Сравнительный фармакоэкономический анализ применения ингибиторов тирозинкиназы Иресса® (гефитиниб) и Гиотриф® (афатиниб) в 1-й линии терапии у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого при наличии мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста

В.В.Ряженов✉

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России, 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;
ООО «Центр стратегических исследований в здравоохранении "Качественные медицинские технологии"», 105082, Россия, Москва, Спартаковская пл., д. 14, стр. 3
✉5052568@mail.ru

Проведен сравнительный фармакоэкономический анализ различных стратегий фармакотерапии пациентов с немелкоклеточным раком легкого и выявленной мутацией в гене рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) с использованием низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназы (афатиниб и гефитиниб). Определено, что препарат гефитиниб обладает клинико-экономическими преимуществами, которые обоснованы как меньшими финансовыми затратами, так и более предпочтительными показателями затратной эффективности.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, мутация в гене EGFR, таргетная терапия, низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназы, афатиниб, гефитиниб, фармакоэкономический анализ, затраты/эффективность.

Для цитирования: Ряженов В.В. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения ингибиторов тирозинкиназы Иресса® (гефитиниб) и Гиотриф® (афатиниб) в 1-й линии терапии у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого при наличии мутации в гене рецептора эпидермального фактора роста. Современная Онкология. 2017; 19 (1): 54–57.

Original article

The comparative pharmacoeconomic analysis of tyrosine kinase inhibitor Iressa® (gefitinib) with TKI Giotrif® (afatinib) as first-line therapy for patients with advanced non-small cell lung cancer associated with mutations in the epidermal growth factor receptor

V.V.Ryazhenov✉

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;
Center for Strategic Researches in Health Care "Quality medical Technology". 105082, Russian Federation, Moscow, Spartakovskaia pl., d. 14, str. 3
✉5052568@mail.ru

Abstract

This article deals with the pharmacoeconomic comparative analysis of different strategies of pharmacotherapy using low-molecular-weight tyrosine kinase inhibitors (afatinib and gefitinib) in patients with non-small cell lung cancer associated with mutation in the epidermal growth factor receptor (EGFR). We determined that gefitinib had clinical and economic benefits associated with the reducing financial costs and better cost effectiveness index.

Key words: non-small cell lung cancer, mutations in the EGFR gene, targeted therapy, small molecule tyrosine kinase inhibitors, tyrosine kinase inhibitors, afatinib, gefitinib, pharmacoeconomic analyses, cost effectiveness.

For citation: Ryazhenov V.V. The comparative pharmacoeconomic analysis of tyrosine kinase inhibitor Iressa® (gefitinib) with TKI Giotrif® (afatinib) as first-line therapy for patients with advanced non-small cell lung cancer associated with mutations in the epidermal growth factor receptor. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (1): 54–57.

Заболелаемость населения Российской Федерации злокачественными новообразованиями легкого за последние годы имеет явную тенденцию к росту. Показатель распространенности рака трахеи, бронхов и легкого с 2005 по 2015 г. увеличился с 78,0 до 91,6 (на 100 тыс. населения). В 2015 г. было зарегистрировано 52 088 новых случаев рака легкого (РЛ), и 133 863 пациента с установленным ранее диагнозом РЛ находились на учете в специализированных онкологических учреждениях на конец года. Обращает на себя внимание, что на момент постановки диагноза 70,3% вновь выявленных пациентов имели III и IV стадии болезни, а показатель летальности на 1-м году жизни составил 50,5%. Заболевание характеризуется низкими показателями выявляемости и наиболее трудно поддается лечению [1]. Все перечисленное говорит о том, что РЛ является одной из ведущих проблем онкологии.

Из всех случаев злокачественных новообразований легкого на долю немелкоклеточного РЛ (НМРЛ) приходится 80–85% всех случаев [2]. На сегодняшний день одной из актуальнейших проблем терапии РЛ остаются неоперабельные формы НМРЛ ввиду большого числа таких пациентов с выявленным диагнозом уже на поздних стадиях заболевания и ограниченной клинической эффективностью существующих режимов химиотерапии.

С развитием молекулярной генетики и появлением возможностей для выявления мишеней в опухолевой ткани принципиально изменился подход к разработке новых средств противоопухолевой терапии, а одним из путей улучшения результатов лечения стала индивидуализация тактики терапии этих больных. Наиболее изученной группой таких мишеней является семейство эпидермальных факторов роста (рецептор эпидермального фактора роста – EGFR) [H. Yamamoto и соавт., 2009]. В конце 1990-х годов было выявлено, что нарушения в их работе играют ключевую роль в патогенезе опухолевого процесса (A. Citri, Y. Yarden, 2006). Все это привело к разработке нового класса таргетных препаратов (низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназы – ИТК), подавляющих активность EGFR, что ведет к торможению роста опухоли, метастазирования и ангиогенеза, а также ускорению апоптоза опухолевых клеток.

Метаанализ применения ИТК (Иресса® и Гиотриф®) у больных НМРЛ с выявленной мутацией в гене EGFR, объединивший результаты 23 клинических исследований, показал существенное сокращение размеров опухоли, увеличение времени до прогрессирования, а также улучшение качества жизни пациентов при использовании указанных таргетных препаратов в 1-й линии терапии по сравнению с платиносодержащими комбинациями химиотерапии [3]. В ряде других работ также продемонстрированы перспективы применения ингибиторов протеинкиназ при НМРЛ [4].

Новые терапевтические возможности лечения НМРЛ следует рассматривать не только с клинической точки зрения, но и с учетом нагрузки на бюджет системы здравоохранения, так как высокие показатели заболеваемости и распространенности НМРЛ на территории РФ обуславливают рост потребности в специализированной медицинской помощи и лекарственной терапии. В связи с этим актуальна задача изучения клинико-экономических параметров использования различных ИТК (гефитиниб, афатиниб) в 1-й линии терапии у пациентов с НМРЛ и мутацией гена EGFR.

Материалы и методы исследования

На начальном этапе исследования проводили информационный поиск в библиографических базах данных PubMed, Cochrane, национальном регистре клинических исследований ClinicalTrials.gov, сети Интернет. Анализировали международные и отечественные клинические рекомендации, результаты клинических исследований по оценке эффективности и безопасности применения ИТК у пациентов с распространенным НМРЛ при наличии мутации в гене EGFR. По результатам поиска было отобрано исследование Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2b, open-label, randomised controlled trial. В ходе этого прямого сравнительного исследования

(head-to-head) изучались эффективность и безопасность препаратов Иресса® (гефитиниб) и Гиотриф® (афатиниб) при местно-распространенном или метастатическом НМРЛ с положительным статусом мутации гена EGFR. В 2 группы были рандомизированы 319 пациентов: 160 человек получали афатиниб в дозировке 40 мг/сут и 159 – гефитиниб 250 мг/сут. Прием препаратов продолжали до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Продолжение лечения после радиологически подтвержденной прогрессии было возможно, если, по мнению исследователя, пациент продолжал получать клиническое преимущество. Медиана наблюдения составила 27,3 мес. Важно отметить, что исследование не было слепым. Спонсором исследования являлась компания «Берингер Ингельхайм».

Первичными конечными точками исследования были выживаемость без прогрессирования (ВБП), время до прекращения лечения и общая выживаемость. Вторичные конечные точки включали частоту объективного ответа, частоту контроля над заболеванием, уменьшение размеров опухоли, качество жизни и безопасность.

По первичным конечным точкам в исследовании были получены следующие результаты:

- ВБП – медиана составила 11,0 мес в группе афатиниба в сравнении с 10,9 мес в группе гефитиниба.
- Время до неэффективности стратегии лечения – медиана составила 13,7 мес в группе афатиниба в сравнении с 11,5 мес в группе гефитиниба.
- Общая выживаемость – статистически значимого различия в сравниваемых группах по результатам исследования (на момент его окончания) выявлено не было.
- Частота развития нежелательных явлений (НЯ) 3–5-й степени составила 31% в группе афатиниба и 18% в группе гефитиниба.

Основываясь на этих данных, нами была разработана фармакоэкономическая модель, в которой рассматривали 2 стратегии ведения пациентов:

- 1-я – использование Гиотрифа;
- 2-я – использование Ирессы.

Каждой стратегии соответствовала 1 группа больных из 100 человек (число пациентов в группе было гипотетическим, выбранным для удобства расчетов); группы были сопоставимы по демографическим, клиническим и иным характеристикам.

При каждой стратегии предполагали 2 варианта продолжительности применения ИТК в рамках построенной модели:

- Вариант А – от начала терапии ИТК до перехода в клиническое состояние «прогрессирование заболевания» (progression-free survival).
- Вариант Б – от начала терапии ИТК до неэффективности стратегии лечения (time to treatment failure).

Анализ эффективности

При выборе оптимального показателя клинической эффективности лечения в рамках фармакоэкономического анализа следует учитывать не только эффективность проводимой терапии, но и ее безопасность, так как развитие тяжелых НЯ негативно влияет на качество жизни пациентов и может потребовать дополнительной нагрузки на бюджет с целью их коррекции в амбулаторных и стационарных условиях. С учетом этого в качестве основного показателя эффективности проводимой терапии считали *долю пациентов, находившихся в ремиссии до начала прогрессирования заболевания (или до неэффективности стратегии лечения) без развития НЯ 3–5-й степени*¹. Показатель эффективности составил в группе Гиотрифа 69% пациентов, в группе Ирессы – 82%.

Анализ затрат

Моделирование затрат проводили для обеих групп с учетом 2 вариантов продолжительности лечения, указанных выше. При этом в рамках построенной модели учитывали прямые затраты на фармакотерапию заболевания ИТК: гефитиниб (Иресса®) и афатиниб (Гиотриф®).

Таблица 1. Финансовые затраты на фармакотерапию (руб.) при применении рассматриваемых в модели видов стратегий лечения

Лекарственный препарат	Цена упаковки	Затраты на фармакотерапию 1 пациента		Затраты на фармакотерапию на группу 100 пациентов	
		вариант А	вариант Б	вариант А	вариант Б
Гиотриф®	98 732	1 086 052	1 352 628	108 605 200	135 262 840
Иресса®	96 957	1 056 831	1 115 006	105 683 130	111 500 550

Таблица 2. Показатели «затраты/эффективность» (CER) при применении рассматриваемых в модели стратегий (вариант А)

Лекарственный препарат	Вариант А	
	Показатель CER (руб./достижение клинического результата) из расчета на группу 100 больных с учетом продолжительности терапии до времени до прогрессирования заболевания без развития НЯ 3–4-й степени	
Гиотриф®	1 573 988,4	
Иресса®	1 288 818,7	

Таблица 3. Показатели «затраты/эффективность» (CER) при применении рассматриваемых в модели стратегий (вариант Б)

Лекарственный препарат	Вариант Б	
	Показатель CER (руб./достижение клинического результата) из расчета на группу 100 больных с учетом продолжительности терапии до неэффективности стратегии лечения без развития НЯ 3–4-й степени	
Гиотриф®	1 960 331,0	
Иресса®	1 359 762,8	

Затраты на оригинальные препараты gefitinib (Иресса®) и afatinib (Гиотриф®) рассчитывали исходя из средних цен, соответствующих ценам контрактов отыгранных аукционов: www.zakupki.gov.ru, данные с июня по декабрь 2016 г. Значения цен приведены в табл. 1.

Расчет показателя «затраты/эффективность» (cost/effectiveness ratio – CER) рассчитывали по общепринятой формуле: $CER = C / Ef$, где **C** – стоимость фармакотерапии всех (100) пациентов в группе (в рублях); **Ef** – клиническая эффективность терапии.

Результаты

В разработанной модели рассматривали 2 группы пациентов с распространенным НМРЛ с мутацией в гене EGFR, получавшие препараты афатиниб и gefitinib в качестве 1-й линии терапии. Сравнение клинической эффективности препаратов показало большую эффективность gefitinib (Иресса®): доля пациентов, достигшая клинического эффекта (состояние ремиссии до начала прогрессирования заболевания без развития побочных эффектов 3–5-й степени) составила в группе Ирессы 82% пациентов, в группе Гиотрифа – 69%. При этом отмечались близкие значения показателя ВВП, который составил для афатиниба 11,0 мес, для gefitinib – 10,9 мес. В то же время препараты различались по показателю «время до прекращения лечения», составившему для афатиниба и gefitinib 13,7 и 11,5 мес соответственно.

Расчет затрат на ведение пациентов в каждой из рассматриваемых групп представлен в табл. 1.

При продолжительности фармакотерапии до начала прогрессирования заболевания (вариант А) затраты оказались ниже в группе gefitinib (Иресса®) и составили 105 683 130 руб., в то время как в группе афатиниба (Гиотриф®) – 108 605 200 руб. При продолжительности приема ИТК с учетом показателя «время до прекращения лечения» (вариант Б) затраты на фармакотерапию также были ниже в группе gefitinib по сравнению с группой афатиниба и составили 111 500 550,00 и 135 262 840,00 руб. соответственно.

Обладая данными о затратах на рассматриваемые технологии и их клинической эффективности, мы рассчитали показатели «затраты/эффективность» (CER) для сравниваемых

стратегий лечения. При разных вариантах продолжительности лечения (вариант А/вариант Б) наилучшее соотношение показателя «затраты/эффективность» было в группе Ирессы (gefitinib). Так, с учетом продолжительности терапии до прогрессирования заболевания значения показателей «затраты/эффективность» для афатиниба и gefitinib составили 1 573 988,4 и 1 288 818,7 руб. соответственно. При продолжительности терапии до неэффективности стратегии лечения – 1 359 762,80 для gefitinib и 1 960 331,01 для афатиниба (табл. 2, 3).

Обсуждение

Проведенное исследование и полученные результаты говорят о *повышении эффективности затрат держателя бюджета при индивидуализации лечения с использованием gefitinib (Иресса®) в 1-й линии терапии* пациентов с распространенным НМРЛ при наличии мутации в гене EGFR. Преимущества выбора стратегии с использованием Ирессы обусловлены:

- меньшими прямыми затратами на фармакотерапию;
- более предпочтительными показателями затратной эффективности, с учетом различных вариантов продолжительности терапии.

При построении фармакоэкономической модели были учтены основные первичные точки клинической эффективности и безопасность сравниваемых медицинских технологий.

Важно отметить, что препарат Иресса® (gefitinib) присутствует на российском рынке более 10 лет и подтвердил свою эффективность не только в многочисленных клинических исследованиях, но и в реальной клинической практике. Препарат Иресса® доступен для лечения больных распространенным НМРЛ с мутацией в гене EGFR за счет включения в государственные регуляторные перечни жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (ранее – обеспечение необходимыми лекарственными средствами) [5], присутствия в подавляющем большинстве терри-

¹Критерии Common Toxicity Criteria (СТС или NCI-СТС). Степень 1: слабая выраженность; бессимптомные или слабовыраженные проявления; только клинические или диагностические наблюдения; вмешательство не показано. Степень 2: умеренная выраженность; показаны минимальные, локальные или неинвазивные вмешательства; имеется ограничение инструментальных компонентов повседневной деятельности, соответствующих возрасту пациента/пациентки. Степень 3: тяжелая выраженность либо значимые с медицинской точки зрения явления, не создающие непосредственной угрозы для жизни; показана госпитализация или увеличение длительности госпитализации; инвалидизация; ограничение повседневной деятельности, в том числе и на уровне самообслуживания. Степень 4: последствия, угрожающие жизни; показано неотлагательное вмешательство. Степень 5: смерть в связи с НЯ.

альных программ государственных гарантий субъектов РФ на 2017 г. и федеральном стандарте лечения НМРЛ.

Выводы

Полученные результаты говорят о *большой клинико-экономической целесообразности* применения в 1-й линии терапии препарата гефитиниб (Иресса®) у пациентов с мест-

но-распространенными и метастическими формами НМРЛ и мутацией в гене EGFR. Причем стратегия применения гефитиниба является доминирующей альтернативой, так как затраты на гефитиниб ниже, а его эффективность, оцениваемая по доле пациентов, достигших клинического ответа без развития серьезных побочных эффектов, выше по сравнению с афитинибом.

Литература/References

1. *Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. АД.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М., 2016. / Sostoianie onkologicheskoi pomoshchi naseleniiu Rossii v 2015 godu. Pod red. AD.Kaprina, V.V.Starinskogo, G.V.Petrovoi. M., 2016. [in Russian]*
2. Петерс С., Фджей А, и др. Диагностика и лекарственная терапия у пациентов с метастатическим немелкоклеточным раком легкого: рекомендации ESMO. *Клин. онкология. 2012; 8 (4).* / Peters S, Adjei AA i dr. *Diagnostika i lekarstvennaia terapiia u pacientov s metastaticheskim nemelkokletocnym rakom legkogo: rekomendatsii ESMO. Klin. onkologija. 2012; 8 (4).* [in Russian]
3. Lee CK, Brown C, Gralla RJ et al. *Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. J Natl Cancer Inst 2013; 105 (9): 595–605.*
4. Greenhalgh J, Dwan K, Boland A et al. *First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev 2016; 5.*
5. *Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций на 2016 год. Распоряжение Правительства Российской Федерации №2724-р от 26 декабря 2015 года. / Perechen' zbiznenno neobkhodimykh i vazbneisbikh lekarstvennykh preparatov i Perechen' lekarstvennykh preparatov dlia meditsinskogo primeneniia, v tom chisle lekarstvennykh preparatov dlia meditsinskogo primeneniia, naznachbaemykh po resheniiu vrachebnykh komissii meditsinskikh organizatsii na 2016 god. Rasporiazhenie Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii №2724-r ot 26 dekabria 2015 goda. [in Russian]*

Сведения об авторе

Ряженов Василий Вячеславович – канд. фармакол. наук, доц. каф. фармацевтической технологии и фармакологии ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова».
E-mail: 5052568@mail.ru