – $28,7^{0/0000}$, $63,7^{0/0000}$, $5,7^{0/0000}$ соответственно. На конец года в онкологических учреждениях республики состояло на учете 9922 больных раком легкого (8076 мужчин и 1846 женщин). Болезненность в целом по республике – $102,7^{0/0000}$ у мужчин – $179,1^{0/0000}$ у женщин – $35,8^{0/0000}$. В 2010 г. умерло 3162 больных раком легкого (2790 мужчин и 372 женщины). Грубый интенсивный показатель смертности составил в целом $32,7^{0/0000}$ у мужчин – $61,9^{0/0000}$ у женщин – $7,2^{0/0000}$, а стандартизованный – $20,2^{0/0000}$, $46,2^{0/0000}$, $3,4^{0/0000}$ соответственно. Одногодичная летальность для всего населения – 52,0%, у мужчин – 53,4%, у женщин – 42,9%. Соотношение смертности и заболеваемости раком легкого выглядело следующим образом: 0,71 – среди всего населения, 0,73 – у мужчин, 0,62 – у женщин [1].

Выделяют следующие гистологические варианты рака легкого (эта классификация в настоящее время влияет на выбор тактики лечения):

- немелкоклеточный рак (НМРЛ), который встречается в 85% случаев,
- мелкоклеточный рак (МРЛ), встречающийся в 10% случаев,

• другие гистологические варианты, регистрируемые в 5% случаев.

НМРЛ дифференцируется на:

- плоскоклеточный рак,
- аденокарциному,
- крупноклеточный рак.

В рамках традиционной (не таргетной) терапии метастатического немелкоклеточного рака легкого лекарственными схемами выбора являются платиновые дуплеты – цисплатин + один из следующих препаратов: эпопозид, паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин, винорелбин, иринотекан. Медиана выживаемости при указанных схемах варьирует при первой линии терапии от 9 до 11 мес. [2]. Учитывая эти данные, в настоящее время насущной задачей является разработка и внедрение новых высокоэффективных способов терапии НМРЛ.

В последние годы активно изучались молекулярные нарушения при раке легкого, что позволило идентифицировать различные мишени и использовать эти знания для развития молекулярно-направленной таргетной терапии [3]. В настоящее время имеется несколько возможностей таргетной терапии НМРЛ:

• Препараты, действующие на развитие кровеносных сосудов опухоли (ангиогенез) (бевацизумаб).

• Препараты, действующие на рецептор эпидермального фактора роста (РЭФР, или EGFR) (эрлотиниб, gefитиниб).

• Препараты, действующие на ген ALK (киназа анапластической лимфомы) (кризотиниб, цериитиниб).

Следует отметить, что применение таргетной терапии требует значительных затрат, и, соответственно, выбор и обоснование применения данной медицинской технологии требуют взвешенного подхода и комплексной оценки как экономических, так и социальных и морально-этических критериев.

Научный этап ОМТ, включающий в себя фармакоэкономический анализ, начинается с тщательного исследования предлагаемой для внедрения медицинской технологии с изучением и критическим анализом доступных литературных источников, включающих опубликованные мета-анализы и систематические обзоры, клинические испытания, фармакоэкономические исследования, для лекарственных средств – инструкции по применению. Анализируется качество (соответствие дизайна исследования задачам, корректность статистического анализа данных, обобщаемость и достоверность результатов, корректность форму-

лировок выводов и практических рекомендаций и др.) литературных данных.

Предметом настоящего рассмотрения стали новые препараты, появление и внедрение которых может, как предполагают, изменить прогноз течения НМРЛ – это синтетические препараты – ингибиторы тирозинкиназ EGFR (малые молекулы для орального приема) gefитиниб и эрлотиниб. Мишенью лекарственных средств при НМРЛ является тирозинкиназный рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Он экспрессируется при НМРЛ (в 58% случаев – при плоскоклеточном раке, в 39% – при аденокарциномах и в 38% – при крупноклеточном раке) и не обнаруживается при МРЛ. EGFR вовлечен в сигнальный каскад, контролирующий процессы клеточной пролиферации, апоптоза, ангиогенеза, инвазии и метастазирования. Частота экспрессии EGFR не является маркером предполагаемого эффекта от вышеуказанных препаратов. К молекулярным факторам, позитивно влияющим на прогноз лечения, относятся мутации EGFR (замена аргинина на лейцин) в экзонах 18, 19 и 21. Напротив, мутации генов KRAS, erbB2 и EGFR T790M ответственны за резистентность к тирозинкиназным ингибиторам этого фактора роста. В большинстве работ показано, что частота объективных ответов у больных носителей активирующих мутаций составляет более 60%, в то время как у пациентов с диким типом гена не превышает 10%. Частота мутаций EGFR зависит от клинических характеристик пациентов (наиболее вероятно у женщин, лиц азиатской расы, больных с опухолью железистого и, в частности, бронхиолоальвеолярного строения, а также никогда не куривших пациентов). В ряде исследований показано, что высокая клиническая эффективность также сопровождается увеличением общей выживаемости, по некоторым данным, до 30 месяцев [2].

В Республике Беларусь зарегистрированы препараты эрлотиниба с торговыми наименованиями Тарцева[®], F.Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария и Эрлотиниб, Нативита ООО, Республика Беларусь. Gefитиниб на момент публикации статьи отсутствовал в Реестре лекарственных средств Республики Беларусь. Оба лекарственных средства отсутствуют в ограничительных перечнях Республики Беларусь (Республиканском формуляре и Перечне основных лекарственных средств).

Прежде чем обсуждать возможность применения новой медицинской технологии в условиях здравоохранения Республики Беларусь, необходимо сформировать четкое представление об уже имеющихся возможностях терапии интересующей

го заболевания. Согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 11.03.2012 г. №258, которым утверждены клинические протоколы «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований», пациенты с НМРЛ должны получать терапию (включающую хирургическое лечение, адъювантную, химиолучевую и химиотерапию) в соответствии с гистологическим типом и стадией прогрессирования рака легкого. Основные схемы полихимиотерапии представлены четырьмя вариантами (перечислены соответствующие пункты клинического протокола «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований»):

152.7.1. Винорельбин 30 мг/м² внутривенно в течение 6–10 мин. в 1-й и 8-й день; цисплатин 80 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день. Интервал между курсами – 3 недели.

152.7.2. Паклитаксел 135–175 мг/м² в течение 3 часов в 1-й день с премедикацией; карбоплатин АUC 6 внутривенно в течение 30 мин. после введения паклитаксела в 1-й день. Интервал между курсами – 4 недели.

152.7.3. Этопозид 100–120 мг/м² внутривенно в течение 30–60 мин. в 1–3-й день; цисплатин 60–75 мг/м² внутривенная инфузия со скоростью не более 1 мг/мин с пред- и постгидратацией в 1-й день. Интервал между курсами – 3 недели.

152.7.4. Этопозид 100 мг/м² внутривенно в течение 30–60 мин в 1–3-й день; карбоплатин АUC 5 внутривенно в течение 30 мин. в 1-й день. Интервал между курсами – 3 недели.

Таким образом, предлагаемые схемы полихимиотерапии включают комбинацию пяти лекарственных средств (винорельбин, цисплатин, карбоплатин, паклитаксел, этопозид). Все перечисленные лекарственные средства входят в Респуб-

ликанский формуляр [4]. Винорельбин, карбоплатин, паклитаксел, этопозид входят в Перечень основных лекарственных средств [5]. Средства таргетной терапии НМРЛ (эрлотиниб и gefitinib) в ограничительные перечни Республики Беларусь не входят и отсутствуют в клиническом протоколе «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований».

Прежде чем проводить систематический поиск результатов клинических испытаний анализируемой и альтернативной медицинских технологий (в нашем случае – полихимиотерапии и таргетной терапии разными препаратами), важно рассмотрение уже проведенных в мире фармакоэкономических исследований и позиционирование медицинской технологии среди других, применяемых по сходным показаниям. Ключевыми словами для поиска в базе данных PubMed и Кокрановской библиотеке были: Cost-Effectiveness Non-Small-Cell Lung Cancer, Non-Small-Cell Lung Cancer, Erlotinib, Gefitinib. Итоговые результаты поиска представлены в табл. 1.

Основные стратегии сравнения представлены на рисунке и представляют либо сравнение препаратов отдельно для первой и второй линии терапии, либо сравнение традиционной полихимиотерапии с таргетной и/или таргетных препаратов между собой.

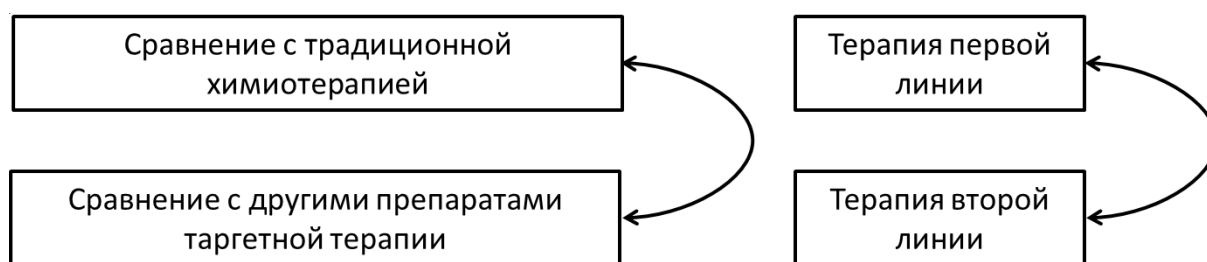
Поиск литературных данных в русскоязычных источниках позволил обнаружить четыре исследования, целью которых было проведение фармакоэкономического анализа лечения НМРЛ [6–9]. Альтернативы, изучаемые в каждой из публикаций, представлены в табл. 2.

Все обнаруженные фармакоэкономические исследования носили модельный характер и проводились с использованием результатов клинических испытаний (IPASS, HORG, INTEREST, KCSG-LU08-01 и др.).

Таблица 1

Результаты библиографического поиска информации по ключевым словам (в тексте)

База данных	Ключевые слова	Количество источников
PubMed	Cost-Effectiveness Non-Small-Cell Lung Cancer	461
PubMed (фильтр Clinical trial)	Non-Small-Cell Lung Cancer	6615
Cochrane Library	Non-Small-Cell Lung Cancer	29 (Cochrane Reviews)
Cochrane Library	Non-Small-Cell Lung Cancer Erlotinib	There are 15 results from 17433 records for your search on 'non-small-cell lung cancer Erlotinib in Title, Abstract, Keywords in Economic Evaluations'
Cochrane Library	Non-Small-Cell Lung Cancer Gefitinib	There are 5 results from 17433 records for your search on 'non-small-cell lung cancer gefitinib in Title, Abstract, Keywords in Economic Evaluations'



Стратегии сравнения лечения немелкоклеточного рака легких

Фармакоэкономический анализ применения гефитиниба в качестве терапии 1-й линии у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого при наличии мутации в гене EGFR [6] показал, что при терапии гефитинибом индекс QALY выше, чем у схемы карбоплатина и паклитаксела, вследствие меньшего количества нежелательных явлений и отсутствия внутривенных инъекций. Прямые медицинские затраты в связи с лечением нежелательных явлений, связанные с применением схемы карбоплатина и паклитаксела, выше таковых при использовании гефитиниба. Анализ эффективности затрат подтвердил экономию бюджета при применении гефитиниба по сравнению со схемой карбоплатина и паклитаксела с точки зрения экономики здравоохранения.

Анализ экономической эффективности гефитиниба для лечения немелкоклеточного рака легкого во второй линии терапии [8] позволил утверждать, что при терапии гефитинибом индекс QALY выше вследствие меньшего количества нежелательных явлений и отсутствия внутривенных инъекций, а общие затраты, связанные с применением доцетаксела и лечением нежелательных явлений, превышают таковые при использовании гефитиниба. Анализ эффективности затрат подтвердил доминирующее положение гефитиниба по сравнению с доцетакселом с точки зрения экономики здравоохранения.

Таким образом, два российских фармакоэкономических исследования подтвердили преимущества таргетной терапии (гефитиниб) по сравнению с некоторыми традиционными схемами первой и второй линий химиотерапии.

Обнаруженные при библиографическом поиске русскоязычные исследования, анализирующие применение лекарственных средств (как традиционной химиотерапии, так и таргетных препаратов – гефитиниб и эрлотиниб) в качестве второй линии терапии, демонстрируют противоречивые результаты.

Фармакоэкономический анализ эффективности затрат на терапию второй линии неоперабельного немелкоклеточного рака легкого гефитинибом [9] указывает на наличие у гефитиниба преимуществ перед средствами химиотерапии и, соответственно, экономическую приемлемость выбора гефитиниба. При сравнении двух таргетных препаратов – гефитиниба и эрлотиниба – используется анализ «минимизации затрат», так как клиническая эффективность обоих лекарственных средств признается одинаковой [10]. Вывод о предпочтительной технологии сформулирован следующим образом: у пациентов с НМРЛ при неэффективности терапии первой линии гефитиниб и эрлотиниб характеризуются сопоставимой клинической эффективностью и переносимостью. При средневзвешенных ценах на препараты гефитиниб обеспечивает экономию 19% бюджетных средств по сравнению с эрлотинибом.

Таблица 2

Альтернативные стратегии лечения немелкоклеточного рака легких, анализируемые в фармакоэкономических исследованиях

Линия терапии	Альтернативные технологии				Источник
1 линия	гефитиниб		карбоплатин/паклитаксел		[6]
2 линия	эрлотиниб	доцетаксел	пеметрексед	гефитиниб	[7]
2 линия	доцетаксел		гефитиниб		[8]
2 линия	эрлотиниб	доцетаксел	пеметрексед	гефитиниб	[9]

Фармакоэкономическая оценка лекарственных средств эрлотиниб, доцетаксел, пеметрексед и gefитиниб в терапии второй линии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого [7], в свою очередь, позволяет проанализировать альтернативные технологии применения химиопрепаратов и таргетных средств. В качестве основного анализа в данном исследовании используется метод «затраты/полезность», так как предлагаемая авторами модель (в публикации отсутствуют подробные сведения об исходных данных для построения модели) позволила установить различия в эффективности/полезности не только таргетных и химиотерапевтических препаратов, но и таргетных препаратов между собой с обнаружением преимуществ у эрлотиниба: на основании построенной модели Маркова были получены показатели LYG для эрлотиниба, доцетаксела, пеметрекседа и gefитиниба, которые составили 0,956, 0,875, 0,964 и 0,917 соответственно. Эти результаты позволили получить коэффициенты «затраты/полезность» для эрлотиниба, доцетаксела, пеметрекседа и gefитиниба, которые составили 3938185 руб.; 5091229 руб.; 6532931 руб. и 4509639 руб. соответственно. Следовательно, затраты на 1 дополнительный QALY значительно меньше при назначении эрлотиниба, чем при назначении доцетаксела, пеметрекседа и gefитиниба (соответственно на 1153044 руб.; 2594746 руб. и 571454 руб.). Применение эрлотиниба в качестве второй линии терапии пациентов с местнораспространенным или метастатическим НМРЛ в условиях здравоохранения Российской Федерации является более предпочтительным, с экономической точки зрения, по сравнению с использованием доцетаксела, пеметрекседа или gefитиниба. Таким образом, в данном случае мы имеем дело с результатами, противоречащими друг другу, что требует тщательного анализа всех данных, используемых при проведении фармакоэкономических исследований.

Важным вопросом ОМТ является принципиальная невозможность переноса результатов фармакоэкономических исследований из страны в страну и необходимость проведения собственных национальных исследований или очень тщательная и осторожная адаптация зарубежных материалов [11]. Эта невозможность обусловлена целым рядом причин: качество фармакоэкономических исследований, демографические и эпидемиологические особенности, традиции клинической практики, условия организации медицинской помощи и структура системы здравоохранения, система оплаты за медицинскую помощь, затраты

на лечение, различия в макроэкономике, уровень заработной платы медицинских работников, доступность лечения и др. Соответственно прямая экстраполяция фармакоэкономических данных не корректна, а как нам продемонстрировали приведенные выше примеры, как правило, требуется тщательная оценка уже проведенных исследований, анализ всех доступных литературных данных по эффективности и безопасности медицинских технологий.

Таким образом, фармакоэкономические исследования – особый вид научно-практической деятельности, требующий обязательного учета национальных особенностей здравоохранения. Условия проведения фармакоэкономического анализа для последующей оценки медицинских технологий включают формирование квалифицированной мультидисциплинарной команды (клиницисты, математики, экономисты и др.), что требует существования национальной школы проведения исследований и систематической работы по разработке и внедрению методической документации. Очень важным критерием является принципиальная востребованность анализа лицами, принимающими управленческие решения, и правильная интерпретация результатов анализа. Важнейшими условиями качественной работы являются четкая постановка задачи для исследования, максимальный объем информации об исследуемых вмешательствах и кооперация заказчиков и исполнителей исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Об утверждении некоторых клинических протоколов: приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 11.03.2012 г. №258.
2. *Гарин, А.М.* Таргетная терапия немелкоклеточного рака легкого / А.М.Гарин, Р.Ю.Насырова // Эффективная фармакотерапия. Онкология, Гематология и Радиология. – 2012. – №3. – С.8–13.
3. *Бычков, М.Б.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком легкого / М.Б.Бычков, В.А.Горбунова. – М.: Ассоциация онкологов России, 2014.
4. Об утверждении Республиканского формуляра лекарственных средств: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.03.2015 г. №27.
5. Об установлении перечня основных лекарственных средств: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16.07.2007 г. №65 (в редакции постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 04.04.2014 г. №25).
6. *Белюсов, Д.Ю.* Экономическая эффективность применения gefитиниба в качестве терапии 1-й линии у пациентов с распространенным немел-

- клеточным раком легкого при наличии мутации в гене EGFR / Д.Ю.Белоусов, Е.В.Афанасьева, А.С.Бекетов, Ю.Б.Белоусов // *Качественная клиническая практика*. – 2012. – №1. – С.33–43.
7. Куликов, А.Ю. Фармакоэкономическая оценка лекарственных средств эрлотиниб, доцетаксел, пеметрексед и gefitinib в терапии второй линии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого / А.Ю.Куликов // *Фармакоэкономика*. – 2012. – №3. – С.8–12.
8. Белоусов, Д.Ю. Gefitinib для лечения немелкоклеточного рака легкого: анализ экономической эффективности во второй линии терапии / Д.Ю.Белоусов, И.В.Поддубная, Е.В.Афанасьева, Ю.Б.Белоусов // *Качественная клиническая практика* – 2012. – №1. – С.21–32.
9. Рудакова, А.В. Оценка эффективности затрат на терапию второй линии неоперабельного немелкоклеточного рака легкого gefitinibом / А.В.Рудакова, С.А.Проценко // *Качественная клиническая практика* – 2013. – №3. – С.31–38.
10. Kim, S. Randomized phase II study of gefitinib versus erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy / S.Kim, J.Uhma, J.Lee [et al.] // *Lung Cancer*. – 2012. – Vol.75. – P.82–88.
11. Ягудина, Р.И. Возможность переноса фармакоэкономических данных из страны в страну / Р.И.Ягудина, А.Ю.Куликов, А.В.Тихомирова // *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. – 2009. – №3.

TARGETED THERAPY OF ADVANCED NON-SMALL-CELL LUNG CANCER. INITIAL STAGE OF HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

I.N.Kozhanova

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The article presents the principles of the initial phase of health technology assessment (analysis of published literature pharmacoeconomic data) on the example of treatment of advanced forms of non-small-cell lung cancer.

Keywords: health technology assessment (HTA), non-small cell lung cancer, conventional therapy, targeted therapy, clinical reports, erlotinib, gefitinib, pharmacoeconomic studies.

Поступила 20.05.2016 г.