

Для цитирования: Плавинский С.Л., Шабалкин П.И. Использование ингибитора циклин-зависимых киназ 4/6 (палбоциклиб) в терапии гормон-зависимого метастатического рака молочной железы. Анализ затраты-последствия. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (4): 19–25. – DOI: 10.21294/1814-4861-16-4-19-25.

For citation: Pavlinsky S.L., Shabalkin P.I. Use of inhibitor of cycline-dependent kinase 4/6 (palbocklib) in treatment of metastatic breast cancer. Cost-consequence analysis. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (4): 19–25. – DOI: 10.21294/1814-4861-16-4-19-25.

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНГИБИТОРА ЦИКЛИН-ЗАВИСИМЫХ КИНАЗ 4/6 (ПАЛБОЦИКЛИБ) В ТЕРАПИИ ГОРМОН-ЗАВИСИМОГО МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. АНАЛИЗ ЗАТРАТЫ–ПОСЛЕДСТВИЯ

С.Л. Плавинский<sup>1</sup>, П.И. Шабалкин<sup>2</sup>

ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия<sup>1</sup>

191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. E-mail: s.plavinskij@gmail.com<sup>1</sup>

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Россия<sup>2</sup>

115478, Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: p.shabalkin@gmail.com<sup>2</sup>

### Аннотация

Появление нового поколения ингибиторов ароматазы, а также таргетной терапии, направленной на циклин-зависимые киназы 4/6, предоставляет онкологам, лечащим пациенток с метастатическим раком молочной железы, новые возможности. Однако стоимость инновационной терапии высока. В представленной работе приведен анализ «затраты–последствия» при применении комбинированной терапии второй линии фулвестрантом и палбоциклибом в сравнении с монотерапией фулвестрантом или комбинированной терапией эверолимусом и эксеместаном, применяемых в лечении метастатического рака молочной железы. Установлено, что комбинированная терапия, включающая палбоциклиб, позволяет увеличить продолжительность качественной жизни на 191 день, а общую продолжительность – почти на год. По сравнению с комбинированной терапией, включающей эверолимус, применение палбоциклиба приводило к увеличению продолжительности качественной жизни на 0,06 QALY. При этом комбинированная терапия с палбоциклибом была ассоциирована с расходами на уровне 5,3 млн рублей за 10 лет, а эверолимусом на фоне меньшей средней продолжительности жизни пациента – 3,5 млн рублей.

**Ключевые слова:** годы жизни, откорректированные на качество (QALY), анализ «затраты-последствия», ингибитор циклин-зависимых киназ 4/6, ингибитор мишени рапамицина млекопитающих, метастатический рак молочной железы.

Возможности эндокринной терапии гормон-зависимого метастатического рака молочной железы (мРМЖ) за последние два десятилетия расширились за счет появления новых эффективных препаратов. Появление новых ингибиторов ароматазы, в особенности второго поколения, трансформировало ведение пациенток с мРМЖ, резко увеличив общую выживаемость и улучшив качество жизни. Как показывают результаты исследования, выполненного М.В. Авксентьевой и соавт. [1], в подавляющем большинстве регионов Российской Федерации за счет средств бюджетов отпускались современные нестероидные ингибиторы ароматазы (анастрозол и летрозол), а также стероидный ингибитор (эксеместан). Все большее значение в терапии мРМЖ приобретают вопросы увеличения продолжительности качественной

жизни. Вместе с тем серьезной проблемой эндокринной терапии является развитие резистентности к ней, которая приводит к прогрессированию заболевания. Успехи в понимании молекулярных механизмов активации клеточного деления [2] привели к появлению новых лекарственных средств, таких как ингибитор циклин-зависимых киназ 4/6 – палбоциклиб и ингибиторов целей рапамицина у млекопитающих – сиролимуса и эверолимуса. Как и во все инновационные препараты, в стоимость новых препаратов включаются расходы на длительный цикл научных исследований и клинических испытаний, а также премия за риск (неудачи при разработке других лекарственных средств), которая особенно высока в случае инновационных препаратов, относящихся к группе «первые в классе». По этой причине стоимость новых препаратов

достаточно высока, что затрудняет принятие решения о финансировании терапии за счет бюджетов системы здравоохранения и ограничивает их доступность для пациентов, что не позволяет накапливать и анализировать информацию об их эффективности и безопасности в реальной клинической практике. Для обоснования принятия решения руководителями разных уровней необходимо проведение клинико-экономической оценки эффективности лекарственного препарата. Наиболее распространенными вариантами анализа являются методы «затраты–эффективность» или «затраты–полезность», в отношении инновационных лекарственных препаратов, не имеющих аналогов, возможно предоставить информацию по оценке эффективности и расходам по отдельности, приводя несколько показателей эффективности. Этот вид анализа носит название «затраты–последствия» (cost-consequence) [3, 4].

**Цель исследования** – провести анализ «затраты–последствия» ингибитора циклин-зависимых киназ 4/6 палбоциклиба, применяемого в лечении пациенток с метастатическим раком молочной железы при прогрессировании заболевания на фоне терапии нестероидными ингибиторами ароматазы. Вторичной задачей исследования было проведение анализа «затраты–полезность» при сравнении монотерапии фулвестрантом и комбинированной терапии фулвестрантом и палбоциклибом.

### Материал и методы

Для анализа была использована полумарковская модель, базирующаяся на предположении о том, что будущие состояния зависят не только от настоящего состояния здоровья пациента, но и от прошлого [5], в то время как марковская модель не учитывает предшествующие состояния. При оценке продолжительности жизни в состоянии без прогрессирования и общей выживаемости использовался экспоненциальный закон. Далее на основании данных о медианном времени до прогрессирования из исследования PALOMA-3 [6], двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) по сравнению эффективности и безопасности монотерапии фулвестрантом и комбинированной терапии фулвестрантом и палбоциклибом были определены параметры распределения. Для оценки показателей общей выживаемости были взяты данные исследования BOLERO-2 [7], двойного слепого РКИ по сравнению эффективности и безопасности монотерапии эксеместаном и комбинированной терапии эксеместаном и эверолимусом, где были приведены данные о количестве умерших в течение 18 мес наблюдения. Поскольку медиана выживаемости без прогрессирования в группах комбинированной терапии исследований PALOMA-3 и BOLERO-2 была близкой, а медиана общей выживаемости в ходе клинического исследования PALOMA-3 еще

не достигнута, было предположено, что общая выживаемость примерно равна при применении комбинации эксеместана и эверолимуса, фулвестранта с палбоциклибом. Данные по медиане выживаемости без прогрессирования на комбинации эксеместана и эверолимуса были взяты из исследования BOLERO-2 [7]. На основании этой информации были определены параметры распределения времен дожития до прогрессирования и общей выживаемости. Далее в каждой точке определялась доля еще живых пациенток (по распределению для общей выживаемости), и эта доля разделялась на тех, у кого прогрессирования еще не было, и тех, у кого заболевание перешло в стадию прогрессирования. Делалось это путем вычитания из доли еще живых доли тех, у кого не наступило прогрессирование.

Качество жизни в каждой группе определялось раздельно для группы без прогрессирования и для тех, у кого заболевание начало прогрессировать. Для этого были использованы данные регрессионного уравнения, предложенного Lloyd et al. [8]. Задачей этого исследования было получение информации о качестве жизни пациенток с мРМЖ и влиянии на нее прогрессирования заболевания, а также различных побочных эффектов, развивающихся на фоне терапии. Применение регрессионных коэффициентов позволило установить, что качество жизни пациентки с мРМЖ в стадии стабильного заболевания составляет 0,756, а в том случае, если наблюдается ответ на терапию, – 0,823. Качество жизни пациенток до начала прогрессирования затем было оценено как взвешенное, среднее качества жизни лиц со стабильным заболеванием и ответом на терапию на основе данных исследования PALOMA-3. В этом исследовании ответ на терапию (полный ответ + частичный ответ) наблюдался у 23,8 % пациенток в группе, получавшей в дополнение к фулвестранту палбоциклиб (у остальных заболевание оставалось стабильным) и лишь у 12,9 % пациенток, получавших только фулвестрант. Соответственно, качество жизни в группе, получавших палбоциклиб в дополнение к фулвестранту, до прогрессирования было оценено в 0,772, а в группе получавших только фулвестрант – 0,764. Также было сделано предположение, что после прогрессирования заболевания качество жизни составляет 0,496 в обеих группах [8].

Кроме того, необходимо было учесть снижение качества жизни в результате наступления нежелательных явлений (НЯ) на фоне лечения. Для этого также были использованы весовые коэффициенты из работы Lloyd et al. [8] и данные исследования PALOMA-3. Предполагалось, что снижение качества жизни, ассоциированное с нефебрильной нейтропенией, было аналогичным таковому при фебрильной нейтропении. По тем НЯ, которые не анализировались в работе Lloyd et al. [8], коэффициент снижения качества жизни

принимался равным усредненному для тех шести, что рассматривались в работе (фебрильная нейтропения, слабость, стоматит, тошнота и диарея, выпадение волос и ладонно-подошвенный синдром (пальмарно-плантарная эритродизестезия)). Расчеты делались отдельно для стабильного заболевания и случая улучшения в ответ на терапию. Далее суммарный показатель рассчитывался как средневзвешенная величина, как и в случае качества жизни, ассоциированного со временем до прогрессирования. Суммарный показатель понижения качества жизни составил  $-0,121$  для группы, получавшей палбоциклиб в дополнение к фулвестранту, и  $-0,013$  для группы, получавшей только фулвестрант. Поскольку НЯ не были перманентными, то снижение качества жизни от них было ограничено одним циклом в начале терапии (учитывались только НЯ III и IV степени).

Модель для комбинированной терапии эксеместаном и эверолимусом была аналогичной, данные по оценке времени до прогрессирования и частоте развития НЯ III и IV степени были взяты из исследования BOLERO-2 [7]. Качество жизни на комбинированной терапии было оценено в  $0,766$ , понижение качества жизни вследствие НЯ  $-0,186$ .

Предполагалось, что в период до прогрессирования пациентки получают  $125$  мг палбоциклиба в день на протяжении трех недель, а затем следует неделя без препарата. Именно такой режим дозирования использовался в исследовании PALOMA-3. Стоимость терапии на курс была принята в  $215\,604$  рубля (прайс-лист производителя). Хотя в исследовании PALOMA-3 для лечения НЯ применялось снижение дозы, понижающие коэффициенты не использовались, поскольку стоимость форм выпуска с меньшим содержанием активного вещества составляет ту же сумму. Предполагалось, что пациентки получают  $500$  мг фулвестранта внутримышечно в 1-й и 15-й день первого 28-дневного цикла, а затем получали инъекцию  $500$  мг внутримышечно только в 1-й день цикла (аналогично режиму дозирования в исследовании PALOMA-3). В группе сравнения предполагалось, что пациентки получали в день  $25$  мг эксеместана и  $10$  мг эверолимуса (аналогично режиму дозирования в исследовании BOLERO-2). Цены эверолимуса и фулвестранта были взяты из реестра Перечня ЖНВЛП. Цена для эксеместана была получена как минимальная цена ассортимента аптек г. Санкт-Петербурга по данным поисковой системы [9]. Предполагалось, что после наступления прогрессирования прием анализируемой терапии прекращается, как это было предусмотрено в РКИ, использовавшихся в качестве основы для моделирования.

Предполагалось, что после прогрессирования на фоне изучаемой терапии, поскольку возможности эндокринной терапии фактически исчерпаны, пациентки будут получать химиотерапию. Стоимость

такой терапии была взята из Генерального тарифного соглашения по г. Санкт-Петербургу на 2016 г. (коды «ОНК Злокачественные новообразования молочной железы I–IV стадии (химиотерапия)» и «Рак молочной железы IV ст. (с метастазами в кости и др.)»). Стоимость по первому коду составила  $49\,984,20$  руб., по второму –  $73\,300$  руб. В модель была включена стоимость по первому коду, в рамках анализа чувствительности при сравнении монотерапии фулвестрантом и комбинированной терапии фулвестрантом и плацебо использовались оба кода в соотношении  $80\%$  по второму коду и  $20\%$  по первому коду (примерное количество указанных лиц с метастазами в кости в исследовании BOLERO-2).

Горизонт моделирования составил  $10$  лет, поскольку моделирование на больший период не учитывало бы появление новых препаратов и их комбинаций. В рамках анализа чувствительности были проведены расчеты с горизонтом моделирования до конца жизни. Все анализируемые стоимостные показатели были дисконтированы под  $3\%$  годовых, однако данные по QALY представлены как с учетом дисконтирования, так и без него, а годы жизни без прогрессирования не дисконтировались.

### Результаты

За последние годы было опубликовано несколько рандомизированных контролируемых испытаний применения палбоциклиба в лечении мРМЖ. Исследование PALOMA-1, результаты которого были опубликованы в 2015 г. [10], было открытым рандомизированным исследованием II фазы, сравнивавшим использование палбоциклиба в сочетании с ингибитором ароматазы летрозолом в качестве терапии первой линии у пациенток с мРМЖ. Это исследование показало, что медиана времени до прогрессирования увеличилась почти в два раза в группе, которая получала в дополнение к летрозолу палбоциклиб (с  $10,2$  до  $20,2$  мес). В 2016 г. были опубликованы результаты исследования PALOMA-2 [11], которое изучало аналогичную схему, однако являлось двойным слепым, т.е. пациентки получали либо летрозол и палбоциклиб, либо летрозол и плацебо. Результаты были аналогичны PALOMA-1, медиана времени до прогрессирования в группе, получавшей палбоциклиб, составила  $24,8$  мес ( $95\%$  доверительный интервал (ДИ)  $22,1$  мес – верхняя граница не может быть оценена), а в группе, получавшей плацебо, –  $14,8$  мес ( $95\%$  ДИ= $12,9$ – $17,1$  мес). В обоих случаях добавление палбоциклиба к летрозолу в терапии первой линии приводило к увеличению медианы времени до прогрессирования на  $10$  мес.

Современные рекомендации [12] предполагают, что при прогрессировании мРМЖ на фоне терапии одним нестероидным ингибитором ароматазы назначение другого ингибитора из этой группы не

Показатели эффективности и затрат на терапию больных мРМЖ за 10 лет.  
Ставка дисконтирования – 3 %

Показатель	Фулвестрант	Фулвестрант + палбоциклиб	Экземестан + Эверолимус
QALY	1,802	2,326	2,264
QALY дисконтированные	1,663	2,126	2,067
Время без прогрессирования, лет	0,550	1,093	0,905
Стоимость, руб.	1 935 321	5 240 828	3 498 244

приведет к желаемому эффекту и поэтому необходимо назначать либо стероидный ингибитор ароматазы экземестан, либо селективный подавитель эстрогеновых рецепторов фулвестрант. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование PALOMA-3, финальные результаты которого опубликованы в 2016 г. [6], показало, что добавление палбоциклиба к фулвестранту вместо плацебо приводило к увеличению медианы времени до прогрессирования с 4,6 мес (95 % ДИ=3,5–5,6 мес) до 9,5 мес (95 % ДИ=9,2–11,0 мес). Высокая эффективность новой комбинации сочеталась с низкой токсичностью и хорошей переносимостью. Исследование PALOMA-3 доказало, что применение палбоциклиба в сочетании с фулвестрантом значительно улучшает качество жизни пациенток с мРМЖ. Кроме того, в 2013 г. опубликованы финальные данные двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования BOLERO-2 [7], которые показали, что добавление эверолимуса вместо плацебо к экземестану приводит к увеличению медианного времени до прогрессирования с 3,2 до 7,8 мес (авторы не привели доверительные интервалы). Увеличение было высокозначимым. Сравнивая результаты PALOMA-3 и BOLERO-2, следует отметить, что медианное время наблюдения в PALOMA-3 составило 8,9 мес, а в BOLERO – 18 мес. При этом пациентки в PALOMA-3 и BOLERO-2 были сопоставимы по возрасту (56 лет и 62 года, но с большим разбросом), из них 73 и 74 % были белые, 59 и 60 % были оценены как имеющие статус по ECOG, равный нулю (полностью активные, могут выполнять все, что делали до заболевания, без ограничений).

Это привело к тому, что современные клинические рекомендации [12] предполагают назначение во второй линии комбинированной терапии либо фулвестранта с палбоциклибом, либо экземестана с эверолимусом. Следует отметить, что в Российской Федерации два препарата из рекомендуемых для комбинации во второй линии – фулвестрант и эверолимус – включены в Перечень ЖНВЛП, однако оба препарата, с которыми их надо комбинировать, – нет.

Поэтому для анализа «затраты–последствия» были изучены следующие стратегии – назначение терапии фулвестрантом в сравнении с использо-

ванием комбинированной терапии фулвестрант + палбоциклиб и сравнение комбинированной терапии с палбоциклибом и комбинированной терапии экземестаном с эверолимусом.

Результаты анализа последствий использования препаратов в течение 10 лет и предполагаемых расходов на терапию приведены в таблице. Наиболее благоприятные результаты наблюдались в случае использования комбинации фулвестрант и палбоциклиб. Однако даже в этом случае отражалось довольно тяжелое течение заболевания. За 10 лет среднее количество прожитых лет составило 4,1 года, при этом количество QALY составило 2,33. Это число было на 0,52 QALY больше, чем в случае использования фулвестранта в режиме монотерапии. Различия с комбинацией экземестан и эверолимус были меньшими, составляя 0,06 QALY. В сравнении с монотерапией выигрыш составлял 191 день качественной жизни. Выигрыш в периоде без прогрессирования составил 69 дней в случае сравнения двух видов комбинированной терапии и 198 дней по сравнению с монотерапией.

Следует отметить, что увеличение срока моделирования не сильно меняло оценки показателей эффективности. Если в модели использовался горизонт исследования, равный продолжительности жизни, то средняя общая выживаемость пациенток с мРМЖ от начала второй линии терапии комбинированным режимом оценивалась в 4,8 года, а монотерапии – в 3,6 года. При этом количество QALY составило бы 2,66 в случае комбинированной терапии с палбоциклибом, 2,59 в случае комбинированной терапии с эверолимусом и 1,93 в случае монотерапии фулвестрантом. Увеличение QALY при сравнении монотерапии фулвестрантом и комбинированной терапии фулвестрантом и палбоциклибом составило 0,72. Стоит отметить, что в исследовании А.С. Колбина и соавт. [13] для вошедших в ограничительные перечни противоопухолевых препаратов (анализ досье 2014–15 гг.) медиана увеличения QALY составила 0,66.

При анализе базовой (10-летней) модели суммарные средние расходы на одну пациентку составили бы 1,9 млн рублей при монотерапии фулвестрантом, 3,5 млн рублей в случае комбинированной терапии экземестаном и эверолимусом и

5,2 млн рублей в случае комбинированной терапии фулвестрантом и палбоциклибом.

В рамках анализа чувствительности оценка стоимости химиотерапии с учетом более высокой стоимости терапии мРМЖ с метастазами в кости показала некоторое увеличение общих расходов – до 5,88 млн рублей в случае комбинированной терапии фулвестрантом и палбоциклибом и 2,5 млн рублей в случае монотерапии фулвестрантом, а также 4,2 млн рублей в случае терапии экземестаном и эверолимусом.

Если использовать модель с горизонтом моделирования до конца жизни пациенток, то стоимость одного дополнительного года качественной жизни (QALY) при сравнении монотерапии фулвестрантом и комбинированной терапии фулвестрантом и палбоциклибом составила бы 4,8 млн рублей. В исследовании А.С. Колбина и соавт. [13] для вошедших в ограничительные перечни противоопухолевых препаратов медиана инкрементного коэффициента полезности затрат составила 2,5 млн рублей за QALY, достигая в одном случае более чем 10 млн рублей за QALY. Аналогичные расчеты для сравнения двух видов комбинированной терапии не проводились ввиду непрямого характера сравнений.

Для объективного рассмотрения вопроса о важности финансирования терапии за счет средств бюджетов разных уровней (путем включения в Перечень ЖНВЛП) необходимо понимать, какому количеству пациенток может потребоваться оцениваемая терапия. В качестве суррогатного показателя количества пациенток, нуждающихся в данной терапии, было взято количество случаев мРМЖ (поскольку предполагалось, что они все, в конце концов, потребуют терапию второй линии). Данные о распространенности рака молочной железы IV стадии были получены следующим образом. Данные об общей численности лиц с вновь выявленным РМЖ были взяты из публикации «Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность)» [14], а данные по удельному весу мРМЖ – из сборника «Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году» [15]. Абсолютное число случаев мРМЖ вычислено путем умножения этих

двух показателей. До 70 % случаев рака молочной железы являются гормон-зависимыми [15, 16]. Анализ данных с 2005 по 2015 г. показал, что в течение последних лет после некоторого снижения в 2005–2011 гг. количество случаев мРМЖ стабилизировалось в пределах 3,7–3,8 тыс. случаев в год. В исследовании PALOMA-3 можно выделить отдельную группу пациенток, имеющих метастатическое поражение печени, данная группа имела некоторые преимущества от терапии с включением палбоциклиба. Метастазы во внутренние органы были отмечены у 59 % пациенток, среди которых поражение печени было выявлено у 37 %, снижение риска прогрессирования заболевания на 53 % было достоверно доказано у группы пациентов с висцеральными метастазами, HR=0,47 (0,34–0,63) [4].

Таким образом, в год в Российской Федерации количество больных мРМЖ, нуждающихся в терапии комбинированной схемой с палбоциклибом, составляет около 4 тыс., а в группе с метастатическим поражением печени, как имеющей наибольшие преимущества от терапии палбоциклибом, их количество не превысит 2,5 тыс. человек. Оценить, как быстро потребности в терапии палбоциклибом достигнут такого числа пациенток, невозможно ввиду отсутствия достаточных для этого данных, кроме того, части пациенток может быть предложена комбинированная терапия с эверолимусом.

## Выводы

Комбинированная схема терапии с палбоциклибом по сравнению с монотерапией фулвестрантом позволяет увеличить среднюю продолжительность жизни женщин с мРМЖ более чем на год, а в годах качественной жизни прирост составляет 0,72 QALY. В целом можно отметить, что применение современных инновационных противоопухолевых препаратов оправдано с позиции доказательной медицины и клинико-экономической эффективности, несмотря на их высокую стоимость, так как позволяют существенно увеличить продолжительность и улучшить качество жизни больных, не имеющих других терапевтических возможностей для ее продления.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авксентьева М.В., Богин В.И., Деркач Е.В., Омеляновский В.В., Стенина М.Б., Тараканов А.В., Фролов М.Ю. Лекарственные препараты, отпускаемые больным раком молочной железы в рамках программ лекарственного обеспечения населения. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016; 9 (3): 8–18.
2. Sherr C.J., Beach D., Shapiro G.I. Targeting CDK4 and CDK6: From Discovery to Therapy. *Cancer Discov.* 2016 Apr; 6 (4): 353–67. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0894.
3. Coast J. Is economic evaluation in touch with society's health values? *BMJ.* 2004; 329 (7476): 1233–1236.
4. Mauskopf J.A., Paul J.E., Grant D.M., Stergachis A. The role of cost-consequence analysis in healthcare decision-making. *Pharmacoeconomics.* 1998; 13 (3): 277–288.
5. Cao Q., Buskens E., Feenstra T., Jaarsma T., Hillege H., Postmus D. Continuous-Time Semi-Markov Models in Health Economic Decision Making: An Illustrative Example in Heart Failure Disease Management. *Med Decis Making.* 2016 Jan; 36 (1): 59–71. doi: 10.1177/0272989X15593080.
6. Turner N.C., Ro J., André F., Loi S., Verma S., Iwata H., Harbeck N., Loibl S., Huang Bartlett C., Zhang K., Giorgetti C., Randolph S., Koehler M., Cristofanilli M.; PALOMA3 Study Group. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 16; 373 (3): 209–19. doi: 10.1056/NEJMoa1505270.
7. Yardley D.A., Noguchi S., Pritchard K., Burris H.A. 3rd, Baselga J., Gnant M., Hortobagyi G.N., Campone M., Pistilli B., Piccart M., Melichar B., Petrakova K., Arena F.P., Erdkamp F., Harb W.A., Feng W., Cahana A., Taran T., Lebwahl D., Rugo H.S. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther.* 2013 Oct; 30 (10): 870–84. doi: 10.1007/s12325-013-0060-1.
8. Lloyd A., Nafees B., Narewska J., Dewilde S., Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2006 Sep 18; 95 (6): 683–90.

9. ООО «ЭКМИ» – справочная служба о наличии лекарств в Санкт-Петербурге и Ленинградской области [Электронный ресурс]. [cited 29.11.2016]. URL: <http://www.acmespb.ru/drug/eksestan>.

10. Finn R.S., Crown J.P., Ettl J., Schmidt M., Bondarenko I.M., Lang I., Pinter T., Boer K., Patel R., Randolph S., Kim S.T., Huang X., Schnell P., Nadanaciva S., Bartlett C.H., Slamon D.J. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res.* 2016 Jun 28; 18 (1): 67. doi: 10.1186/s13058-016-0721-5.

11. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K., Harbeck N., Lipatov O.N., Walshe J.M., Moulder S., Gauthier E., Lu D.R., Randolph S., Diéras V., Slamon D.J. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 17; 375 (20): 1925–1936.

12. Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Oncol Pract.* 2016 Jun; 12 (6): 583–7. doi: 10.1200/JOP.2016.012914.

13. Колбин А.С., Максимкина Е.А., Курьлев А.А. Стоимость дополнительной эффективности противоопухолевых препаратов (по данным ограничительных списков). *Ремедиум.* 2016; 11: 56–60.

14. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М., 2017: 250.

15. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. М., 2016: 236.

16. *Metastatic Breast Cancer Alliance.* Metastatic Breast Cancer Landscape Analysis: Research Report October 2014; 132.

17. Франк Г.А., Поддубная И.В., Ягудина Р.И., Борисов Д.А. Результаты «Эпидемиологической программы скрининга HER2-статуса у больных раком молочной железы» в Российской Федерации. *Современная онкология.* 2013; 15 (3): 48.

Поступила 3.04.17  
Принята в печать 26.06.17

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Плавинский Святослав Леонидович**, доктор медицинских наук, профессор, начальник учебного управления ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: [s.plavinskij@gmail.com](mailto:s.plavinskij@gmail.com). SPIN-код: 5660-4661.

**Шабалкин Павел Игоревич**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела перспективного развития и международных научных связей ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (г. Москва, Россия). E-mail: [p.shabalkin@gmail.com](mailto:p.shabalkin@gmail.com).

**Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить**

## THE USE OF PALBOCKLIB, A CYCLINE-DEPENDENT KINASE 4/6 INHIBITOR, IN THE TREATMENT OF METASTATIC BREAST CANCER. A COST-CONSEQUENCE ANALYSIS

S.L. Pavlinsky<sup>1</sup>, P.I. Shabalkin<sup>2</sup>

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russia<sup>1</sup>  
41, Kirochnaya Street, 191015-Saint-Petersburg, Russia.

E-mail: [s.plavinskij@gmail.com](mailto:s.plavinskij@gmail.com)<sup>1</sup>

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia<sup>2</sup>

24, Kashirskoe shosse, 115478-Moscow, Russia. E-mail: [p.shabalkin@gmail.com](mailto:p.shabalkin@gmail.com)<sup>2</sup>

A new generation of aromatase inhibitors and target therapy directed at cycline-dependent kinases 4 and 6 gives a new opportunity to treat metastatic breast cancer. However, the cost of innovative therapy remains high. We present results of the cost-consequence analysis of combination therapy with fulvestrant and palbociclib compared to fulvestrant monotherapy or combination of exemestan and everolimus as a second-line therapy for metastatic breast cancer. It was shown that the combination therapy involving palbociclib increased the length of quality-adjusted life by 191 days and overall survival by almost a year. The use of palbociclib increased the length of quality-adjusted life by 0.06 QALY compared to the combination arm consisting of everolimus. The cumulative 10 year cost per patient was equal to 5.3 million rubles for combination therapy with palbociclib and 3.5 million rubles for combination therapy with everolimus.

**Key words: QALY, cost-consequence analysis, inhibitor of cycline-dependent kinases 4/6, inhibitor of mammalian target of rapamycin, metastatic breast cancer.**

#### REFERENCES

1. Avksentieva M.V., Bogin V.I., Derkach E.V., Omelyaninov V.V., Stenina M.B., Tarakanov A.V., Frolov M.Y. Medical drugs for patients with breast cancer as part of drug provision programs for the population. *Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2016; 9 (3): 8–18. [in Russian]

2. Sherr C.J., Beach D., Shapiro G.I. Targeting CDK4 and CDK6: From Discovery to Therapy. *Cancer Discov.* 2016 Apr; 6 (4): 353–67. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0894.

3. Coast J. Is economic evaluation in touch with society's health values? *BMJ.* 2004; 329 (7476): 1233–1236.

4. Mauskopf J.A., Paul J.E., Grant D.M., Stergachis A. The role of cost-consequence analysis in healthcare decision-making. *Pharmacoeconomics.* 1998; 13 (3): 277–288

5. Cao Q., Buskens E., Feenstra T., Jaarsma T., Hillege H., Postmus D. Continuous-Time Semi-Markov Models in Health Economic Decision Making: An Illustrative Example in Heart Failure Disease Management. *Med Decis Making.* 2016 Jan; 36 (1): 59–71. doi: 10.1177/0272989X15593080.

6. Turner N.C., Ro J., André F., Loi S., Verma S., Iwata H., Harbeck N., Loibl S., Huang Bartlett C., Zhang K., Giorgetti C., Randolph S., Koehler M., Cristofanilli M.; PALOMA3 Study Group. Palbociclib in Hormone-

Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 16; 373 (3): 209–19. doi: 10.1056/NEJMoa1505270.

7. Yardley D.A., Noguchi S., Pritchard K., Burris H.A. 3rd, Baselga J., Gnant M., Hortobagyi G.N., Campone M., Pistilli B., Piccart M., Melichar B., Petrakova K., Arena F.P., Erdkamp F., Harb W.A., Feng W., Cahana A., Taran T., Lebwohl D., Rugo H.S. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther.* 2013 Oct; 30 (10): 870–84. doi: 10.1007/s12325-013-0060-1.

8. Lloyd A., Nafees B., Narewska J., Dewilde S., Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2006 Sep 18; 95 (6): 683–90.

9. ООО «АСМЕ» – information service about the availability of medicines in Saint-Petersburg and Leningrad region [Internet]. [cited 29.11.2016]. URL: <http://www.acmespb.ru/drug/eksemestan>. [in Russian]

10. Finn R.S., Crown J.P., Ettl J., Schmidt M., Bondarenko I.M., Lang I., Pinter T., Boer K., Patel R., Randolph S., Kim S.T., Huang X., Schnell P., Nadanaciva S., Bartlett C.H., Slamon D.J. Efficacy and safety of palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment of ER-positive, HER2-negative, advanced breast cancer: expanded analyses of subgroups from the randomized pivotal trial PALOMA-1/TRIO-18. *Breast Cancer Res.* 2016 Jun 28; 18 (1): 67. doi: 10.1186/s13058-016-0721-5.

11. Finn R.S., Martin M., Rugo H.S., Jones S., Im S.A., Gelmon K., Harbeck N., Lipatov O.N., Walshe J.M., Moulder S., Gauthier E., Lu D.R., Randolph S., Diéras V., Slamon D.J. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 17; 375 (20): 1925–1936.

12. Rugo H.S., Rumble R.B., Macrae E. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. *J Oncol Pract.* 2016 Jun; 12 (6): 583–7. doi: 10.1200/JOP.2016.012914.

13. Kolbin A.S., Maksimkina E.A., Kurylev A.A. The cost of additional efficacy of antitumor drugs (according to restrictive lists). *Remedium.* 2016; 11: 56–60. [in Russian]

14. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Cancer incidence and mortality in Russia in 2015. Moscow, 2017; 250. [in Russian]

15. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of oncological assistance to the population of Russia in 2015. Moscow, 2016; 236. [in Russian]

16. *Metastatic Breast Cancer Alliance.* Metastatic Breast Cancer Landscape Analysis: Research Report October 2014; 132.

17. Frank G.A., Poddubnaya I.V., Yagudina R.I., Borisov D.A. The results of epidemiological screening program of HER2 status in patients with breast cancer in the federal districts of the Russian Federation. *Current Oncology.* 2013; 15 (3): 48.

Received 3.04.17

Accepted 26.06.17

#### ABOUT THE AUTHORS

**Pavlinisky Svyatoslav L.**, MD, DSc, Professor, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: [s.plavinskij@gmail.com](mailto:s.plavinskij@gmail.com). SPIN-code: 5660-4661.

**Shabalkin Pavel I.**, MD, PhD, Researcher, Department of Perspective Development and International Scientific Relations, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (Moscow, Russia). E-mail: [p.shabalkin@gmail.com](mailto:p.shabalkin@gmail.com).

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests**