

Д.Ю. БЕЛОУСОВ¹, А.Е. ЧЕБЕРДА¹, Е.В. АФНАСЬЕВА¹, М.В. ЖУРАВЛЕВА^{3,4}, Д.Д. САКАЕВА²

¹ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Башкортостан», Россия

³ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

DOI: <https://doi.org/10.21518/1561-5936-2019-05-34-44>

Фармакоэкономический анализ применения ингибиторов киназы анапластической лимфомы

для лечения пациентов с местно-распространенной или метастатической формой немелкоклеточного рака легкого с транслокацией гена киназы анапластической лимфомы (ALK)

АКТУАЛЬНОСТЬ. Высокая эффективность ингибиторов киназы анапластической лимфомы для лечения пациентов с местно-распространенной или метастатической формой немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с транслокацией гена киназы анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase – ALK), а также их высокая стоимость делает актуальной оценку клинико-экономической целесообразности их применения в РФ. Цель. Оценка эффективности затрат при применении ингибиторов киназы анапластической лимфомы – церитиниба и кризотиниба, а также оценка финансовых последствий применения препарата церитиниб в первой линии терапии при продолжительном лечении местно-распространенного или метастатического НМРЛ у пациентов с транслокацией гена ALK в условиях российского здравоохранения. **МЕТОДОЛОГИЯ.** Проведены анализы «затраты – эффективность», «затраты – полезность», а также анализ влияния на бюджет с использованием результатов согласованного скорректированного непрямого сравнения (matching adjusted indirect comparison – MAIC) и на основе модели Маркова, которая оценивает длительность выживаемости без прогрессирования (ВБП), число сохраненных лет жизни (Life years – LY), число сохраненных лет жизни с поправкой на качество (quality adjusted life years – QALY) и прямые медицинские затраты. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Стоимость лечения церитинибом в течение года (1,36 млн руб.) ниже на 55% стоимости лечения кризотинибом (3,03 млн руб.). Общие трехлетние прямые затраты на одного пациента на церитинибе (2,13 млн руб.) ниже на 41%, чем затраты на кризотинибе (3,60 млн руб.). Учитывая, что применение церитиниба характеризовалось более длительной ВБП, более высокими значениями LY и QALY, то с точки зрения анализа «затраты – эффективность» и анализа «затраты – полезность» схема с церитинибом признана предпочтительной по отношению к схеме с кризотинибом. Увеличение доли использования церитиниба в целевой популяции численностью 240 больных до 45% при одновременном снижении применения кризотиниба в течение трех лет приведет к экономии бюджета до 56,5 млн руб. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Значимые клинико-экономические преимущества церитиниба по сравнению с кризотинибом говорят о целесообразности расширения назначения препарата церитиниб в 1-й линии терапии местно-распространенного или метастатического НМРЛ у пациентов с транслокацией гена ALK в условиях российского здравоохранения.

Ключевые слова:

немелкоклеточный рак легкого, транслокация гена ALK, церитиниб, кризотиниб, ингибитор киназы анапластической лимфомы, фармакоэкономика, анализ эффективности затрат, анализ влияния на бюджет

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак легкого – наиболее распространенное в мировой популяции злокачественное новообразование (ЗНО). В мире ежегодно регистрируется около 1,6 млн новых случаев рака легкого и умирает около 1,3 млн человек, что составляет 13% всех заболевших злокачественными новообразованиями и 18% умерших от них. В 2025 г. данные показатели, согласно прогнозам, составят 2,2 и 1,9 млн человек соответственно. В развитых странах заболеваемость раком легкого составляет 47,4 на 100 000 у мужчин и 27,8 на 100 000 у женщин, в развивающихся странах – 18,6 и 11,1 на 100 000 у мужчин и женщин соответственно [1].

В Российской Федерации заболеваемость раком легкого является одной из самых высоких в мире. В структуре онкологической заболеваемости ЗНО рак трахеи, бронхов, легкого

занимает третье место (10,1%), у мужчин – первое место (17,6%) [2]. В 2016 г. ЗНО трахеи, бронхов, легкого было диагностировано в 60 467 случаях, показатель заболеваемости составил 41,23 на 100 000 человек [2]. Всего на учете с данным диагнозом в 2016 г. состоял 137 381 человек, показатель распространенности заболевания составил 93,8 на 100 000 человек [3]. Рак легкого является наиболее распространенной причиной смерти вследствие онкологических заболеваний в РФ: в структуре смертности от ЗНО наибольший удельный вес составляют опухоли трахеи, бронхов, легкого (17,4%), у мужчин – 26,5% (первое место), у женщин – 6,8% (четвертое место) [2]. ЗНО трахеи,

бронхов, легкого относится к патологиям с крайне неблагоприятным прогнозом. Так, летальность в течение года с момента установления диагноза в РФ в 2016 г. достигла 50,6% [3]. Порядка 92% в структуре ЗНО органов дыхания (ЗНО трахеи, бронхов, легкого) приходится на рак легкого [4]. В морфологической структуре рака легкого свыше 80% опухолей представлено немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) [5]. К моменту установления диагноза более 70% всех пациентов имеют распространенную форму заболевания. Выбор варианта лечения НМРЛ в настоящее время определяется молекулярно-генетическими характеристиками опухоли. Третьей

по распространенности клинически значимой мутацией является активирующая мутация гена киназы анапластической лимфомы (anaplastic lymphoma kinase – ALK), выявляемая у 3–5% пациентов с НМРЛ [8, 9]. Дикий ген ALK в нормальных условиях кодирует трансмембранный тирозинкиназный рецептор ALK, передающий внутрь клетки активирующий сигнал, включая PI3K и JAK-киназы [10]. В настоящее время известно, что ALK приобретает онкогенные свойства различными путями – через мутации гена ALK с повреждением его функции, через гиперэкспрессию специфического ALK-белка или чаще через транслокацию участков хромосом с образованием функционально активного химерного гена. Гиперэкспрессия химерного гена ALK сопровождается патологической активацией ALK-рецептора и соответствующих сигнальных путей. Однажды возникшая неконтролируемая пролиферация в клетке неизбежно приводит к ее опухолевому перерождению. Таким образом, несмотря на относительно небольшую распространенность, активация ALK для данной группы пациентов играет ключевую роль в онкогенезе и развитии опухоли [11, 12].

Первый высокоэффективный таргетный препарат для лечения распространенного ALK-позитивного НМРЛ кризотиниб был зарегистрирован Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (US Food and Drug Administration – FDA) в 2011 г. на основании результатов II фазы клинического исследования. Препарат принадлежит к классу высокоселективных ингибиторов тирозинкиназы, которые блокируют передачу сигналов в ядро клеток вследствие подавления ALK-гибридного белка, что приводит к остановке роста опухоли или ее уменьшению.

В 2014 г. появился высокоселективный ингибитор тирозинкиназы следующего поколения – церитиниб. FDA ускоренно одобрило церитиниб для лечения пациентов с метастатическим ALK-позитивным НМРЛ,

SUMMARY

Keywords: non-small cell lung cancer, ALK gene translocation, Ceritinib, Crizotinib, anaplastic lymphoma kinase inhibitor, pharmacoeconomics, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis

Based on both the high effectiveness of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors in treatment of advanced or metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer and high medication costs, the pharmacoeconomic analysis of ceritinib and crizotinib in Russia is needed. **Objective:** to conduct a cost-effectiveness analysis and budget impact analysis of 1st line treatment (ALK inhibitors – ceritinib vs crizotinib) of advanced or metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer in Russian healthcare circumstances. **Methods:** To conduct cost-effectiveness analysis (including cost-utility analysis) and budget impact analysis, a Markov model was developed. Using results of matching adjusted indirect comparison (MAIC), the model compared progression-free survival, life years (LY), quality adjusted life years gained (QALY) and treatment costs. Cost-effectiveness analysis considered direct medical costs (costs of medication treatment with ceritinib and crizotinib; costs of adverse event management; costs of inpatient and outpatient treatment due to progression of the disease). Budget-impact analysis considered only medication treatment with ceritinib and crizotinib costs. Time horizon was limited to local state budget planning approach – three years. The number of patients for budget impact analysis was derived from local statistics. **Results:** Annual cost of treatment with ceritinib (1,36 Mln. RUB or \$20,8 thousands per patient) is 55% less than with crizotinib (3,03 Mln RUB or \$55,05 thousands per patient). Total costs of three-years' treatment with ceritinib (2,1 Mln. RUB or \$32,5 thousands per patient) is 41% less than with crizotinib (3,6 Mln. RUB or \$55,05 thousands per patient). Lower costs together with higher PFS, LY and QALY led to dominant cost-effectiveness of ceritinib in comparison with crizotinib. In case of concurrent increasing of using ceritinib in clinical practice up to 45% and decreasing of using crizotinib down to 25%, the total medication cost savings in group of 240 patients will be up to 56,5 Mln RUB or \$864,5 thousands. **Conclusion:** Dominant cost-effectiveness and significant budget savings of ceritinib in comparison with crizotinib is the rationale for increasing prescribing of the former in 1st line treatment of advanced or metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer in Russia.

Belousov D.Yu.¹, Cheberda A.E.¹, Afanasieva E.V.¹, Zhuravleva M.V.^{3,4}, Sakaeva D.D.²

¹LLC Center for pharmacoeconomics research, Moscow, Russian Federation

²State autonomous clinical oncology center of Ministry of Health in Bashkortostan Republic, Bashkortostan republic, Russian Federation

³Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

PHARMAECONOMIC ANALYSIS OF ALK INHIBITORS IN TREATMENT OF ADVANCED OR METASTATIC ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE-POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER

ранее получавших кризотиниб и не ответивших на лечение. В 2017 г. FDA одобрило церитиниб для применения в первой линии лечения метастатического ALK-позитивного НМРЛ.

Учитывая, что в РФ кризотиниб и церитиниб включены в перечень ЖНВЛП, могут применяться по одинаковым показаниям, но имеют различающуюся зарегистрированную предельно-отпускную цену, возникает необходимость анализа клинико-экономической целесообразности закупа того или иного лекарственного препарата для лечения ALK-позитивного НМРЛ в рамках государственного финансирования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного исследования является оценка эффективности затрат при применении ALK-ингибиторов – церитиниба и кризотиниба, а также оценка финансовых последствий применения препарата церитиниб в первой линии терапии местно-распространенного или метастатического НМРЛ у пациентов с транслокацией гена ALK в условиях российского здравоохранения при длительном назначении.

МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика исследования. Для оценки клинико-экономической целесообразности использования церитиниба и кризотиниба в первой линии терапии при продолжительном лечении местно-распространенного или метастатического НМРЛ у пациентов с транслокацией гена ALK использовали методы клинико-экономического анализа «затраты – эффективность» и «затраты – полезность».

Для оценки финансовых последствий применения церитиниба в первой линии терапии при продолжительном лечении ALK-позитивного НМРЛ при частичном замещении терапии кризотинибом был использован метод анализа влияния на бюджет (АВБ), где начальным состоянием является текущая практика лечения российских пациентов

с ALK-позитивным НМРЛ ингибиторами киназы анапластической лимфомы, а увеличение доли церитиниба в последующие годы моделирования определялось целевыми показателями.

Для проведения настоящего клинико-экономического анализа была разработана Марковская модель, в которой оцениваются средняя длительность выживаемости без прогрессирования (ВБП), число лет жизни (англ. life years – LY), число лет жизни с учетом качества (англ. quality-adjusted life years – QALY) и прямые медицинские затраты на пациентов, получающих сравниваемые лекарственные препараты. Клинико-экономический анализ был проведен согласно отраслевому стандарту «Клинико-экономические исследования» и методическим рекомендациям, разработанным Центром экспертизы и контроля качества медицинской помощи Министерства здравоохранения Российской Федерации (ЦЭКМП МЗ РФ) [21–23]. Настоящее исследование проводилось с точки зрения системы здравоохранения Российской Федерации. Дисконтирование затрат и исходов заболевания производилось по дисконтной ставке 5% в год [23].

Учитывались прямые медицинские затраты, осуществляемые в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи [24], такие как затраты на таргетные препараты первой линии терапии пациентов с ALK-позитивным НМРЛ – церитиниб и кризотиниб, затраты на терапию нежелательных явлений (НЯ), связанных с лечением и основным заболеванием, а также затраты на амбулаторно-поликлинические услуги наблюдения за пациентами в ходе лечения ALK-позитивного НМРЛ.

Отдельно рассчитывали количество пациентов, которых возможно дополнительно пролечить на экономленные бюджетные средства (анализ упущенных возможностей).

Непрямое сравнение терапии. Поиск в литературных источниках продемонстрировал отсутствие

прямых сравнительных исследований эффективности и безопасности ингибиторов киназы анапластической лимфомы церитиниба и кризотиниба, а также рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых рассматриваемые препараты сравнивались с общим контролем, что исключило возможность проведения стандартного контролируемого непрямого сравнения. В таких случаях для определения сравнительной эффективности применяется метод согласованного скорректированного непрямого сравнения (англ. Matching-Adjusted Indirect Comparison – MAIC) [25]. Данный метод представляет собой относительно новый статистический метод непрямого сравнения, при проведении которого первичные индивидуальные данные пациентов для одного из РКИ, включенных в сеть доказательств непрямого сравнения, приводятся в соответствие с характеристиками пациентов, включенных в другое РКИ, а затем с помощью процедуры взвешивания сравниваются результаты применения интересующих лекарственных препаратов, но уже в сопоставимых группах больных [26].

В основу настоящего клинико-экономического анализа положено проведенное ранее согласованное скорректированное не прямое сравнение результатов применения церитиниба и кризотиниба [27], полученных в РКИ PROFILE 1014 [17] и ASCEND-4 [19].

В открытом рандомизированном исследовании 3-й фазы PROFILE 1014 участвовало 343 пациента с ALK-позитивным НМРЛ IIIB–IV стадии. Пациенты в первой группе получали перорально кризотиниб в дозе 250 мг дважды в сутки, пациенты в контрольной группе получали химиотерапию: пеметрексед 500 мг/м² внутривенно в комбинации с цисплатином (75 мг/м²) или карбоплатином АUC 5–6 каждые три недели, максимум 6 циклов, пациенты были рандомизированы в отношении 1:1. Медиана ВБП была значимо больше в группе кризотиниба – 10,9 мес. против 7,0 мес. в группе химиотерапии. Отношение

ТАБЛИЦА 1 Усредненные исходные параметры пациентов из исследований ASCEND-4 и PROFILE 1014 до и после проведения согласованного скорректированного непрямого сравнения [27]

	До МАIC			После МАIC		
	ASCEND-4 (церитиниб + платиновый дублет с поддержкой)	PROFILE 1014 (кризотиниб + платиновый дублет без поддержки)	P	ASCEND-4 (церитиниб + платиновый дублет с поддержкой)	PROFILE 1014 (кризотиниб + платиновый дублет без поддержки)	P
	N = 376	N = 343		ESS = 340	N = 343	
Возраст < 65 лет	78,5%	84,0%	0,060	84,0%	84,0%	1,000
Женщины	57,4%	61,8%	0,234	61,8%	61,8%	1,000
Раса – белые	53,7%	51,3%	0,518	51,3%	51,3%	1,000
Раса – азиаты	42,0%	45,8%	0,311	45,8%	45,8%	1,000
Курильщики	8,0%	4,4%	0,046*	4,4%	4,4%	1,000
Бывшие курильщики	30,9%	32,1%	0,725	32,1%	32,1%	1,000
Аденокарцинома	96,5%	93,9%	0,093	93,9%	93,9%	1,000
ECOG показатель 0 или 1	93,6%	94,8%	0,517	94,8%	94,8%	1,000
Метастатический процесс	96,3%	98,0%	0,181	98,0%	98,0%	1,000
Метаастазы в мозг	30,6%	26,8%	0,266	26,8%	26,8%	1,000

рисков прогрессирования или смерти на кризотинибе составило 0,45 (95% ДИ (0,35–0,60), $p < 0,001$). Медиана общей выживаемости не была достигнута ни в одной из групп. Отношение рисков смерти на кризотинибе составило 0,82 (95% ДИ (0,54–1,26), $p = 0,36$) [17].

В открытом рандомизированном исследовании 3-й фазы ASCEND-4 376 пациента с ALK-позитивным НМРЛ IIIB-IV стадии были рандомизированы на 2 группы: церитиниба ($n = 189$) и химиотерапии ($n = 187$). Пациенты в первой группе получали перорально церитиниб в дозе 750 мг/сут, пациенты в контрольной группе получали платиносодержащую химиотерапию цисплатином в дозе 75 мг/м² или карбоплатином AUC 5–6 + пеметрекседом 500 мг/м² каждые три недели, максимум 4 цикла, с последующей поддерживающей терапией пеметрекседом. Медиана ВВП составила 16,6 мес. (95% ДИ (12,6–27,2)) в группе церитиниба и 8,1 мес. (95% ДИ (5,8–11,1)) в группе химиотерапии. Отношение рисков прогрессирования или смерти на церитинибе составило 0,45 (95% ДИ (0,42–0,73), $p < 0,00001$). Медиана общей

выживаемости составила 26,2 мес. в группе химиотерапии, медиана общей выживаемости в группе церитиниба достигнута не была. Отношение рисков смерти на церитинибе составило 0,73 (95% ДИ (0,50–1,08), $p = 0,056$) [19].

Индивидуальные исходные характеристики больных, участвовавших в РКИ ASCEND-4 [19], были проанализированы на предмет соответствия усредненным исходным характеристикам пациентов в исследовании PROFILE 1014 [27]. После этого была выделена группа пациентов, получавших церитиниб, чьи основные исходные характеристики были близки к таковым у пациентов, получавших кризотиниб. Сравнение базовых характеристик пациентов до и после анализа представлено в таблице 1 [27]. Таким образом, были получены сравнимые результаты лечения интересующими таргетными препаратами. Данные по эффективности препаратов сравнения (ВВП и общая выживаемость (ОВ)) до и после проведения согласованного скорректированного непрямого сравнения приведены в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что коррективка исходной группы пациентов

исследования ASCEND-4 привела к существенному изменению показателей эффективности терапии у этих пациентов. Так, длительность медианы ВВП на терапии церитинибом у пациентов до корректировки была равна 16,6 мес., после – 25,2 мес. Отношение рисков прогрессирования и смерти на церитинибе и кризотинибе в скорректированных группах составило 0,64 (95% ДИ (0,47–0,87), $p = 0,004$). Медиана общей выживаемости в группах сравнения не была достигнута. Отношение рисков смерти на церитинибе и кризотинибе в скорректированных группах составило 0,82 (95% ДИ (0,54–1,27), $p = 0,376$) (табл. 2).

Моделирование. Разработанная модель Маркова предусматривает переход пациентов между тремя состояниями: 1) «без прогрессирования (терапия ингибиторами ALK)»; 2) «прогрессирование»; 3) «смерть» (рис. 1). Пациент, находящийся в одном из первых двух состояний, может либо остаться в исходном состоянии, либо перейти в следующее состояние, либо умереть. Состояние «смерть» является абсорбирующим (конечным), выход из него невозможен. Временной горизонт

ТАБЛИЦА 2 Эффективность церитиниба и кризотиниба до и после проведения согласованного скорректированного непрямого сравнения [27]

	До МАIC			После МАIC		
	Церитиниб (ASCEND-4)	Кризотиниб (PROFILE 1014)	p	Церитиниб (ASCEND-4)	Кризотиниб (PROFILE 1014)	p
	N = 189	N = 172		ESS = 171	N = 172	
ВБП						
Медиана (месяцы), 95% ДИ	16,6 (12,6; 27,2)	10,8 (8,5; 13,8)		25,2 (13,9, не достигнуто)	10,8 (8,5; 13,8)	
Отношение рисков (церитиниб по ср. с кризотинибом), 95% ДИ	0,68 (0,51; 0,91)		0,010	0,64 (0,47; 0,87)		0,004
ОВ						
Медиана (месяцы)	Нет данных	Нет данных		Нет данных	Нет данных	
Отношение рисков (церитиниб по ср. с кризотинибом), 95% ДИ	0,89 (0,59; 1,35)		0,590	0,82 (0,54; 1,27)		0,376

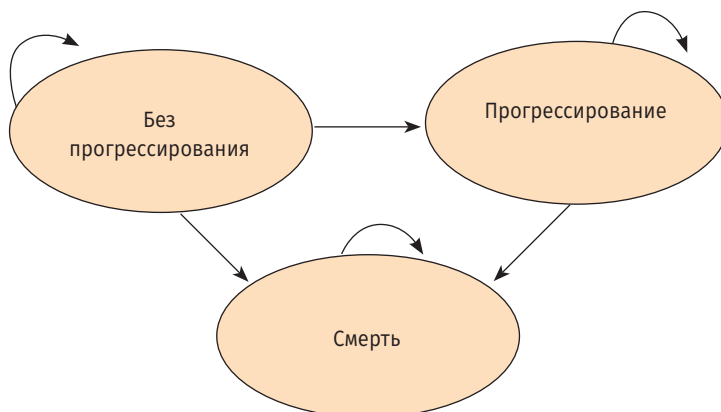
моделирования составил 5 лет. Длительность цикла в модели была принята равной 1 месяцу (30 дней). Вероятность прогрессирования и смерти для всех пациентов, получавших церитиниб, рассчитывалась на основании аппроксимированных кривых Каплана – Майера. Для целей настоящего клинико-экономического анализа использовались результаты аппроксимации [28], полученные на основании скорректированного непрямого сравнения церитиниба и кризотиниба [27]. Аппроксимацию кривых выживаемости из исследования

ASCEND-4 [19] авторы проводили путем построения параметрических моделей выживаемости с использованием экспоненциального, лог-логистического, логнормального распределения, распределения Вейбулла и распределения Гомперца. Параметры распределения, наиболее корректно описывающие исходные кривые, согласно критериям AIC и BIC, а также визуальному контролю, были получены для экспоненциального распределения кривых ВБП и ОВ. Вероятность прогрессирования и смерти для кризотиниба

рассчитывалась на основании соответствующей вероятности для группы, получавшей церитиниб, и показателя отношения рисков (OR) (hazard ratio) 0,64 (95% ДИ 0,47–0,87) и 0,82 (95% ДИ 0,54–1,27), отражавших отношение ВБП и ОВ для кризотиниба по сравнению с церитинибом (табл. 2).

Число лет жизни рассчитывалось как среднее значение длительности ОВ в сравниваемых режимах терапии. Длительность ОВ рассчитывалась как сумма лет жизни в состояниях «без прогрессирования» и «прогрессирование», которые, в свою очередь, рассчитывались как сумма вероятностей нахождения в данном состоянии в каждом цикле модели, умноженная на количество циклов.

Число сохраненных лет жизни с поправкой на качество рассчитывалось на основе сведений о продолжительности пребывания больных в состояниях «без прогрессирования» и «прогрессирование», а также коэффициентов полезности пребывания в этих состояниях. Для целей настоящего исследования коэффициент полезности в состоянии «без прогрессирования» составил для обоих препаратов 0,810, в состоянии «прогрессирование» – 0,641 [17, 19, 29].

РИСУНОК 1 Структура модели Маркова для изучения затрат и результатов применения ингибиторов ALK у больных с НМРЛ с транслокацией гена ALK

Затраты на лекарственную терапию, купирование НЯ и ведение пациентов рассчитывались как сумма соответствующих затрат на каждый цикл нахождения пациента в модели до наступления прогрессирования. Учитывая специфику течения заболевания и форму лекарственных средств (капсулы), ALK-ингибиторы церитиниб и кризотиниб, как правило, применяются в амбулаторных условиях, что было учтено в данном исследовании.

Согласно клиническим рекомендациям [13–15, 32], целевой группой являются российские пациенты старше 18 лет с диагнозом «местно-распространенный или метастатический НМРЛ с мутацией гена ALK», которым ранее не назначалась противоопухолевая терапия. В силу особенностей проведения скорректированного непрямого сравнения, целевой группой в настоящем исследовании является исходная популяция пациентов исследования PROFILE 1014, с поправкой на данные о половозрастной структуре российских пациентов. Более подробные характеристики пациентов исследования PROFILE 1014 приведены в таблице 1. В модели использовались половозрастные данные российских пациентов с диагнозом «ЗНО трахеи, бронхов, легкого». Так, по данным за 2016 г., средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом «ЗНО трахеи, бронхов, легкого» в РФ составляет 65,6 года [2], что определило средний возраст пациентов, входящих в модель, – 66 лет. Доля мужчин в моделируемой популяции составила 79,5% и рассчитывалась как доля пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом «ЗНО трахеи, бронхов, легкого» в РФ за 2016 г. [2].

Критерием безопасности сравниваемых схем терапии служила частота развития НЯ 3–4-й степени. Для целей настоящего исследования при оценке безопасности применения исследуемых препаратов использовались сравнительные данные по частоте

выявления НЯ 3–4-й степени тяжести в первой линии терапии, встречающиеся при использовании ALK-ингибиторов церитиниба и кризотиниба с частотой более 5%. Вероятности НЯ, учтенные в Марковской модели, были рассчитаны в сетевом метаанализе [27] и представлены в таблице 3.

Для оценки клинико-экономической целесообразности использования церитиниба и кризотиниба в первой линии терапии местно-распространенного или метастатического НМРЛ у пациентов с транслокацией гена ALK, учитывая различную клиническую эффективность и безопасность рассматриваемых схем таргетной терапии, был использован метод клинико-экономического анализа «затраты – эффективность». Сравнимые варианты терапии характеризуются различными значениями полезности (качество жизни пациентов) до наступления прогрессирования [17, 19, 29], поэтому, в соответствии с методическими рекомендациями [22], был также проведен анализ «затраты – полезность».

Временной горизонт моделирования составил 3 года. Результаты представляются отдельно также за первый год анализа.

В исследовании учитывались только прямые медицинские затраты в первой линии терапии НМРЛ у пациентов с транслокацией гена ALK, такие как затраты на медикаментозную терапию, затраты на купирование НЯ, а также затраты на амбулаторно-поликлинические услуги наблюдения за пациентами.

Общие затраты рассчитывались как сумма затрат каждого типа в состоянии «без прогрессирования» для каждого цикла нахождения в модели. При учете долгосрочных затрат в модели была использована та же ставка дисконтирования, что и при моделировании исходов, – 5% в год [22].

Расчет медицинских затрат. Цены на кризотиниб и церитиниб, входящие в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП) и имеющие зарегистрированные предельные отпускные цены, рассчитывались с учетом НДС 10% (табл. 4).

Схема приема препаратов сравнения в первой линии соответствовала таковой в оригинальных РКИ [17, 19], российским рекомендациям и зарубежным рекомендациям [13–15, 32] и инструкциям по применению лекарственных препаратов [30, 31] и подразумевала прием следующих препаратов до наступления прогрессирования в первой линии:

церитиниб в дозе 450 мг/сут (3 капсулы по 150 мг);

кризотиниб в дозе 250 мг 2 р/сут.

Затраты на один цикл (30 дней) и 1 год терапии ALK-позитивного НМРЛ препаратами сравнения приведены в таблице 5.

Оба препарата обладают понижающими дозировками, которые назначаются при возникновении НЯ [30, 31]. Согласно инструкции, ежедневная доза церитиниба может быть снижена до 300 мг/сут, кризотиниба – до 200 мг 2 р/сут, а затем до 250 мг/сут [30, 31].

ТАБЛИЦА 3 Частота развития учтенных в Марковской модели НЯ 3–4-й степени с частотой > 5% в первой линии терапии ALK-позитивного НМРЛ [27]

Нежелательное явление	Частота возникновения, %	
	Кризотиниб	Церитиниб
Нейтропения	11,1	0,5
Диарея	2,3	5,3
Легочная эмболия	6,4	0,0
Рвота	1,8	5,3
Гипергликемия	0,0	6,3

ТАБЛИЦА 4 Цены на препараты, используемые для расчета затрат на лекарственную терапию

МНН	Форма выпуска	Цена ГРЛС, руб.	Цена за уп. (с НДС), руб.	Источник
Церитиниб	капсулы 150 мг №150	171 892,50	189 081,75	[36]
Кризотиниб	капсулы 250 мг №60	229 190,00	252 109,00	[36]

ТАБЛИЦА 5 Затраты на 1 цикл (30 дней) и 1 год таргетной терапии ALK-позитивного НМРЛ

Препарат	Суточная доза *, мг	Затраты на день терапии, руб.	Затраты на 1 цикл (30 дней) терапии, руб.	Затраты на 1 год терапии, руб.
Церитиниб	450	3 781,64	113 449,05	1 361 388,60
Кризотиниб	500	8 403,63	252 109,00	3 025 308,00

* Суточная доза согласно инструкции по медицинскому применению препаратов.

Важно отметить, что при назначении режима с кризотинибом для первоначальной коррекции дозы требуется другая дозировка препарата (200 мг вместо 250 мг), т.е. на этапе закупки кризотиниба необходимо обеспечивать доступность нескольких форм выпуска.

В случае коррекции дозы на режиме с церитинибом требуется лишь снизить число принимаемых таблеток (с трех до двух в сутки).

Ввиду отсутствия исчерпывающих данных о частоте снижения дозировки препарата церитиниб, а также малых объемов закупки кризотиниба дозировкой 200 мг в РФ в 2018 г., в настоящем исследовании не учитывалось снижение дозы препаратов. Все расчеты проведены на основании рекомендуемого режима дозирования из инструкции по медицинскому применению препаратов.

Расчеты показывают, что средняя стоимость годового курса лечения церитинибом составила 1,36 млн руб., кризотинибом – 3,03 млн руб. Таким образом, годовой курс лечения церитинибом оказался на 1,63 млн руб. (на 55,0%) дешевле курса лечения кризотинибом (табл. 5).

Согласно российским клиническим рекомендациям, периодичность

обследования больных в процессе лечения – 1 раз в 3 месяца или по клиническим показаниям [14]. Для расчета затрат исходили из норматива финансовых затрат на 1 обращение по поводу заболевания при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях медицинскими организациями за счет средств обязательного медицинского страхования – 1 314,80 руб. [24].

Методика проведения анализа влияния на бюджет. В основе разработанной модели анализа влияния на бюджет (АВБ) лежит описанная выше Марковская модель. Временной горизонт моделирования при АВБ составил три года. Новые пациенты входили в модель один раз в начале года. При учете долговременных затрат (свыше одного года) в модели была использована ставка дисконтирования – 5% в год [23].

АВБ проводился для всех больных с диагнозом «ALK-позитивный НМРЛ», которым показана таргетная терапия. В 2016 г. в РФ выявлено 60 467 новых случаев ЗНО трахеи, бронхов, легкого [2]. В 40,9% случаев диагноз устанавливается на IV стадии заболевания с наличием отдаленных метастазов [3]. Согласно данным экспертного опроса,

молекулярно-генетическое тестирование на определение транслокации в гене ALK проводится 3 пациентам из 10. Предполагали, что каждый следующий год уровень диагностики будет повышаться на 10%. Предположительно, 80% впервые выявленных больных с ALK-позитивным НМРЛ получают таргетную терапию ингибиторами киназы анапластической лимфомы. Таким образом, в первый год моделирования целевая популяция больных составила 119 человек (табл. 6).

В настоящее время в РФ одобрены к применению оба ингибитора тирозинкиназы – кризотиниб и церитиниб. Препарат церитиниб был лишь недавно зарегистрирован для терапии ALK-позитивного НМРЛ в первой линии терапии, поэтому для целей настоящего исследования доля церитиниба в текущей практике взята равной 0%. Изменение долей применения ALK-ингибиторов церитиниба и кризотиниба в модели определялось целевыми показателями. Так, показатель ежегодного расширения практики назначения церитиниба в настоящем исследовании брался равным 15%. Таким образом, доля применения церитиниба возрастает с 15% на первом году до 45% на третьем году моделирования при частичном замещении кризотиниба в целевой популяции пациентов, получающих таргетную терапию в первой линии лечения ALK-позитивного НМРЛ (табл. 12).

Влияние на бюджет рассчитывалось как разница затрат на лекарственную терапию в текущей и моделируемой практиках для каждого года. Отдельно производился расчет возможного количества дополнительно пролеченных больных, если моделируемая практика в результате расчетов оказалась менее затратной. Количество пациентов определялось отношением экономии бюджета к затратам на одного моделируемого пациента в течение года.

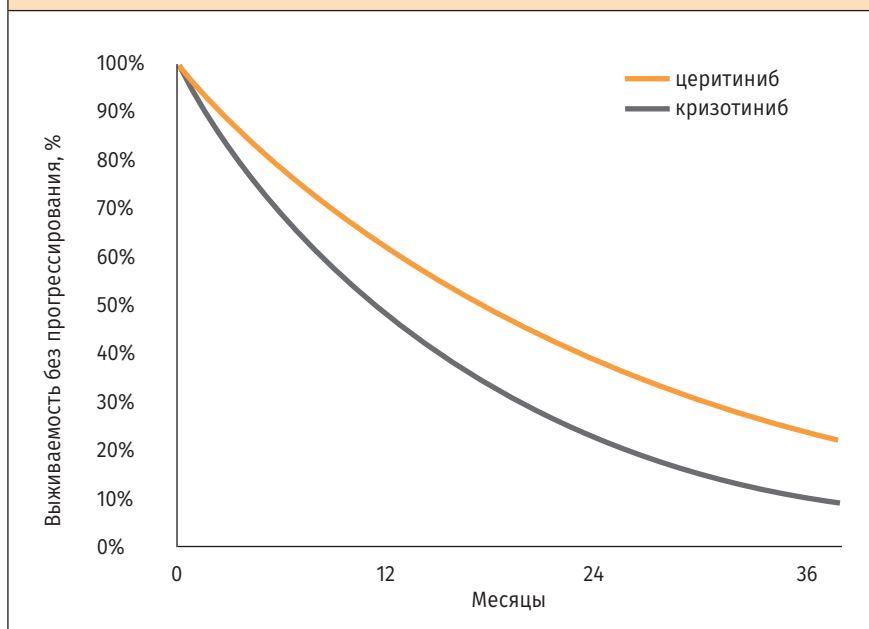
Методика анализа чувствительности. Проводился анализ чувствительности результатов анализа «затраты – эффективность»

ТАБЛИЦА 6 Расчет популяции впервые выявленных больных ALK-позитивным НМРЛ в РФ

Показатель	Значение	Источник данных
Число впервые выявленных больных ЗНО (рак трахеи, бронхов, легкого, чел.)	60 467*	[2]
Морфологическое подтверждение диагноза, %	76,2	[3]
Морфологическое подтверждение диагноза, чел.	46 076	
Доля ЗНО «рак легкого» в структуре ЗНО трахеи, бронхов, легкого	92,0%	[4]
Доля больных НМРЛ, %	85,0	[5]
Аденокарцинома легкого, %	40,0	[35]
Доля больных III и IV стадий, %	69,1	[3]
Количество пациентов с аденокарциномой IV стадии, чел.	9 959	
Доля пациентов с мутацией гена ALK, %	5	[8, 9]
Доля назначения молекулярно-генетической диагностики мутационного статуса гена ALK пациентам с НМРЛ, %	30	
Количество впервые выявленных больных с ALK-позитивным НМРЛ в первый год моделирования, чел.	498	
Доля назначения терапии ингибиторами киназы анапластической лимфомы, %	80	
Количество впервые выявленных больных с ALK-позитивным НМРЛ, которым показана таргетная терапия, чел.	119	
Ежегодное увеличение назначения молекулярно-генетической диагностики мутационного статуса гена ALK пациентам с НМРЛ, %	10	

* По данным за 2016 г.

РИСУНОК 2 Структура модели Маркова для изучения затрат и результатов применения ингибиторов ALK у больных с НМРЛ с транслокацией гена ALK



к изменению цен на лекарственные препараты и показатели эффективности, а также результатов АВБ к изменению цен на лекарственные препараты и численности целевой популяции пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа «затраты – эффективность». Эффективность сравниваемых схем терапии больных НМРЛ с транслокацией гена ALK рассчитывали по разработанной модели Маркова (рис. 1), опирающейся на не прямое сравнение альтернативных схем терапии [22, 23]. Аппроксимация кривых выживаемости для препаратов сравнения, выполненная в рамках данного исследования по методике согласованного скорректированного непрямого сравнения [27, 28], приведена на рисунке 2.

Средние значения расчетных параметров эффективности сравниваемых схем терапии (длительность ВБП), LY и QALY, полученные при горизонте моделирования в 3 года, представлены в таблице 7. Результаты моделирования терапии ALK-позитивного НМРЛ в первой линии показали, что терапия церитинибом является более эффективной, чем кризотинибом: церитиниб продемонстрировал значительное увеличение средней длительности ВБП (на 25%), LY на 5% и QALY на 8% по сравнению с использованием кризотиниба (табл. 7).

Результаты моделирования общих прямых медицинских затрат за 1 год терапии препаратами сравнения в расчете на одного пациента с ALK-позитивным НМРЛ приведены в таблице 8.

Общие прямые затраты при использовании препарата церитиниб в первой линии терапии НМРЛ с транслокацией гена ALK на промежутке в 1 год оказались на 50% ниже, чем затраты при применении кризотиниба.

Учитывая значимые различия в эффективности препаратов сравнения в первой линии терапии ALK-позитивного НМРЛ, а также

ТАБЛИЦА 7 Результаты моделирования исходов лечения ALK-положительного НМРЛ препаратами сравнения на трехлетнем промежутке

Показатель	Церитиниб	Кризотиниб
Выживаемость без прогрессирования (ВБП) на 1-й линии терапии, годы	1,63	1,23
Сохраненные годы жизни (LY), годы	2,37	2,25
Сохраненные годы жизни с поправкой на качество, QALY	1,79	1,65

ТАБЛИЦА 8 Затраты на лечение ALK-положительного НМРЛ в первой линии препаратами сравнения за 1 год терапии в расчете на одного больного

Затраты на терапию 1 пациента за 1 год	Церитиниб	Кризотиниб
Лекарственная терапия, руб.	1 099 789	2 186 954
Наблюдение за пациентом, руб.	4 249	3 801
Общие прямые затраты, руб.	1 104 038	2 190 756

ТАБЛИЦА 9 Затраты на лечение ALK-положительного НМРЛ в первой линии препаратами сравнения за 3 года терапии в расчете на одного больного

Затраты на терапию 1 пациента за 3 года	Церитиниб	Кризотиниб
Лекарственная терапия, руб.	2 120 126	3 595 071
Наблюдение за пациентом, руб.	8 190	6 250
Общие прямые затраты, руб.	2 128 316	3 601 322

ТАБЛИЦА 10 Результаты анализа «затраты – эффективность» для терапии ALK-положительного НМРЛ препаратами сравнения в первой линии за 3 года в расчете на одного больного

Показатель на 1 пациента за 3 года	Церитиниб	Кризотиниб
Сохраненные годы жизни (LY), годы	2,36	2,24
Общие прямые затраты, руб.	2 133 982	3 608 996
Показатель «затраты – эффективность» (CER), руб/LY	902 559	1 608 490

ТАБЛИЦА 11 Результаты анализа «затраты – полезность» для терапии ALK-положительного НМРЛ препаратами сравнения в первой линии за 3 года в расчете на одного больного

Показатель на 1 пациента за 3 года	Церитиниб	Кризотиниб
Сохраненные годы жизни с поправкой на качество, QALY	2 133 982	3 608 996
Общие прямые затраты, руб.	2 133 982	3 608 996
Показатель «затраты – полезность» (CUR), руб/QALY	1 192 108	2 193 638

особенности бюджетного планирования в РФ, представляется важным оценить прямые медицинские затраты на терапию препаратами сравнения на трехлетнюю перспективу (табл. 9).

Общие прямые затраты при использовании препарата церитиниб в первой линии терапии НМРЛ с транслокацией гена ALK оказались на 41% ниже, чем затраты при применении кризотиниба на промежутке 3 года.

Результаты анализа затрат также показывают, что в зависимости от схемы и длительности терапии более 90% общих затрат составляют затраты на лекарственную терапию ALK-положительного НМРЛ. Таким образом, существенно меньшие затраты при использовании схемы терапии, включающей церитиниб, объясняются прежде всего значительно меньшей стоимостью церитиниба по сравнению со стоимостью кризотиниба. Интересно отметить, что затраты на наблюдение за пациентами в первой линии терапии оказались выше при использовании церитиниба, что объясняется существенно большей длительностью ВБП на церитинибе, в то время как затраты на коррекцию НЯ при использовании церитиниба оказались существенно ниже затрат, ассоциированных с использованием кризотиниба, что объясняется различиями в профилях безопасности сравниваемых схем.

Значения показателей «затраты – эффективность» (CER) по критерию «сохраненные годы жизни (LY) сравниваемых схем терапии за 3 года» приведены в таблице 10.

Значения показателей «затраты – полезность» сравниваемых схем терапии за 3 года лечения приведены в таблице 11.

Меньшие затраты, связанные с применением церитиниба, а также большая эффективность церитиниба привели к тому, что оба показателя «затраты – эффективность» по критерию «сохраненные годы жизни (LY)» и «затраты – полезность» при использовании

церитиниба оказались лучше (меньше), чем таковые при использовании кризотиниба, что говорит о преимуществе схем терапии, включающих церитиниб, а также о целесообразности его применения для терапии первой линии НМРЛ с транслокацией гена ALK.

Таким образом, церитиниб обладает более высокой эффективностью при меньших затратах на препараты, а, следовательно, с учетом того, что затраты на терапию таргетными препаратами составляют львиную долю в структуре прямых медицинских затрат и меньших общих прямых затрат, данная технология с точки зрения анализа «затраты – эффективность» и анализа «затраты – полезность» доминирует.

Результаты анализа влияния на бюджет. Результаты расчета затрат на лекарственную противоопухолевую терапию целевой популяции в текущей (терапия только кризотинибом) и моделируемой практиках (увеличение доли рынка церитиниба и снижение доли кризотиниба) приведены в таблицах 12, 13. Таким образом, результатом расширения практики применения препарата церитиниб в первой линии терапии НМРЛ с транслокацией гена ALK будет экономия бюджетных средств в размере 19,4 млн руб., или 7,5%, в первый год терапии и – при последовательном увеличении доли применения церитиниба с 15 до 45% – 56,5 млн руб., или 19,9%, на третьем году. Суммарная экономия бюджетных средств за 3 года составит 110,6 млн руб. на целевую популяцию пациентов с ALK-позитивным НМРЛ, получающих таргетную терапию в первой линии.

Проведенный анализ чувствительности показал, что преимущество (экономия бюджетных средств) церитиниба сохраняется вплоть до увеличения цены церитиниба в 2 раза или снижения цены кризотиниба в 2,3 раза. Была установлена прямо пропорциональная зависимость между изменением численности целевой популяции больных и размером снижения затрат,

ТАБЛИЦА 12 Распределение долей препаратов в моделируемой практике (сценарий 2)

Показатель	1-й год	2-й год	3-й год
Доля пациентов на терапии церитинибом, %	15	30	45
Доля пациентов на терапии кризотинибом, %	85	70	55

ТАБЛИЦА 13 Анализ влияния на бюджет

Общие затраты при использовании схемы терапии, млн руб.	1-й год	2-й год	3-й год
Сценарий 1 – текущая практика			
Церитиниб	0,0	0,0	0,0
Кризотиниб	259,5	271,9	284,8
Общий бюджет	259,5	271,9	284,8
Сценарий 2 – моделируемая практика			
Церитиниб	19,6	29,5	45,7
Кризотиниб	220,6	207,7	182,5
Общий бюджет	240,2	237,2	228,3
Сценарий 1 vs сценарий 2			
Экономия бюджетных средств, млн руб.	19,4	34,7	56,5
Экономия бюджетных средств, %	7,5%	12,8%	19,9%

сопровождающим расширением применения церитиниба.

ВЫВОДЫ

Результаты согласованного скорректированного непрямого сравнения продемонстрировали статистически значимые клинические преимущества применения церитиниба по сравнению с кризотинибом у пациентов с ALK-позитивным НМРЛ в первой линии терапии. Большая длительность ВВП и ОВ на церитинибе обусловила разницу в LY и QALY, полученных на этапе моделирования. При этом как общие прямые медицинские затраты, так и затраты на лекарственную терапию церитинибом оказались значительно меньше затрат, ассоциированных с применением кризотиниба (на 41 и 55% соответственно).

Основываясь на том, что применение церитиниба сопровождалось большей эффективностью и меньшими затратами по сравнению с применением кризотиниба,

схема с церитинибом признана доминантной с позиции анализа «затраты – эффективность».

Анализ влияния на бюджет показал, что последовательное расширение практики применения церитиниба за счет уменьшения доли назначений кризотиниба приведет к экономии общего бюджета системы здравоохранения, выделяемого на пациентов с ALK-позитивным НМРЛ, получающих таргетную терапию, и позволит пролечить дополнительных больных на сэкономленные средства.

Таким образом, значимые клинико-экономические преимущества церитиниба по сравнению с кризотинибом говорят о целесообразности расширения доступности и практики применения церитиниба в 1-й линии терапии местно-распространенного или метастатического НМРЛ у пациентов с транслокацией гена ALK в условиях российского здравоохранения.



ИСТОЧНИКИ

- De la Cruz C.S., Tanoue L.T., Matthay R.A. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin. Chest Med.* 2011;32 (4):605-44.
- Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Ed by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Moscow Oncology Institute of Hertsen FMRC MH RF; 2018.] (In Russ).
- Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. [Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 godu. Ed by Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Moscow Oncology Institute of Hertsen FMRC MH RF; 2017.] (In Russ).
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:7-30. doi: 10.3322/caac.21332.
- Peters S., et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2012 October 1;23 (Issue suppl_7):vii56 – vii64. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds226>.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Lung Cancer: The diagnosis and treatment of lung cancer. 2011. Report No.: National clinical guideline 121. Ссылка: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg121/evidence/full-guideline-181636957>.
- Ramalingam S., Belani C. Systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: Recent advances and future directions. *Oncologist.* 2008;13:5-13.
- Kwak E.L., Bang Y.J., Camidge D.R., Shaw A.T., Solomon B., Maki R.G. et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in nonsmall-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2010;363 (18):1693-703.
- Garber K. ALK, lung cancer, and personalized therapy: portent of the future. *J. Natl Cancer Inst.* 2010;102 (10):672-5. doi: 10.1093/jnci/djq184.
- Webb T.R., Slavish J., George R.E., Look A.T., Xue L., Jiang Q. et al. Anaplastic lymphoma kinase: role in cancer pathogenesis and small-molecule inhibitor development for therapy. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2009;9 (3):331-56.
- Horn L., Pao W. EML4/ALK: Honing in on a new target in non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2009;27:4232-4235.
- Zhang X., Zhang S., Yang X. et al. Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression. *Molecular Cancer.* 2010;9:188-199.
- Клинические рекомендации. Рак легкого. МКБ 10: C34. Рубрикатор клинических рекомендаций (протоколов лечения) Министерства здравоохранения РФ. Год утверждения: 2014. Ссылка: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id = 900#/text>.
- Практические рекомендации по лекарственному лечению больных немелкоклеточным раком легкого. Версия 2017. RUSSCO. Ссылка: https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2017/recoms2017_01.pdf.
- Клинические рекомендации. Рак легкого. МКБ 10: C34. Ассоциация онкологов России. Москва. Год утверждения: 2017. Ссылка: http://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines_adults/rak_legkogo.pdf.
- Программа RUSSCO «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в Российской Федерации с целью повышения эффективности противоопухолевого лечения». Развитие 2012-2017. Ссылка: <http://cancergenome.ru/project/reports/2012-2017.pdf>.
- Solomon B., Mok T., Kim D., et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *The New England journal of medicine.* 2014;371 (23):2167-2177.
- Solomon B., Cappuzzo F., Felip E., et al. Intracranial Efficacy of Crizotinib Versus Chemotherapy in Patients With Advanced ALK-Positive Non – Small-Cell Lung Cancer: Results From PROFILE 1014. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34 (24):2858-2865.
- Novartis Pharmaceuticals Corporation. CLDK378A2301 [ASCEND-4]: A Phase III multi-center, randomized study of oral LDK378 versus standard chemotherapy in previously untreated adult patients with ALK rearranged (ALK-positive), stage IIIB or IV, non-squamous non-small cell lung cancer – Full Clinical Study Report. Data cut-off date: June 24, 2016.
- Soria J.C., Tan D.S. W., Chiari R., et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet.* 2017;389 (10072):917-929.
- Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения». Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 № 163 вместе с ОСТ 91500.14.0001-2002.
- Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. № 145-ОД. Ссылка: <http://rosmedex.ru/osenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>.
- Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. № 145-ОД. Ссылка: <http://rosmedex.ru/osenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>.
- Постановление Правительства РФ от 10.12.2018 № 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов».
- Методические рекомендации по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов (Проект) ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России.
- Signorovitch J.E., Wu E.Q., Yu A.P. et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: a method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics.* 2010;28:935-45.
- Li J. et al. Comparative efficacy of first-line ceritinib and crizotinib in advanced or metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: an adjusted indirect comparison with external controls. *Current Medical Research and Opinion*, 2018. 7 с. doi: 10.1080/03007995.2018.1541443.
- Analysis Group, Inc. Technical Report: Global Cost-Effectiveness Model of Ceritinib as a First-Line Treatment of ALK Inhibitor Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) – Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. June 13, 2017.
- Chouaid C., Agulnik J., Goker E., et al. Related Quality of Life and Utility in Patients with Advanced Non – Small-Cell Lung Cancer. A Prospective Cross-Sectional Patient Survey in a Real-World Setting. *Journal of Thoracic Oncology.* 2013;8 (8):997-1003.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Зикадия. Регистрационный номер: ЛП-004766. Ссылка: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid = 198737e9-7799-4c63-9445-5cea91117c57&t = .
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Кскалкори. Регистрационный номер: ЛП-001917. Ссылка: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid = 1e513c36-42c5-42b3-99a2-65052ca5881a&t = 66471d55-b4e0-44a7-b805-46dcc200d45a.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer. 2017; Version 8.
- Инструкция по группировке случаев, в т. ч. правила учета дополнительных классификационных критериев, и подходов к оплате медицинской помощи в амбулаторных условиях по подзаконному нормативу финансирования (письмо ФОМС от 25.01.2018 г. № 938/26-2 /и). Ссылка: <http://www.ffoms.ru/documents/the-orders-oms/>.
- Прейскурант Клинического центра Первого МГМУ им М.М. Сеченова на платные услуги. Ссылка: <http://sechenovclinic.ru/about/?act = price>.
- Данные American Cancer Society. Ссылка: <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/>.
- Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> (дата обращения: 24.02.2019).