

Клинико-экономическое обоснование применения аналогов соматостатина для лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта

О. В. Зеленова¹, Г. С. Емельянова², В. В. Жилина¹, Е. А. Крекнина¹

¹ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздрава России, Москва, Россия

² Московский Государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва, Россия

Финансирование лекарственного лечения социально-значимых заболеваний является приоритетным для Министерства здравоохранения и входит в программу государственных гарантий. Рациональное использование бюджетных средств на лекарственное обеспечение пациентов – одна из самых трудных и плохо решаемых задач, которые стоят перед лицами, принимающими решения на любом уровне управления системой здравоохранения. Организаторы здравоохранения нуждаются в создании научно обоснованных и прозрачных инструментов, позволяющих провести комплексную клинико-экономическую оценку стоимости болезни, определить целесообразность применения отдельных медицинских технологий и получить качественные экономические расчёты. Именно такие задачи можно решать методом клинико-экономической симуляции. В настоящей работе мы использовали симулятор выбора лекарственной терапии для распространенных и метастатических форм нейроэндокринных опухолей, что позволило получить следующие данные: прямые затраты на лабораторные и инструментальные исследования для постановки диагноза оцениваются в 102 992 руб. на 1 пациента; затраты на стандартную дозировку (30 мг) препарата октреотид варьируют от 616 066 до 1 090 671 руб. в год в зависимости от выбранного производителя и формы выпуска; увеличенные дозы октреотида до 40 мг в месяц, которые требуются в рутинной клинической практике, заставят потратить на 1 пациента в год 732 305 руб. в случае применения октреотида депо или 940 896 руб., если используется октреотид лонг-ФС; увеличение дозировки указанных препаратов до 60 мг в месяц обойдется в 945 302 руб. и 1 226 016 руб., соответственно. Затраты на ланреотид в дозировке 120 мг в месяц на 1 пациента в год составят 780 000 руб., что сопоставимо с затратами на включенный в ограничительные списки ЖНВЛП препарат октреотид.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейроэндокринные опухоли, диагностика, лекарственная терапия, прямые затраты.

Clinicoeconomic Feasibility of Somatostatin Analogs for Neuroendocrine Gastrointestinal Tract and Pancreas Tumors Treatment

O. V. Zelenova¹, G. S. Emelyanova², V. V. Zhilina¹, E. A. Kreknina¹

¹ Central Research Institute for the Organization and Informatization of Health Care, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

The funding of drug treatment of socially significant diseases is a part of the Program on State Guarantees of Free Medical Care for Russian Citizens, and one of the priorities for the Ministry of Health of the Russian Federation. The efficient use of budget funds allocated for drug supply of patients is one of the most complicated and hard-to-solve problems for decision-makers at all levels of health care management. Health officials need to create evidence-based and transparent tools of complex clinical and economic assessment of the cost of illness, to define the advisability of specific medical technologies, and to obtain high-quality economic calculations. These tasks can be solved by pharmacoeconomic simulation. In the present study, we used such simulation to choose drug therapy of advanced and metastatic forms of neuroendocrine tumors. The following results were obtained. Direct costs of laboratory and instrumental examination were 102,992 RUB per patient; the costs of a standard dose (30 mg) octreotide ranged from 616,066 to 1,090,671 RUB annually depending on the brand and route of administration. Increased doses of octreotide (up to 40 mg monthly) needed in routine clinical practice required 732,305 RUB per patient (Octreotide Depot) or 940,896 RUB per patient (Octreotide-Long FS). 60 mg dose of these drugs would require 945,302 RUB and 1,226,016 RUB per patient, respectively. The cost of 120 mg Lanreotide were 780 000 RUB per patient; this is comparable with the cost of octreotide, which is on the Russian List of Vital and Essential Drugs.

KEYWORDS: neuroendocrine tumors, diagnostics, treatment, direct cost.

ВВЕДЕНИЕ

Еще в конце прошлого века в практику врачей-онкологов вошли новые технологии, дающие возможность повысить выживаемость и качество жизни больных с нейроэндокринными опухолями (НЭО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы (ПЖ). Тем не менее вопросы, связанные с трудностями как диагностики, так и выбора метода терапии НЭО, сохраняют свою актуальность и сегодня.

Нейроэндокринные опухоли – это группа редко встречающихся, гетерогенных новообразований, возникающих во многих органах и тканях, включая легкие, ЖКТ и ПЖ, имеющих сходный нейроэндокринный фенотип. НЭО проявляются самыми разными клиническими симптомами, имеют переменный потенциал злокачественности и различный прогноз [1–3]. Некоторые клинические проявления определяются анатомическим происхождением опухоли, но в целом клиническая картина НЭО может сильно различаться независимо от локализации первичного очага. Наиболее частая локализация НЭО – желудочно-кишечный тракт и поджелудочная железа; эта группа опухолей составляет более 60% НЭО всех анатомических локализаций [4–6]. В последние несколько десятилетий наблюдается повышение заболеваемости НЭО [2, 7–10]. Несомненно, это связано с внедрением в клиническую практику эффективных методов лабораторной, лучевой и эндоскопической диагностики и морфологической верификации, позволяющих более эффективно выявлять пациентов с данной патологией. В то же время вызывает серьезное беспокойство отсутствие значимого увеличения выживаемости больных за тот же период времени [8]. Пациенты с НЭО имеют невысокие показатели средней продолжительности жизни, причем не только на поздних стадиях заболевания [4, 12–15].

Отсутствие данной нозологии в Международной классификации болезней (МКБ-10) приводит к ряду трудностей. Изменения в рамках систем классификации и постановки диагноза привели к путанице и ошибкам при стандартизации групп опухолей по отношению к исследованиям. Кроме того, из-за редкости НЭО большая часть публикаций по этой проблеме представлена либо небольшими исследованиями, посвященными отдельным аспектам заболевания, либо объемными исследованиями, в которые были включены разнородные группы пациентов с НЭО. Крупные исследования НЭО ЖКТ и ПЖ с подробным описанием эпидемиологии, клинических проявлений, генетических аспектов, гистопатологии и выбора методов лечения являются редкими. Анализ литературных источников дал следующие результаты. В поисковой системе PubMed по словам: «Neuroendocrine Tumors», «Carcinoma, Neuroendocrine», «Carcinoma, SmallCell» and «Carcinoma, LargeCell» было найдено более 2500

ссылок. Для подробного поиска все поисковые определения комбинировались со следующими уточняющими терминами: «classification», «diagnosis», «and drug therapy», «epidemiology», «mortality», «pathology», «radiography», «radionuclide», «imaging», «radiotherapy», «secretion», «surgery», «therapy». Также использовались комбинации указанных определений с «Antineoplastic Protocols», «Gastrointestinal Neoplasms» и «Pancreatic Neoplasms». После оценки всех публикаций на критерии их оригинальности и актуальности, было выбрано 27 статей, данные которых составили основу для клинико-экономической симуляции выбора лекарственной терапии метастатических НЭО ЖКТ.

Таким образом, для создания симулятора технологий, применяемых для диагностики и лечения НЭО, были проведены следующие виды анализа: анализ литературных источников в системе PubMed и Medline, анализ стоимости болезни, анализ «затраты–эффективность» для различных видов терапии метастатических и распространенных опухолей, анализ влияния этих видов терапии на бюджет. Кроме того, был построен клинико-экономический симулятор в программе Excel, принципы работы которого будут рассмотрены отдельно.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Несмотря на то, что НЭО ЖКТ и ПЖ относятся к относительно редким заболеваниям, за последние 30–40 лет, по данным эпидемиологических исследований зарубежных авторов, зафиксирован устойчивый рост заболеваемости. Однако систематический обзор литературы по этой проблеме отсутствует. Скорее всего, это связано с тем, что информация о заболеваемости представлена довольно разнородными сведениями. Доступны для анализа данные реестров больных лишь из Северной Америки, Западной Европы и Японии. В большинстве аналитических исследований используются данные, взятые из базы данных SEER (база эпидемиологического надзора и целевых результатов Национального института рака США – Surveillance, Epidemiology, and End Results) и из реестров в Западной Европе (NRC – Норвежский реестр рака). Как правило, из-за ретроспективного характера существующих баз данных результаты исследований оказываются неточными, что затрудняет прогноз [7–9].

Вопросы диагностики, стадирования и эффективного лечения рассматриваемых видов опухолей освещены в рекомендациях, разработанных экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Североамериканского общества по нейроэндокринным опухолям (North American Neuroendocrine Tumor Society; NANETS), Европейского общества по изучению нейроэндокринных опухолей (European Neuroendocrine Tumor Society; ENETS), Американско-

Таблица 1. Классификация НЭО поджелудочной железы, разработанная ENETS

Градация	Митотический индекс (10 ПЗБУ)*	Индекс пролиферации Ki-67(%)
НЭО G1	<2	≤2
НЭО G2	2–20	3–20
НЭО G3	>20	>20

* ПЗБУ: поле зрения при большом увеличении, равное 2мм²; оцениваются не менее 40 полей в областях наибольшей митотической плотности.

Таблица 2. Классификация НЭО ЖКТ и поджелудочной железы, предложенная ВОЗ (2010)

1. Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль грейд 1 (Ki-67 ≤ 2)
2. Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль грейд 2 (Ki-67 = 3 – 20)
3. Низкодифференцированная нейроэндокринная карцинома грейд 3 (крупноклеточная и мелкоклеточная карцинома) (Ki-67 > 20)
4. Смешанные адено-нейроэндокринные карциномы
5. Гиперпластические и пренеопластические поражения

го объединенного комитета по онкологии (American Joint Committee on Cancer; AJCC). Опубликованы также решения совещаний мультидисциплинарных групп специалистов по НЭО разных локализаций, готов проект обновления опубликованных в 2012 г. рекомендаций Европейского общества медицинской онкологии (European Society Medical Oncology; ESMO) [1, 3, 17, 18]. В России тоже организовано Медицинское общество по лечению нейроэндокринных опухолей (МОЛНЭО; <http://www.molneo.com/>), одной из основных задач которого является создание единого регистра пациентов с НЭО, поскольку существующие формы статистической отчетности, используемые для формирования регистра больных злокачественными новообразованиями, не содержат достаточной информации по нейроэндокринным опухолям. Для улучшения диагностики и лечения больных с НЭО необходимо регулярное обновление реальной клинической практики в стране. Эпидемиология НЭО требует тщательного сбора данных, применения единой классификации (предпочтительно – последней классификации, предложенной ВОЗ), использования иммуногистохимического метода диагностики и единой терминологии.

В 2010 г. экспертами ВОЗ предложена классификация НЭО, разработанная на базе консенсуса международных экспертов по НЭО и с учетом классификаций Европейского общества по нейроэндокринным опухолям (ENETS), Американского объединенного комитета по онкологии (AJCC) и Североамериканского общества по изучению НЭО (NANETS) [15–19]. Предложенная классификация опирается на следующие характеристики НЭО: наличие молекулярных мутаций, функциональная активность, гистологические особенности и стадия заболевания. В новой классификации общий термин для всех опухолей ней-

роэндокринного происхождения – «нейроэндокринная опухоль» (НЭО) – изменен на «нейроэндокринная неоплазма» (НЭН). Согласно этой классификации, выделяют 3 группы НЭН–НЭО G1, НЭО G2 и нейроэндокринная карцинома (НЭК) G3 и смешанную адено-нейроэндокринную карциному. В общей классификации термин «карциноид» отсутствует, но используется как синоним в классификациях новообразований различных локализаций, в частности НЭО G1. В классификацию включены рекомендации по TNM (tumor, nodules, metastasis) стадированию НЭО различных локализаций, но эти рекомендации пока не получили общего признания [18–21]. Наличие или отсутствие молекулярных мутаций позволяет определить наследственный или спорадический характер возникновения опухоли. Опухоль называют функциональной в случае гиперсекреции ею гормонов, приводящей к появлению соответствующей симптоматики и формированию клинического синдрома. Нефункциональная опухоль характеризуется отсутствием клинического синдрома, причем последний может не развиваться даже при наличии гормональной секреторной активности опухоли. Около 10% НЭО являются функциональными и характеризуются симптоматикой, зависящей от типа секретируемых гормонов.

Окончательный диагноз НЭН должен отражать классификацию опухоли (НЭО или НЭК), степень ее злокачественности (G1, G2, G3), соответствующую TNM-стадию, а также функциональную активность [22]. В новой классификации НЭО ЖКТ ключевое значение для определения степени злокачественности имеют два показателя: митотический индекс и индекс пролиферации Ki-67 [23]. В соответствии с этими критериями НЭО ПЖ разделены на 3 категории (табл. 1) и 3 степени злокачественности (табл. 2). Обе представленные классификации являются ключевыми

в построение блока симулятора по диагностике НЭО ЖКТ и ПЖ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для построения клиничко-экономического симулятора потребовалось, прежде всего, обосновать использование анализа стоимости болезни. Анализ общей стоимости болезни – специальный метод фармако – экономического анализа, предназначенный для изучения всех затрат, связанных не только с ведением больных с определенным заболеванием как на отдельном этапе (отрезке времени), так и на всех этапах оказания медицинской помощи, но также с нетрудоспособностью и преждевременной смертностью. Данный метод не предполагает сравнения эффективности медицинских вмешательств; он применяется для изучения типичной практики ведения больных с конкретным заболеванием и широко используется для решения таких задач, как, например, планирование затрат, определение тарифов для взаиморасчетов между субъектами системы здравоохранения и медицинского страхования. Анализ «затраты–эффективность» проводился нами в тех случаях, когда имелось достаточное количество качественных клинических исследований, позволяющих использовать одинаковые клинические точки для нескольких медицинских технологий.

В условиях ограниченного бюджета здравоохранения особую актуальность приобретает учет прямых затрат и общей стоимости болезни, причем в первую очередь это относится к социально значимым патологиям, которые вносят существенный вклад в смертность населения страны. Для ответа на вопросы организаторов здравоохранения и клиницистов, возникающие при выборе экономически приемлемого и эффективного лечения различных НЭО ЖКТ, отделением экономической оценки качества медицинской помощи ФГБУ ЦНИИОИЗ МЗ РФ создан симулятор, который позволяет решить следующие задачи: определить эффективную терапию, рассчитать прямые затраты на диагностику и лекарственную терапию, получить заключения по анализам «затраты–эффективность» и по влиянию на бюджет отдельных технологий.

Симулятор имеет 5 блоков, а именно: история болезни пациента, необходимые клинические и лабораторные исследования, выбор терапии, фармако-экономические показатели, рекомендации и выводы.

История болезни пациента включает в себя следующие данные, которые вводит врач: пол, возраст, рост и вес, расчёт площади поверхности тела в m^2 , уровень креатинина в сыворотке крови, определение (AUC) площади под фармакокинетической кривой для расчёта дозы карбоплатина, степень злокачественности опухоли (G1-3), митотический индекс, калькуляцию выбираемого значения Ki-67 (в %), наличие

карциноидного синдрома, классификацию по TNM. Система позволяет вносить несколько пациентов последовательно, сохраняя предыдущие данные, или вносить изменения в тактику лечения одного пациента при необходимости смены терапии или режима лечения.

Диагностические и лабораторные показатели, требующиеся для постановки диагноза, представлены во втором блоке. Информация соответствует последним рекомендациям как Европейского онкологического общества (ESMO), так и Российского общества клинических онкологов (RUSSCO) [24]. Основные задачи лабораторной диагностики НЭО ПЖ – верификация нейроэндокринного генеза опухоли и определение ее функциональной активности. Общей особенностью нейроэндокринных опухолевых клеток является способность продуцировать ряд биологически активных веществ: хромогранины А, В и С, серотонин, нейронспецифическую энolahу, грелин, нейрокинин А, нейропептид К и др. Определение уровня этих субстанций в крови позволяет идентифицировать НЭО [17–19].

Минимальный необходимый набор диагностических и лабораторных исследований, который предлагает симулятор, включает: клинический и биохимический анализ крови, коагулограмму, определение в сыворотке крови концентраций хромогранина А, кальцитонина, глюкагона, гастринина, а также уровня инсулина в плазме крови. Кроме того, требуются: иммуно-гистохимическое исследование препарата тканей на синоптофизин и на хромогранин; общий клинический анализ мочи, определение уровней 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК), гистамина и серотонина в моче; гистологическое и цитологические исследования; при необходимости – ректороманоскопия и колоноскопия. Стоимость представленного набора клиничко-лабораторных исследований составляет 33 222 руб., что вносится в соответствующую ячейку в листе исследований.

Кроме лабораторных исследований, необходимо провести ряд инструментальных исследований, таких как: регистрация электрокардиограммы, эзофагогастродуоденоскопия, эхокардиография, УЗИ лимфатических узлов, УЗИ органов брюшной полости, компьютерная томография (КТ) органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием, КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием, сцинтиграфия костей всего тела, магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза с внутривенным контрастированием, МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансная ангиография брюшной полости с внутривенным контрастированием, рентгенография легких, пункция поджелудочной железы под контролем УЗИ, пункционная биопсия поджелудочной железы

под контролем УЗИ, биопсия печени под контролем УЗИ, пункция печени под контролем УЗИ. Представленный комплекс будет стоить 69 770 руб., что в совокупности с лабораторными исследованиями дает нам сумму 102 992 руб. на 1 пациента с НЭО ЖКТ.

В процессе лечения пациента врач должен осуществлять динамическое наблюдение за его состоянием как в случае эффективности терапии, так и для смены режима лечения, если терапия становится неэффективной. Перечень необходимых в последнем случае исследований представлен в последующей закладке симулятора и позволяет врачу не только выбрать нужные исследования, но и задать частоту их проведения, чтобы оценка стоимости динамического наблюдения была максимально прозрачной и полной.

Выбор терапии – блок, который содержит информацию по всем возможным видам лекарственной терапии данного вида опухолей, а именно: назначение аналогов соматостатина (октреотид и ланреотид), биотерапия (интерферон- α), химиотерапия по схемам и таргетная терапия (табл. 3) [24–27].

Как видно из представленной таблицы 3, выбор терапии не только сложен, но и имеет преемственный характер, т. е. при наступлении тахифилаксии (состояния быстрого прогрессирующего снижения лечебного эффекта при длительном применении или периодическом повторном назначении какого-либо лекарства) к основному лекарственному препарату начинают последовательно добавлять различные варианты биотерапии или полихимиотерапии (ПХТ).

Современный алгоритм терапии различных видов НЭО представлен на рисунке 1.

С помощью разработанного клинико-экономического симулятора мы можем прогнозировать затраты на любой из представленных видов терапии, их комбинацию и сопровождение лекарственными препаратами, которые необходимы для проведения ПХТ.

Представим себе, что у конкретного пациента обнаружена НЭО поджелудочной железы – нефункционирующая, имеющая степень злокачественности G2, показатель митотического индекса больше 2 и Ki-67 – 9%. В данном случае онколог начнет лечение с аналогов соматостатина, которые показывают высокую эффективность при данном типе опухоли.

Соматостатин был открыт в 1972 г. как гормон, способный подавлять секрецию гормона роста (ГР). Как показали последующие исследования, соматостатин подавляет базальную и стимулированную секрецию ГР, ингибирует секрецию глюкагона, инсулина, гастрина, секретина, холецистокинина, вазоактивного интестинального пептида. Дальнейшее развитие этого направления привело к созданию аналогов соматостатина, обладающих, в отличие от природного соматостатина, значительной резистентностью к ферментативному расщеплению, следовательно, более выраженным и продолжительным терапевтическим действием. С конца 80-х аналоги соматостатина использовались при синдромах опухолевой гиперсекреции гормонов для облегчения симптомов карциноидного синдрома. В клинической практике используются сле-

Таблица 3. Режимы лекарственной терапии, рекомендованные при НЭО ПЖ и ЖКТ

Схема терапии	Препарат	Доза	Путь введения	Дни приема	Длительность цикла, дни	Количество циклов
Октреотид–лонг	Октреотид–лонг	20–30 мг	в/м	1	28	до прогрессирования
Ланреотид	Соматулин® Аутожелъ®	120 мг	п/к	1	28	до прогрессирования
Интерферон- α	Интерферон- α	3 млнМЕ	п/к	3 раза в неделю	длительно	до прогрессирования
EP	Этопозид	120 мг/м ²	в/в, 60 мин	1–3	21	6
	Цисплатин	75 мг/м ²	в/в, 90 мин	1	21	6
EC	Карбоплатин	AUC 5	в/в, 60 мин	1	21	6
	Этопозид	120 мг/м ²	в/в, 60 мин	1–3	21	6
TX	Темозоломид	150 мг/м ²	внутри	10–14	21	6
	Капецитабин	2000 мг/м ²	внутри	1–14	21	6
	± Бевацизумаб	7,5 мг/кг	в/в 30 мин	1	21	6
DF	Доксорубицин	50 мг/м ²	в/в 30 мин	1	21	6
	5-фторурацил	300 мг/м ²	в/в, 24 часа	1–4	21	6
XELOX	Элоксатин	120 мг/м ²	в/в, 180 мин	1	21	6
	Капецитабин	2000 мг/м ²	внутри	1–14	21	6
Эверолимус	Эверолимус	10 мг	внутри	ежедневно	длительно	до прогрессирования
Сунитиниб*	Сунитиниб	37,5 мг	внутри	ежедневно	длительно	до прогрессирования
Бевацизумаб**	Бевацизумаб	7,5 мг/кг	в/в 30 мин	1	21	до прогрессирования

* Сунитиниб зарегистрирован для лечения только НЭО поджелудочной железы

** Бевацизумаб не зарегистрирован для лечения НЭО

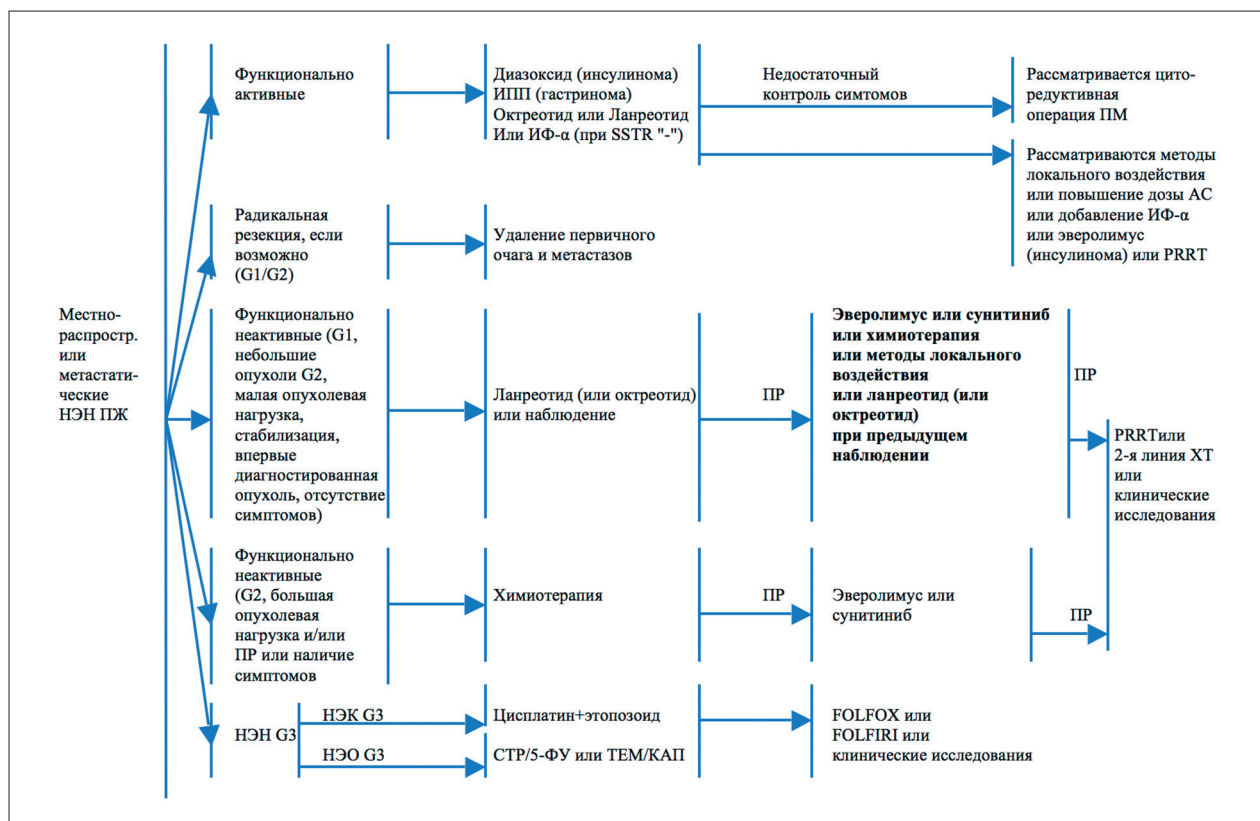


Рис. 1. Рекомендации ENETS по лечению НЭО поджелудочной железы.

Примечание. PRRT – peptide receptor radionuclide therapy (в России отсутствует).

дующие аналоги соматостатина: октреотид, ланреотид и пасиреотид. В настоящий момент в России зарегистрированы 2 аналога соматостатина: 1) октреотид в дозировке 10, 20 и 30 мг производства трех компаний, включая оригинальный продукт, разработанный компанией «Новартис» и получивший торговое наименование (ТН) Сандостатин®, и 2) ланреотид—оригинальный лекарственный препарат (ЛП) компании «Ипсен-Фарма» с ТН Соматулин® Аутожелъ®; выпускается в дозах 60, 90 или 120 мг, форма выпуска – шприцы, частота введения – один раз в месяц; ежемесячные глубокие подкожные инъекции готового к использованию препарата в уникальной лекарственной форме обеспечивают доставку полной дозы.

Терапия упомянутого выше пациента начнется, вероятнее всего, со стандартной дозы октреотида 30 мг 1 раз в месяц. В симулятор включены все ЛП, представленные на территории РФ, поэтому в зависимости от предпочтения учреждения и возможностей бюджета пользователь может изменять набор лекарств и (или) их дозировку. Так, при использовании сандостатина (оригинальный препарат) в дозировках по 10 мг потребуется за 12 месяцев потратить 1 090 761,12 руб. на 1 пациента. При использовании комбинации препаратов сандостатина, выпускаемых в дозировках по 10 и 20 мг, – 790 186,56 руб., а при использовании формы выпуска препарата по 30 мг – 616 066,88 руб. Назна-

чение российских воспроизведенных ЛП, имеющих меньшую стоимость, приведет к снижению указанных затрат.

Однако, в настоящее время, все больше публикаций посвящено увеличению дозы октреотида для достижения клинической эффективности, представленной в рандомизированных исследованиях ранее (Strosberg и соавт. [14]). Вычисление стоимости применения повышенных дозировок в реальной клинической практике дало следующие результаты: при использовании российского препарата октреотид-лонг ФС® в дозировке 10 и 30 мг (суммарно 40 мг на 1 введение) стоимость терапии 1 пациента в течение года составит уже 940 896 руб., тогда как при использовании тех же дозировок препарата октреотид-депо – 732 305 руб.

К сожалению, доза 40 мг тоже не всегда дает нужный и продолжительный эффект, поэтому она может быть увеличена до 60 мг на введение. При таком клиническом выборе расходы на препараты отдельных производителей будут следующие: на октреотид-лонг ФС® – 1 226 016 руб. при использовании формы выпуска по 30 мг; на Октреотид депо® (тоже по 30 мг) – 945 302 руб. При использовании меньших дозировок стоимость терапии существенно возрастает.

Препарат ланреотид стал инновационным прорывом с точки зрения клинической эффективности и технологии изготовления новых форм аналогов сома-

Таблица 4. Прямые годовые затраты на терапию октреотидом-лонг (сандостатином) в расчете на 1 пациента

МНН	Торговое наименование	Форма выпуска	Производитель	Цена за упаковку, руб	Количество флаконов на введение	Количество введений	Стоимость терапии, руб
Препарат Сандостатин ЛАР® по 10 мг							
Октреотид	Сандостатин ЛАР	Порошок для приготовления суспензии для в/м введения 10 мг; флак. – контейнеры в комплекте с растворителем (шприцы+иглы), 2,5 мл, №1	Новartis Фарма Штейн АГ, Швейцария	30 298,92	3	12	1 090 761,12
Препарат Сандостатин Лар® по 10 и 20 мг							
Октреотид	Сандостатин ЛАР	Порошок для приготовления суспензии для в/м введения 10 мг; флак. – контейнеры в комплекте с растворителем (шприцы+иглы), 2,5 мл, №1	Новartis Фарма Штейн АГ, Швейцария	30 298,92	1	12	363 587,04
	Сандостатин ЛАР	Порошок для приготовления суспензии для в/м введения 20 мг; флак. – контейнеры в комплекте с растворителем (шприцы +иглы), 2,5 мл, №1	Новartis Фарма Штейн АГ, Швейцария	35 549,96	1	12	426 599,52
Итого, руб							790 186,56
Препарат Сандостатин ЛАР® по 30 мг							
Октреотид	Сандостатин ЛАР	Порошок для приготовления суспензии для в/м введения 30 мг флак. – контейнеры в комплекте с растворителем (шприцы+иглы), 2,5 мл, №1	Новartis Фарма Штейн АГ, Швейцария	51 338,89	1	12	616 066,88

тостатина, молекулы ланреотида находятся в высокой концентрации в воде, образуя компактные цилиндрические структуры – нанотрубки. Нанотрубки позволяют добиться быстрого и стабильного действия при высвобождении из них препарата [12, 13]. Эффектив-

ность препарата доказана в исследовании CLARINET [11], основными выводами которого нужно считать следующие: 53% снижение риска прогрессирования заболевания и смерти; достоверное увеличение медианы времени без прогрессирования ВБП в сравнении

Таблица 5. Сравнение исследований PROMID и CLARINET [10,11]

	PROMID (n=85; лечебный препарат – октреотид)	CLARINET (n=204; лечебный препарат – ланреотид)
Локализация первичного очага	Производные средней кишки (75% случаев), неизвестного происхождения (25%)	ПЖ (44%), производные средней кишки (36%), производные задней кишки (7%), неизвестного происхождения (13%)
Метастазы в печени, объем опухолевого поражения печени	Наличие метастазов – у 86% пациентов. Опухолевое поражение печени менее 10% – у 71% пациентов, более 10% – у 29%.	Наличие метастазов – у 100% пациентов. Опухолевое поражение печени ≤25% – у 67% пациентов, более 25% – у 33%.
Категория опухоли, Ki-67	G1, Ki-67 ≤2%	G1 – G2, Ki-67 ≤2% – у 69% пациентов, Ki-67 3–10% – у 31%.
Активность опухоли	Средняя выраженность симптоматики – у 39% пациентов.	Все пациенты имели нефункциональные НЭО
Поражение костной ткани по данным остеосцинтиграфии	Нет	Да
Прогрессия за 3–6 мес до включения	Информация не регистрировалась	96% пациентов
Критерии ответа на терапию	Критерии ВОЗ	RECIST version 1.0
Использование терапии до исследования	Нет	16% пациентов
Медиана времени до постановки диагноза	Октреотид – 7.5 мес. Плацебо – 3.3 мес.	Ланреотид – 13.2 мес. Плацебо – 16.5 мес.
Резекция опухоли до включения в исследование	66% пациентов	39% пациентов
Время до прогрессии	Октреотид – 14.3 мес. Плацебо – 6 мес.	Ланреотид – прогрессии не наблюдалось Плацебо – 18 мес.

Таблица 6. Прямые затраты на 1 год терапии ланреотидом 120 мг.

МНН	Торговое наименование	Форма выпуска	Производитель	Цена за упаковку, руб	Количество уп на введение	Количество введений	Стоимость терапии, руб
Ланреотид	Соматулин® Аутожель®	Гель для п/к введения, пролонгир. действия, 120 мг, шприц 1 шт. в компл. с иглой	Ipsen Pharma, Франция	65 000,00	1	12	780 000,00
Итого, руб							780 000,00

Таблица 7. Показатели затраты-эффективность аналогов соматостатина в расчете на 1 год терапии

МНН	Суточная доза, мг	Кол-во дней введения за год	Суммарная годовая доза препарата, мг	Общие Затраты на лечение одного пациента в год, руб.	Медиана выживаемости, мес.	Показатель затраты – эффективность (СЕР), руб./мес.
Октреотид	30	12	360	1 477 669,00	14,3	103 333,50
Октреотид	40	12	480	1 841 256,00	14,3	128 759,16
Октреотид	60	12	720	2 568 430,00	14,3	179 610,49
Ланреотид	120	12	1440	1 166 908,00	32,8	35 576,46

с отсроченной терапией; положительное влияние на медиану ВВП независимо от источника опухоли, активности опухолевого роста и степени опухолевой нагрузки печени; стойкое положительное влияние на ВВП при длительной терапии; контроль опухолевого процесса уже к 12-му месяцу терапии без нарушения качества жизни. Надо отметить, что Сандостатин® (октреотид) продемонстрировал существенно меньшую эффективность в аналогичном рандомизированном исследовании PROMID, результаты которого часто сопоставляют с исследованием CLARINET. Обобщенные данные этих двух исследований, приведенные в таблице 5, позволяют сделать вывод о несомненном преимуществе ланреотида в сравнении с октреотидом по показателям эффективности и качества жизни пациентов.

Из представленного сравнения очевидно, что, с клинической точки зрения, применение ланреотида наиболее эффективно. Соответственно, представляло интерес рассчитать затраты на этот препарат и сравнить их с потенциальными альтернативами.

Стоимость ланреотида в России, по данным госпитального аудита, составляет в среднем 98 000–100 000 рублей. В случае, если с 2017 г. препарат Соматулин® Аутожель® 120 мг будет включен в ограничительные списки ЖНВЛП и ОНЛС, компания-производитель «Ипсен Фарма» готова снизить цену до 65 000 руб., т. е. практически на 27% от средней коммерческой стоимости. Отметим, что, начиная с 2016 г. компания планирует производить вторичную упаковку на территории России, а в 2018 г. – передать всю технологическую цепочку производства российскому партнеру. Возвращаясь к работе с симулятором,

приведем экономические расчеты стоимости терапии с применением ланреотида (табл. 6).

Как видно из представленных данных, стоимость терапии ланреотидом составит 780 000 руб. в год, что существенно ниже стоимости лечения октреотидом независимо от формы его выпуска или производителя.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на высокую стоимость инновационных технологий для лечения злокачественных новообразований, клиническая выгода для пациентов в виде существенного увеличения продолжительности жизни даже при 4 стадии процесса заставляет лиц, принимающих решения, апробировать и внедрять новые инструменты. Клинико-экономические симуляторы, разработкой которых занимается ФГБУ ЦНИИОИЗ МЗ РФ на протяжении последних нескольких лет, позволяют качественно рассчитать прямые затраты на выбранную терапию, провести анализ «затраты-эффективность» и анализ влияния на бюджет.

При сравнении стоимости лечения НЭО ЖКТ аналогами соматостатина, зарегистрированными в РФ, нами получены следующие результаты. Годовой курс терапии октреотидом, независимо от производителя и страны выпуска, будет стоить или дороже, чем лечение той же продолжительности ланреотидом, или будет чуть ниже, при использовании российских аналогов оригинального препарата. Клинико-экономическая эффективность ланреотида позволяет сделать выбор в пользу данного средства. К тому же при включении его в ограничительные списки ЖНВЛС и ОНЛС компания-производитель готова к переговорам о снижении цены на препарат для Российской Федерации.

Ознакомиться с работой клинико-экономического симулятора можно на сайте ФГБУ ЦНИИОИЗ МЗ РФ www.mednet.ru; вопросы и замечания предлагаем направлять по электронному адресу: hta@mednet.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Klöppel G., Rindi G., Perren A. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch.* 2010; 456(6): 595–597.
2. Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr. Relat. Cancer.* 2011; 18(1): 1–16.
3. Oberg K., Knigge U., Kwekkeboom D. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2012; 23(7): 124–130.
4. Yao J. C., Hassan M., Phan A. One hundred years after «carcinoid»: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J ClinOncol.* 2008; 26: 3063–3072.
5. Fraenkel M., Kim M., Faggiano A. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract. Res.Clin.Gastroenterol.* 2012; 26: 691–703.
6. Fraenkel M., Kim M., Faggiano A. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr. Relat. Cancer.* 2014; 21(3): 153–63.
7. Lepage C., Racht B., Coleman M. P. Survival from malignant digestive endocrine tumors in England and Wales: A population-based study. *Gastroenterology.* 2007; 132: 899–904.
8. Korse C. M., Taal B. G., van Velthuysen M. L., Visser O. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: Experience of two decades of cancer registry. *Eur. J. Cancer.* 2013; 49: 1975–1983.
9. Sorbye H., Welin S., Langer S. W., Vestermark L. W. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 152–160.
10. Rinke A., Müller H. H., Schade-Brittinger C. Placebocontrolled, doubleblind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(28): 4656–4663.
11. Caplin M. E., Pavel M., Ćwikła J. B. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(3): 224–233.
12. Caron P., Beckers A., Cullen D. R. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotideAutogel) in the management of acromegaly. *J.Clin.Endocrinol. Metab.* 2002; 87(1): 99–104.
13. Lightman S. Somatolineautogel: an extended release lanreotide formulation. *Hosp. Med.* 2002; 63(3): 162–165.
14. Strosberg J. R., Fisher G. A., Benson A. B. Systemic treatment in unresectable metastatic well-differentiated carcinoid tumors: consensus results from a modified delphi process. *Pancreas* 2013; 42(3): 397–404.
15. Klöppel G., Perren A., Heitz P. U. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 2004; 1014: 13–27.
16. Edge S., Compton C. C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann. SurgOncol.* 2010; 17(6): 1471–1474.
17. Klimstra D., Moldin I., Coppola D., et al. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors: A review of nomenclature, grading, and staging Systems *Pancreas* 2010; 39(6): 707–712.
18. Pasaoglu E., Dursun N., Ozyalvacı G. Comparison of World Health Organization 2000/2004 and World Health Organization 2010 classifications for gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann DiagnPathol.* 2015; 19(2): 81–87.
19. Klimstra D., Modlin I., Adsay N. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the

development of a minimum pathology data set. *Am. J. Surg. Pthol.* 2010; 34(3): 300–313.

20. Orditura M., Petrillo A., Ventriglia J. Pancreatic neuroendocrine tumors: nosography, management and treatment (review). *Int. J. Surg.* 2016; 1: 156–62.
21. Горбунова В. А., Егорова А. В., Кочаткова А. В. Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта. Принципы диагностики и лечения. Руководство для врачей. М., 2009; 172-196.
22. Bosman F. T., Carneiro F., Hruban R. H., Theise N. D. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. International Agency for Research on Cancer (IARC); Lyon, France: 2010.
23. Lowe K., Khithani A., Liu E., et al. Ki-67 labeling: a more sensitive indicator of malignant phenotype than mitotic count or tumor size? *J. Surg. Oncol.* 2012; 106(6): 724–727.
24. Орел Н. Ф., Горбунова В. А. Практические рекомендации по лекарственному лечению нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. Злокачественные опухоли. 2015; 4(s): 273–278.
25. Balachandran A., Tamm E., Bhosale P. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: diagnosis and management. *Abdom. Imaging.* 2013; 38(2): 342–357.
26. Halperin D., Kulke M. Management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2012; 41(1): 119–131.
27. Kondo N., Ikeda Y. Practical management and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gland. Surg.* 2014; 3(4): 276–283.
28. Pokuri V. K., Fong, M. K. & Iyer R. Octreotide and Lanreotide in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Curr Oncol Rep.* 2016; 18(1): 7.

REFERENCE

1. Klöppel G., Rindi G., Perren A. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch.* 2010; 456(6): 595–597.
2. Klöppel G. Classification and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Endocr. Relat. Cancer.* 2011; 18(1): 1–16.
3. Oberg K., Knigge U., Kwekkeboom D. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2012; 23(7): 124–130.
4. Yao J. C., Hassan M., Phan A. One hundred years after «carcinoid»: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J ClinOncol.* 2008; 26: 3063–3072.
5. Fraenkel M., Kim M., Faggiano A. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract.Res.Clin.Gastroenterol.* 2012; 26: 691–703.
6. Fraenkel M., Kim M., Faggiano A. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature. *Endocr. Relat. Cancer.* 2014; 21(3): 153–63.
7. Lepage C., Racht B., Coleman M. P. Survival from malignant digestive endocrine tumors in England and Wales: A population-based study. *Gastroenterology.* 2007; 132: 899–904.
8. Korse C. M., Taal B. G., van Velthuysen M. L., Visser O. Incidence and survival of neuroendocrine tumours in the Netherlands according to histological grade: Experience of two decades of cancer registry. *Eur. J. Cancer.* 2013; 49: 1975–1983.
9. Sorbye H., Welin S., Langer S. W., Vestermark L. W. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): The NORDIC NEC study. *Ann. Oncol.* 2013; 24: 152–160.
10. Rinke A., Müller H. H., Schade-Brittinger C. Placebocontrolled, doubleblind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27(28): 4656–4663.
11. Caplin M. E., Pavel M., Ćwikła J. B. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(3): 224–233.

12. Caron P., Beckers A., Cullen D. R. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (lanreotideAutogel) in the management of acromegaly. *J.Clin.Endocrinol. Metab.* 2002; 87(1): 99–104.
13. Lightman S. Somatolineautogel: an extended release lanreotide formulation. *Hosp. Med.* 2002; 63(3): 162–165.
14. Strosberg J. R., Fisher G. A., Benson A. B. Systemic treatment in unresectable metastatic well-differentiated carcinoid tumors: consensus results from a modified delphi process. *Pancreas* 2013; 42(3): 397–404.
15. Kloppel G., Perren A., Heitz P. U. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.* 2004; 1014: 13–27.
16. Edge S., Compton C. C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann. SurgOncol.* 2010; 17(6): 1471–1474.
17. Klimstra D., Moldin I., Coppola D., et al. The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors: A review of nomenclature, grading, and staging Systems *Pancreas* 2010; 39(6): 707–712.
18. Pasaoglu E., Dursun N., Ozyalvacli G. Comparison of World Health Organization 2000/2004 and World Health Organization 2010 classifications for gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumors. *Ann DiagnPathol.* 2015; 19(2): 81–87.
19. Klimstra D., Modlin I., Adsay N. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am. J. Surg. Pthol.* 2010; 34(3): 300–313.
20. Orditura M., Petrillo A., Ventriglia J. Pancreatic neuroendocrine tumors: nosography, management and treatment (review). *Int. J. Surg.* 2016; 1: 156–62.
21. Gorbunova V. A., Egorova A. V., Kochetkov A. V. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. Principles of diagnosis and treatment. A guide for physicians. M., 2009; 172–196.
22. Bosman F. T., Carneiro F., Hruban R. H., Theise N. D. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. International Agency for Research on Cancer (IARC); Lyon, France: 2010.
23. Lowe K., Khithani A., Liu E., et al. Ki-67 labeling: a more sensitive indicator of malignant phenotype than mitotic count or tumor size? *J. Surg. Oncol.* 2012; 106(6): 724–727.
24. Orel N. F., Gorbunov V. A. Practical recommendations for drug treatment of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas. *Malignant tumours.* 2015; 4(s): 273–278.
25. Balachandran A., Tamm E., Bhosale P. Pancreatic neuroendocrine neoplasms: diagnosis and management. *Abdom. Imaging.* 2013; 38(2): 342–357.
26. Halperin D., Kulke M. Management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2012; 41(1): 119–131.
27. Kondo N., Ikeda Y. Practical management and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gland. Surg.* 2014; 3(4): 276–283.
28. Pokuri V. K., Fong, M. K. & Iyer R. Octreotide and Lanreotide in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Curr Oncol Rep.* 2016; 18(1): 7.

Сведения об авторах:

Зеленова Ольга Владимировна

заведующая отделением экономической оценки качества медицинской помощи Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава России, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

127254 г. Москва, ул. Добролюбова, 11
Телефон: +7 (495) 619-0070
E-mail: zelenova@mednet.ru

Емельянова Галина Сергеевна

ассистент кафедры онкологии факультета дополнительного профессионального образования Московского государственного медико-стоматологического университета им. А. И. Евдокимова, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1,
Телефон: +7 (495) 609-67-00
E-mail: docgalina@mail.ru

Жилина Вера Вячеславовна

старший научный сотрудник отделения экономической оценки качества медицинской помощи Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава России

Адрес для переписки:

127254 г. Москва, ул. Добролюбова, 11
Телефон: +7 (495) 619-0070
E-mail: zhilina@mednet.ru

Крекнина Елена Алексеевна

инженер-исследователь отделения экономической оценки качества медицинской помощи Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава России

Адрес для переписки:

127254 г. Москва, ул. Добролюбова, 11
Телефон: +7 (495) 619-0070
E-mail: kreknina@mednet.ru

Authors & Affiliations:

Zelenova Olga Vladimirovna

Head of the Department of Economic Evaluation of the Quality of Medical Care at Central Research Institute for the Organization and Informatization of Health Care, Ministry of Health of the Russian Federation

Address for correspondence:

Dobrolyubova st. 11, Moscow, 127254, Russia
Tel: +7 (495) 619-0070
E-mail: zelenova@mednet.ru

Yemelyanova Galina Sergeevna

PhD, an Assistant at the Department of Oncology, Faculty of Additional Professional Education, Moscow State University of Medicine and Dentistry

Address for correspondence:

Delegatskaya st. 20c1, 127473, Moscow, Russia
Tel: +7 (495) 609-67-00
E-mail: docgalina@mail.ru

Zhilina Vera Vyacheslavovna

Senior Researcher at the Department of Economic Evaluation of the Quality of Medical Care at Central Research Institute for the Organization and Informatization of Health Care, Ministry of Health of the Russian Federation

Address for correspondence:

Dobrolyubova st. 11, Moscow, 127254, Russia
Tel: +7 (495) 619-0070
E-mail: zhilina@mednet.ru

Kreknina Yelena Alekseevna

The Research Engineer at the Department of Economic Evaluation of the Quality of Medical Care at Central Research Institute for the Organization and Informatization of Health Care, Ministry of Health of the Russian Federation

Address for correspondence:

Dobrolyubova st. 11, Moscow, 127254, Russia
Tel: +7 (495) 619-0070
E-mail: kreknina@mednet.ru