

Фармакоэкономические исследования в онкологии на основе реальной клинической практики или моделирования

А.С. КОЛБИН

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург

Вопрос о том, соответствует ли стоимость медицинского вмешательства его ценности при определенных возможностях экономики государства становится важным при определении приоритетов в распределении ограниченных ресурсов системы здравоохранения. Безусловно, актуальным это является и для онкологии. Получить ответ на данный вопрос возможно с помощью различных методов научного анализа исходов или фармакоэкономического анализа. В настоящей статье автором рассмотрены основные методики, применяемые исследователями. Обсуждены трудности получения данных для проведения экспертизы, указаны пути преодоления. Приведены как положительные, так и отрицательные стороны показателей эффективности медицинских технологий, применяемых в онкологии. Показаны различные аспекты моделирования.

Ключевые слова: Научный анализ исходов, фармакоэкономика, онкология

Внедрение в онкологию новых медицинских технологий требует доказательства их эффективности и безопасности не только с клинических позиций, но также обоснования их применения с экономической точки зрения. Такая необходимость становится особенно актуальной в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения и роста онкологической заболеваемости в Российской Федерации (РФ). Так в 2010 году в РФ зарегистрировано 516 874 впервые выявленных случаев онкологических заболеваний, что на 2,4% выше по сравнению с 2009 г. [1]. При этом для лекарственных средств (ЛС), применяемых в лечении онкологических пациентов, характерны следующие клинико-фармакологические особенности: противоопухолевые средства обладают определенным терапевтическим диапазоном; для них крайне важно дозирование и режимы введения с учетом особенностей биологии опухоли; любое изменение фармакокинетики тут же может приводить к повышению свободной фракции как самого противоопухолевого ЛС, так и средств, применяемых совместно с ним; высокая частота нежелательных побочных реакций (НПР), прежде всего связанных с фармакодинамикой лекарств; при изменении дозы или кратности введения может возрасти риск развития токсических НПР и/или снижаться эффективность терапии. Нельзя не отметить и

так называемый "лекарственный фон": именно в онкологии появились первые таргетные средства; до внедрения в РФ идеологии «замещения» - самый высокий удельный вес инновационных средств в онкологии; большая доля биопрепаратов и биоаналогов; высокая утилитарная стоимость онкологических ЛС; различные сроки наблюдения за пациентами в ходе проведения клинических исследований, не всегда ясны критерии эффективности (могут быть различные критерии эффективности в зависимости от вида противоопухолевой терапии), часто опираются только лишь на суррогатные точки; окончательно неясные данные по добавленному терапевтическому эффекту; не известны долгосрочные прогнозы (могут быть сложны долгосрочные прогнозы и профиль безопасности лечения).

Вопрос о том, соответствует ли стоимость медицинского вмешательства его ценности (добавленный терапевтический эффект) при определенных возможностях экономики государства становится абсолютно важным при определении приоритетов в распределении ограниченных ресурсов системы здравоохранения. Проведение научного анализа исходов (в отечественной литературе принято применять такие термины как фармакоэкономика или клинико-экономический анализ) обеспечивает как качественную, так и количествен-

ную оценку различных медицинских технологий, позволяя тем самым осуществить выбор в пользу наиболее эффективных и наименее затратных способов лечения [2-5]. Анализ эффективности затрат рассматривает возможные расходы, связанные с применением нового метода терапии с точки зрения преимуществ, которые можно достичь, если средства будут перенаправлены на использование нового метода лечения взамен применяющегося сегодня. Экономическую эффективность результатов, как правило, интерпретируют по отношению к некоторой заранее определенной пороговой величине приемлемости. При этом технологии с соотношением экономической эффективности ниже этого порога расцениваются, как имеющие хорошее соотношение цены и качества и могут рекомендовать к внедрению, тогда как медицинские технологии с меньшей экономической эффективностью расцениваются как неприемлемые [6]. Основой анализа эффективности затрат служит определение суммарных затрат на использование любой стратегии терапии, а также эффективности ее применения для целей сравнения используемых методик между собой [7]. Методологические основы математического моделирования при проведении научного анализа исходов исследований описаны достаточно подробно и максимально стандартизированы [8-11]. Однако результаты и выводы таких исследований в большей степени зависят от дизайна исследования, правильности определения перечня затрат и показателей эффективности, полноценности проведения анализа чувствительности, т.е. от показателей, положенных в основу модели. Сравнение с помощью двух различных моделей одной и той же технологии с использованием аналогичных источников данных может привести к совершенно разным выводам об ее экономической эффективности в зависимости от принятых допущений. Это обусловлено прежде всего неправильной экстраполяцией данных за пределы продолжительности клинических испытаний, отсутствием всего перечня затрат и последствий для здоровья, использованием смещенных оценок эффективности и др. В настоящей работе будут рассмотрены особенности научного анализа исходов или фармакоэкономической экспертизы (ФЭ) в онкологии именно с позиции выбора и подготовки данных для последующего включения в ФЭ модели, а также особенности анализа чувствительности, как метода контроля неопределенности.

ВЫБОР ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

В качестве оценок эффективности в исследованиях в онкологии, как правило, используются следующие показатели: общая выживаемость (ОВ), количество лет жизни с поправкой на качество (QALY), беспрогрессивная выживаемость (БПВ), количество лет беспрогрессивной выживаемости с поправкой на качество, ответ опухоли и количество неразвившихся нежелательных побочных реакций (НПР).

ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ

ОВ считают однозначной мерой клинической эффективности имеющей непосредственное отношение к экономической оценке лечения онкологических больных. В рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ), ОВ считают время от рандомизации до смерти пациента, а ее значения обычно приводят в виде средней по группам сравнения. Использование вместо ОВ показателя «средняя медиана выживаемости» имеет некоторое преимущество, поскольку позволяет не учитывать долгосрочное состояние модели (более длительное по сравнению с периодом клинического испытания), но также может не отражать фактических различий между группами. Кривые выживаемости в клинических исследованиях, как правило, неполны и цензурированы справа, а длительность клинических испытаний редко бывает достаточной, чтобы проследить за всеми пациентами до самой смерти. Свои особенности диктуют и этические аспекты при планировании дизайна клинических исследований в онкологии. Что касается большинства поздних стадий онкологического процесса, непредложение пациенту дальнейшего лечения с использованием альтернативной терапии после момента прогрессирования заболевания не соответствует требованиям этики. Основной трудностью в интерпретации данных ОВ в этом случае является число пациентов, которым предоставлялась альтернативная терапия после прогрессирования заболевания или неэффективности лечения. При этом эффект последующих линий терапии на ОВ остается неизвестным, а ОВ этих пациентов не может быть однозначно связана с терапией первой линии. Оценка ОВ при этом оказывается смещенной, поскольку неизвестно какой эффективностью обладает терапия первой линии и последующие режимы в отдельности. Такая особенность дизайна клинических испытаний приводит к завышению эффективности для стратегии сравне-

ния, что в свою очередь снижает значение ICER (incremental cost-effectiveness ratios – инкрементального коэффициента эффективности затрат). Именно поэтому при построении ФЭ моделей необходимо учитывать эти особенности дизайна клинических испытаний.

ВЫЖИВАЕМОСТЬ С ПОПРАВКОЙ НА КАЧЕСТВО

Многие методы лечения больных метастатическими формами злокачественных опухолей заключаются в лечении симптомов с относительно скромным увеличением ОВ. Известно, что при терапии метастатического рака наибольшее влияние на качество жизни оказывают именно НПР от проводимой химиотерапии. Однако, интерпретация данных касательно качества жизни, полученных во многих клинических исследованиях, весьма затруднительна. Чаще всего, влияние новой медицинской технологии на качество жизни оценивают в рамках клинических испытаний с использованием анкет, таких как анкеты EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Европейской организации по исследованиям и лечению рака) QLQ C-30 или FACT. Однако сегодня не существует универсального метода оценки качества жизни, который можно было бы повсеместно применять в ФЭ исследованиях. Но все исследования базируются именно на этих анкетах!

Время проведения анкетирования и временной диапазон, оцениваемые при анкетировании, также привносят дополнительные сложности при интерпретации этих данных для экономического моделирования. Опросник EORTC QLQ-C30 предлагает оценить пациентам свое состояние в течение последней недели, а EQ-5D – только в день проведения опроса. На результаты исследования качества жизни оказывает влияние и время проведения исследования по отношению ко времени применения лекарственного средства, поскольку профиль токсических реакций может варьировать в различный временной период. Результаты исследований качества жизни также как и оценка ОВ, как правило, цензурированы справа, поскольку получить достоверную информацию от пациентов, находящихся в тяжелом состоянии, зачастую не представляется возможным. Существенное влияние на качество жизни оказывает и перекрестный дизайн клинического испытания.

БЕСПРОГРЕССИВНАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ (БПВ)

БПВ – время от рандомизации до документально подтвержденного прогрессирования

болезни. Критериями прогрессирования онкологического заболевания по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [12] являются увеличение размеров первичной опухоли > 25% и/или появление новых очагов, в то время как критериями Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) – критериями оценки ответа на лечение для солидных опухолей [13] определяется, что для установления факта прогрессирования необходимо не менее чем 20% увеличение наибольшего диаметра опухоли или появление новых очагов. Средняя длительность БПВ указывается в большинстве клинических испытаний пациентов с метастатическими опухолями. Это не всегда!

Хотя использование оценки БПВ позволяет избежать проблем, связанных с перекрестным дизайном исследования, она все-таки не лишена недостатков. Во-первых, длительность БПВ зависит от частоты проведения осмотров пациента и выполнения диагностических процедур. Во-вторых, истинную разницу в БПВ оценивают как площадь между двумя кривыми и, как в случае с общей выживаемостью, использование ее медианы может не отражать реальной пользы от применения медицинской технологии. Кроме того, с точки зрения бюджета здравоохранения крайне сложно определить адекватный диапазон затрат, измеряемых в единицах стоимости количества лет БПВ.

ОТВЕТ ОПУХОЛИ

Ответ опухоли может быть полным или частичным. Полный ответ согласно критериям ВОЗ и RECIST – исчезновение признаков опухоли и всех обнаруживаемых метастазов. Частичный ответ согласно критериям ВОЗ определяют как сокращение площади поверхности опухоли на не менее чем 50% без появления новых очагов. Критерии RECIST определяют частичный ответ как уменьшение площади поверхности опухоли на 30% и более [12]. Опухолевый ответ с точки зрения экономической оценки является не самым удачным критерием, поскольку, являясь суррогатным показателем, обладает весьма низкой предсказательной силой в отношении оценки ОВ и БПВ. Именно поэтому этот критерий редко применяют в ФЭ исследованиях в онкологии.

Количество неразвившихся нежелательных побочных реакций (НПР) на терапию.

Число неразвившихся НПР может служить оценкой эффективности при сравнении альтер-

нативных методов лечения. Если разница в выживаемости сравниваемых стратегий незначительна, то профиль токсичности отдельных режимов терапии может быть важным фактором, способным повлиять на выбор метода терапии. Однако число неразвившихся НПР не считают идеальным показателем эффективности для использования в ФЭ анализе. Главным является его влияние на качество жизни пациента, и весьма маловероятно, что весь спектр влияния эффектов лечения на качество жизни может быть объяснен одними лишь НПР. По аналогии с ОВ и БПВ число НПР оценивают в клинических исследованиях в соответствии с принципом анализа всех включенных пациентов (ITT – intention to treat analysis). Таким образом, остается неясным, какие и сколько НПР связаны с оцениваемой терапией, а какие из них – с незапланированными альтернативными методами лечения, применяемыми после прогрессирования заболевания. Мы можем сравнивать только идентичные группы.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Моделирование эффективности при лечении метастатического рака

Об эффективности метода терапии в онкологии обычно судят по медиане выживаемости, рассчитанной по методу Каплана-Мейера, для каждой из сравниваемых групп, тогда как величину разницы оценивают по отношению рисков. Прежде всего, это снижение абсолютного риска (absolute risk reduce – ARR): абсолютная арифметическая разница в частоте неблагоприятных исходов между группами лечения и контроля (не отражает изменения риска в одной группе относительно другой). Для этого используется часто применяемый показатель снижения относительного риска (relative risk reduction – RRR): разница между частотой событий в контрольной и экспериментальной группах, деленная на частоту событий в контрольной группе. Однако время наблюдения в большинстве РКИ редко бывает достаточным, чтобы отследить всех пациентов в течение всего периода их жизни. Следовательно, правая часть кривой выживаемости не содержит полной информации, поскольку у части пациентов конечные результаты лечения неизвестны. Средняя выживаемость в таком случае может быть более точно оценена путем описания эмпирической кривой Каплана-Мейера посредством математической функции.

Моделирование на основании данных рандомизированных клинических испытаний (РКИ) с перекрестным дизайном

Часто в клинических испытаниях различных режимов химиотерапии дизайном исследования предусмотрено, что пациенты после прогрессирования заболевания продолжают получать лечение другим препаратом, что приводит к смещению оценки эффективности лечения. В таком случае необходимо, чтобы эффект от лечения после прогрессирования был полностью учтен, в противном случае достоверность всей модели может оказаться спорной. Однако сложность в использовании этих данных заключается и в том, что в условиях РКИ редко осуществляют сбор информации о затратах после прогрессирования, а ее неполнота приводит к смещению результатов всего анализа. В любом случае независимо от включения этих данных в модель или нет, абсолютно необходимо учитывать все возможные затраты, равно как и всю эффективность нескольких режимов терапии, чтобы в результате получить надежную оценку дополнительных затрат и эффективности, связанных с одним из сравниваемых методов терапии.

Моделирование эффективности радикального лечения

Моделирование экономической эффективности радикального лечения опухолей отличается от оценки паллиативных режимов терапии тем, что ОВ в долгосрочном периоде не может быть реально измерена за недолгий период клинического испытания. В таких исследованиях первичными конечными точками служат безрецидивная выживаемость (БРВ) и выживаемость без признаков заболевания (DFS – disease free survival). Важно отметить также, что рецидив после резекции первичной опухоли может и не наступить вовсе. Таким образом, основные допущения здесь относятся к характеру риска рецидива и ожидаемой продолжительности жизни пациентов, как с рецидивом, так и без него. Например, для некоторых видов рака можно предположить, что все рецидивы происходят в течение определенного периода времени после резекции первичной опухоли, так, вероятность рецидива рака прямой кишки в течение первых 5 лет остается низкой, в то время как для других видов рака, например, рака молочной железы – высокой. В данном случае абсолютно необходимым является мнение онкологов-клиницистов относительно вероятности рецидива различных опухолей. ЭТО ОЧЕНЬ КАТЕГОРИЧНО!

Моделирование использования ресурсов и затрат на медицинскую помощь.

Виды затрат и ресурсов, которые будут включены в модель, должны диктоваться целью анализа, соответствующим «углом зрения» экономической оценки и характером медицинского вмешательства. Следует отметить, что сбор полных и точных данных о затратах в течение клинических испытаний зачастую сильно ограничен вследствие короткого периода наблюдения за пациентами. Для получения сбалансированной оценки реальной стоимости лечения и учета затрат, связанных с ресурсами, потребляемыми вне рамок рассматриваемых клинических испытаний, как правило, требуется моделирование.

Оценка затрат, включенных в модель, в идеале должна учитывать частоту и дозирование лекарственных средств, продолжительность лечения, а также затраты на пациентов, лечение которых было прекращено. Затраты также должны включать оценку административных расходов, непосредственно связанных с лечением, а также средств, косвенно связанных с лечением, таких как клинические консультации и др. Многие из этих данных зачастую не фиксируются во время проведения клинических испытаний и в качестве таковых должны быть получены из литературы или в процессе клинических консультаций.

ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Таким образом, научный анализ исходов в онкологии имеет ряд особенностей, способных существенным образом влиять на результаты и их интерпретацию. Обобщая приведенные выше сведения, можно заключить, что при выполнении ФЭ анализа в онкологии необходимо выполнение следующих положений:

- модель исследования должна соответствовать масштабам изучаемой проблемы;
- при выборе показателей эффективности более предпочтительно использование показатели ОВ и БПВ, а также качества жизни;
- при использовании в качестве источника данных РКИ с перекрестным дизайном необходимо учитывать затраты после прогрессирования болезни или неэффективности лечения;
- неоднородность сравниваемых групп требует оценки с позиции влияния на результаты ФЭ анализа в целом;
- кривые выживаемости Каплана-Мейера мо-

гут быть описаны с помощью математических функций;

- многосторонний анализ чувствительности, вероятностный анализ чувствительности с применением имитационного моделирования методом Монте-Карло и построение кривой экономической приемлемости эффективности затрат являются необходимыми инструментами оценки качества полученных выводов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году / под ред. Чиссова В.И., Старинского В.В., Петровой Г.В. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2011. – 188 с.
2. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Фармакоэкономика в онкологии. – М.: Издательство Шико, 2011. – 424с.: ил.
3. Чурилин Ю.Ю. Типы и методы проведения научного анализа исходов. // Качественная клиническая практика, 2001 г., №1, стр. 65-71.
4. Walley T., Haycox A., Boland A. Pharmacoeconomics - Elsevier Health Sciences, 2004. – 216 с.
5. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / М.А. Авксентьев, В.Б. Герасимов, М.В.Сура / Под ред. П.А. Воробьева. М.: Ньюдиамед, 2004. – 404 с.
6. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств - М: Общество клинических исследователей, 2000. - 579 с.
7. Gold M.R., Siegel J.E., Russell L.B., et al. Cost-effectiveness in Health and Medicine - New York: Oxford University Press, 1996. - 425 с.
8. Куликов А.Ю., Нгуен Т.Т., Тихомирова А.В. Методология моделирования в фармакоэкономике // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2011. – Т. 4. – № 4. – С. 8-16
9. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Комаров И.А. Методология проведения анализа «затрат» при проведении фармакоэкономических исследований // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2011. – Т. 4. – № 3. – С. 3-6
10. Walley T., Haycox A., Boland A. Pharmacoeconomics. Elsevier Health Sciences, 2004. – 216 с.
11. Drummond M.F., Sculpher M.J., Torrance G.W. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. – New York: Oxford University Press, 2005. – 385 с.
12. Julka P.K., Doval D.C., Gupta S., et al. Response assessment in solid tumours: a comparison of WHO, SWOG and RECIST guidelines. Br J Radiol. 2008;966:444-9.
13. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009; 45(2):228-47.