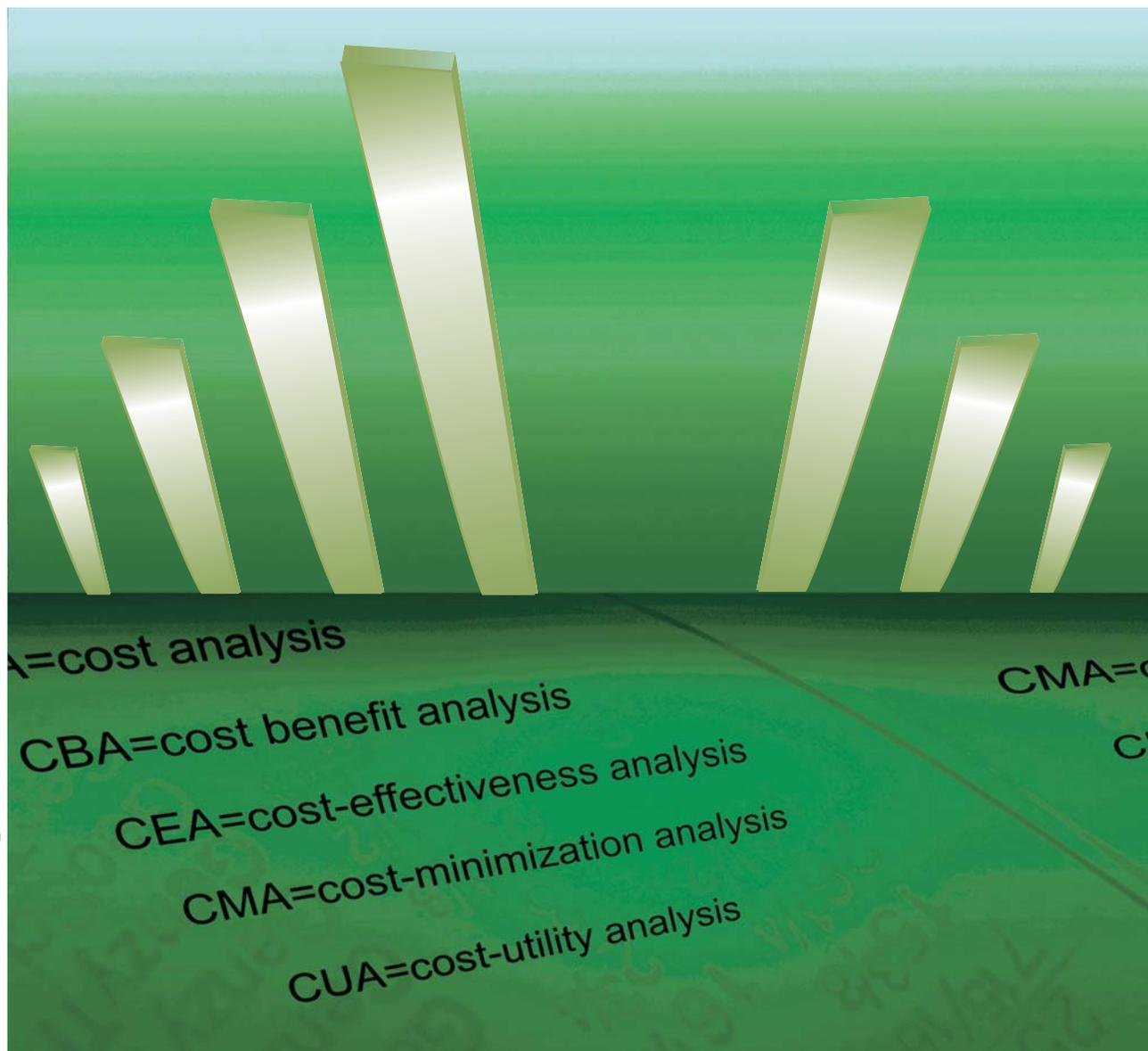


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология

www.pharmacoeconomics.ru



- Анализ методологических особенностей исследований по изучению социально-экономического бремени заболеваний в РФ в рамках разработки стандартной методики анализа стоимости болезни для использования при оценке технологий здравоохранения
- Фармакоэкономический анализ применения оксалиплатина в химиотерапии колоректального рака. Данные реальной клинической практики

№3

Том

2014

Фармакоэкономический анализ применения оксалиплатина в химиотерапии колоректального рака. Данные реальной клинической практики

Павлыш А.В.¹, Колбин А.С.^{1,2}, Касимова А.Р.¹

¹ ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

² ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный Университет»

Резюме: для выявления эффективности лекарственных средств было проведено ретроспективное наблюдательное (обсервационное) исследование 1343 историй болезни (случаев госпитализации) 214 пациентов с диагнозом колоректальный рак, пролеченных в Санкт-Петербургском государственном учреждении здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер» в 2008-2010 гг. с использованием различных торговых наименований оксалиплатина. Был проведен фармакоэкономический анализ. Использовался анализ эффективности затрат. Проводился расчет прямых медицинских, прямых немедицинских и косвенных затрат. Применялись три торговых наименования препарата оксалиплатин: элоксатин – 42,2%; платикад – 31,6%; экзорум – 26,2%. С учетом всех затрат средняя стоимость госпитализации составила 252294 руб. Терапия оксалиплатином в среднем была эффективна в 83,1%. Коэффициенты ICER для препарата элоксатин составили 8801 и 18162 в сравнении с препаратами экзорум и платикад. В связи с этим было показано, что клиничко-экономически эффективной является терапия элоксатином.

Ключевые слова: колоректальный рак, фармакоэкономика, реальная клиническая практика.

Введение

Онкологические заболевания по-прежнему являются наиболее значимой проблемой современного здравоохранения – их доля в смертности от всех болезней с летальным исходом составляет 13% [1]. В структуре данной патологии одно из ведущих мест (11%) традиционно занимает колоректальный рак (КРР) [1]. Под этим термином понимают злокачественные новообразования, локализованные в области толстой (включая ректо-сигмоидный отдел) и прямой кишки (до анального сфинктера). По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире ежегодно регистрируются более 500 тыс. случаев КРР. Наибольшую заболеваемость отмечают в США, Канаде, странах Западной Европы и Российской Федерации (РФ). Менее выражена заболеваемость в странах Азии и Африки. В 2012 г. в РФ зарегистрировано более 60 тыс. новых случаев КРР (24,47 на 100 000 населения) [1]. Важным компонентом лечения КРР остается применение лекарственных средств (ЛС). Традиционно в схемы химиотерапии КРР помимо

флюороурацила (5-фторурацила), кальция фолината, иринотекана и капецитабина, включают платиносодержащие ЛС.

Оксалиплатин относят к третьему поколению производных платины. Как и у его предшественников (цисплатин, карбоплатин), в основе механизма действия оксалиплатина лежит способность образовывать внутри- и межнитевые сшивки ДНК [2]. Профиль токсичности оксалиплатина, частота нежелательных лекарственных реакций (НЛР) существенно отличаются в позитивную сторону по сравнению с более ранними производными платины. Так, снижена эметогенность, минимально выражены миело- и нефротоксичность [2]. В отличие от цисплатина, нейротоксичность оксалиплатина носит обратимый характер, в большинстве случаев проходит у пациентов через полгода самостоятельно.

В то же время, любая медицинская технология, в т.ч. и с применением ЛС, помимо доказанной клинической эффективности и безопасности, должна характеризоваться приемлемыми фармакоэкономическими характеристиками. В связи с этим **целью настоящего исследования** явился фармакоэкономический анализ применения оксалиплатина в химиотерапии колоректального рака в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Применялись отраслевые стандарты «Клиничко-экономического исследования» и экспертные руководства, используемые в РФ [3-6]. Для оценки стоимости болезни (cost of illness, Col) использовался анализ эффективности затрат с расчетом коэффициента эффективности затрат (cost-effectiveness ratio, CER). При превышении эффективности и затрат одного из исследуемых режимов по сравнению с другим проводился инкрементальный анализ с расчетом инкрементального (повышающего) коэффициента затраты-эффективность (incremental cost-effectiveness ratios, ICERs). Данный анализ проводят для определения дополнительных затрат (стоимости), необходимых для предотвращения одного случая смерти и/или сохранения одного года жизни (или других показателей). Результаты, полученные в исследовании, оценивались относительно такого показателя, как «порог готовности общества платить» (willingness-to-pay, cost-effectiveness threshold, порог фармакоэкономической целесообразности), который,

в свою очередь, рассчитывался как трехкратный внутренний валовой продукт (ВВП) на душу населения [7]. Для расчета стоимости болезни использовалась формула $Col=DC+IC$, где Col – стоимость болезни, DC – прямые затраты (direct cost), IC – не прямые затраты (indirect cost). Для расчета эффективности затрат использовалась формула $CER=DC+IC/Ef$, где CER – коэффициент эффективности затрат; DC – прямые затраты, IC – не прямые затраты, Ef – эффективность метода. Для расчета дополнительных затрат при использовании более эффективного, но более дорогого метода лечения использовалась формула $ICERs=DC1-DC2/Ef1-Ef2$, где DC1, DC2 – прямые затраты на 1-й и 2-й методы лечения; Ef1, Ef2 – эффективность 1-го и 2-го методов лечения.

Было проведено ретроспективное наблюдательное (обсервационное) исследование на базе Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер» (СПб ГУЗ ГКОД). Проанализированы 1343 случая госпитализации (истории болезни – ИБ) 214 пациентов с диагнозом КРП, пролеченных в 2008-2010 гг. с использованием препарата оксалиплатин. Из ИБ получены следующие данные: фамилия, имя и отчество пациента; пол; возраст; место жительства; источник финансирования; социальный статус; кратность госпитализации; дата поступления; число койко-дней, проведенных в стационаре; диагноз и стадия заболевания по международной классификации TNM (tumor, nodus, metastasis), 6-я редакция; вид хирургической операции; вид лучевой терапии; вид химиотерапии; схема химиотерапии; торговое наименование оксалиплатина; осложнения химиотерапии, требующие коррекции; нежелательное явление; чем проводилась коррекция НЛР; осложнения химиотерапии, не требующие коррекции; сопутствующие заболевания; ответ на лечение (эффективность); линия химиотерапии; количество циклов химиотерапии; дата установления диагноза.

Так как период наблюдения был коротким (3 года) и исследуемый материал носил ретроспективный характер, в качестве критерия эффективности проводимой химиотерапии использовали ответ опухоли на лечение (tumor response). Ответ опухоли бывает полным (complete) или частичным (partial). Полный ответ определяется как полное исчезновение всех определяемых очагов опухоли (критерии ВОЗ и RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)). Частичный ответ определяют, как уменьшение на 50% или более площади поверхности опухоли без появления новых очагов (критерии ВОЗ) или как уменьшение площади поверхности опухоли на 30% и более (критерии RECIST, основанные на данных компьютерной или магнитно-резонансной томографии). Как «эффективное» трактуют лечение, приведшее к регрессии опухоли (уменьшению размеров на 25% и более) или стабилизации процесса (уменьшению размеров до 25% и менее или отсутствию роста) на фоне проводимой химиотерапии, как «неэффективное» – сопровождающееся прогрессией (ростом) опухоли.

Результаты и их обсуждение

Были посчитаны прямые медицинские затраты: количество и стоимость койко-дней, проведенных в стационаре, стоимость обследования, стоимость хирургического вмешательства, стоимость химиотерапии (в зависимости от торгового названия оксалиплатина), стоимость терапии осложнений.

Также были посчитаны прямые немедицинские затраты: оплата сервисных услуг в стационаре (пребывание в палате повышенной комфортности, индивидуальный пост, уход и дополнительное питание, телефон, телевизор, интернет в палате, предоставление койко-места родственникам), оплата сервисных услуг на дому (сиделка, медсестра, медсестра – сиделка, консультация врача), оплата транспорта (такси (по трафику)), стоимость бензина (при использовании личного автотранспорта), расходы на общественный транспорт.

По результатам ретроспективного анализа 1343 ИБ 214 пациентов с диагнозом КРП за 2008-2010 гг., наиболее часто используемым (и наиболее затратным) ЛС в терапии КРП был оксалиплатин. У данного ЛС использовали различные торговые наименования.

Стоимость одной ИБ складывалась из количества койко-дней, проведенных в стационаре с учетом стоимости одного койко-дня + стоимость обследования проведенного в стационаре + стоимость проведенной операции (если она была выполнена) + стоимость химиотерапии (в зависимости от торгового наименования оксалиплатина) + стоимость коррекции НЛР (если они были).

В 1149 (85,5%) случаях госпитализации пациенты получали химиотерапию по схеме FOLFOX (фторурацил + кальция фолинат + оксалиплатин). Исходя из полученных данных и учитывая только прямые медицинские затраты, средняя стоимость всех ИБ составила 141546 руб. Соответственно, соотношение затраты/эффективность составило $CER1=141546/83,1=1703$ руб.

В анализируемый период в стационаре СПб ГУЗ ГКОД было открыто 90 онкопроктологических коек. Из них два койко-места – повышенной комфортности, что составляет 2,2% от общего числа коек. Следовательно, из 214 пациентов потенциально воспользоваться услугами мест повышенной комфортности могли пять человек. Средняя стоимость пребывания в палате повышенной комфортности за одну госпитализацию составляет 74600 руб. Следовательно, стоимость одной госпитализации составила: $141546+74600=216146$ руб. Соответственно CER для таких случаев составила: $CER2=216146/83,1=2606$ руб.

В ИБ не было отражено, пользовался ли пациент в стационаре дополнительными услугами. Поэтому в этой части исследования было принято допущение, что все пациенты, которые потенциально могли воспользоваться палатами повышенной комфортности, пользовались всем комплексом дополнительных услуг. Стоимость всех возможных дополнительных услуг за одну госпитализацию составила 279750 руб. Стоимость такой ИБ составила: $141546+279750=421296$ руб. $CER3=421296/83,1=5070$ руб.

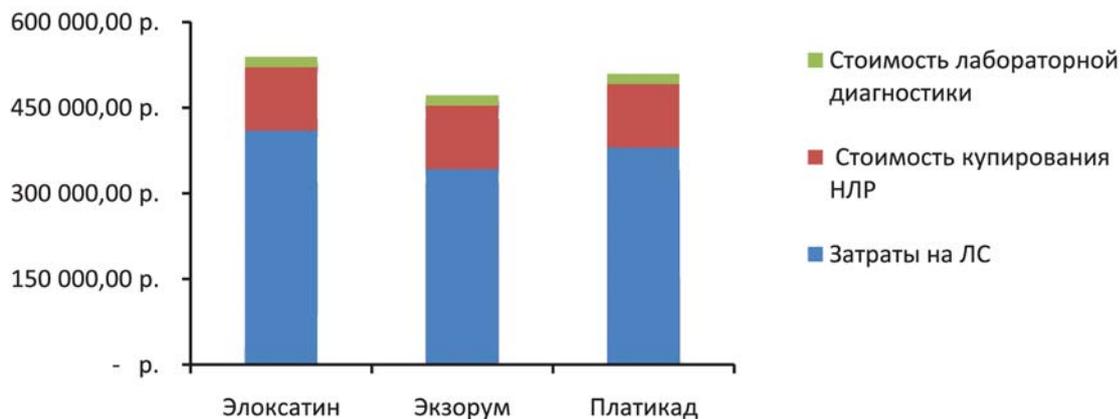


Рисунок 1. Суммарные затраты для разных торговых наименований оксалиплатина. (НЛР – нежелательные лекарственные реакции; ЛС – лекарственные средства).

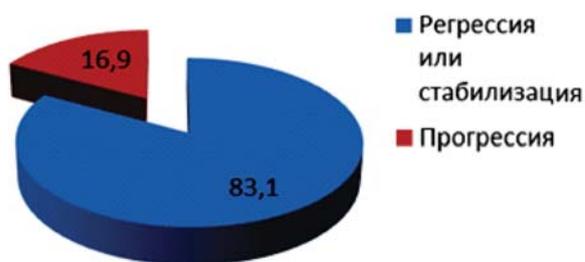


Рисунок 2. Эффективность химиотерапии FOLFOX (%).

Стоимость болезни была оценена для каждого из торговых наименований оксалиплатина, использовавшихся в схеме FOLFOX (оксалиплатин в дозе 85 мг/м² один раз в две недели в комбинации с фторурацилом и кальция фолиноматом; при средней площади поверхности тела человека 1,73 м² требуется 145 мг оксалиплатина на прием, или 3528 мг/год (24 приема)).

В анализируемых ИБ в схеме FOLFOX использовались три торговых наименования оксалиплатина: элоксатин (Sanofi-Aventis, Франция); платикад (Биокад, Россия) и экзорум (ЛЭНС-Фарм, Россия). Элоксатин 5 мг/мл, флакон 40 мл, средняя стоимость – 24450 руб. (440100 руб./год); платикад 100 мг, флакон, средняя стоимость – 10810 руб. (380263 руб./год); экзорум 50 мг, флакон, средняя стоимость – 4800 руб. (340800 руб./год) [8].

Результаты расчетов суммарных затрат для каждого из торговых наименований оксалиплатина приведены на рисунке 1.

Как видно из данных рисунка 1, наименее затратной является терапия препаратом экзорум – 472063 руб. Несколько дороже оказалась терапия препаратом платикад – 509613 руб. Самой дорогостоящей оказалась терапия препаратом элоксатин – 571363 руб.

Также были оценены эффективность и безопасность (частота НЛР). Из 1149 ИБ в 548 (47,7%) наблюдалась регрессия или стабилизация опухоли, в 112 (9,7%) случаях отмечалась прогрессия и в 489 (42,5%) ответ опухоли указан не был. При анализе 660 ИБ, в которых был указан ответ опухоли, химиотерапия оказалась эффективной в 83,1% (548) случаев, независимо от торгового наименования.

Наиболее эффективной была терапия элоксатином – 87% случаев. При этом лечение элоксатином сопровождалось наименьшим количеством НЛР – 9,8%. Терапия платикадом была эффективна в 83,6% случаев, а НЛР наблюдались в 15,9% случаев. Терапия экзорумом была эффективна в 75,6% случаев, а НЛР наблюдались в 18,5% случаев. В настоящей работе учитывались только те НЛР, которые требовали медикаментозной коррекции: диарея, нейтропения, анемия. Коррекция НЛР проводилась лоперамидом, филграстимом, эритропозитином соответственно.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, терапия препаратом элоксатин является наиболее эффективной, она же является и наиболее дорогой. Для выявления наиболее предпочтительного, с экономической точки зрения, торгового наименования оксалиплатина был проведен инкрементальный анализ с расчетом ICER.

Как следует из данных, представленных в таблице 1, лечение элоксатином по сравнению с платикадом и экзорумом характери-

зуется и большей стоимостью и большей эффективностью. Для определения возможности экономики страны покрывать расходы на более дорогие и более эффективные методы лечения принято сравнивать ICER с «порогом готовности общества платить», который рассчитывают как тройной ВВП страны на душу населения. По данным Росстата, ВВП РФ в 2010 г. составил 44 491 млрд руб., население РФ в 2010 г. насчитывало 142,9 млн человек [9]. Следовательно, порог готовности общества платить для РФ в 2010 г. составил: (44 491 / 142,9) × 3 = 934 030,79 рублей. Полученные в исследовании ICER не превысили порог готовности общества платить в РФ.

Оценка затрат производилась путем сложения прямых медицинских, прямых немедицинских и косвенных затрат. С учетом только прямых медицинских затрат стоимость одной истории болезни составила 141546 руб. С учетом прямых медицинских и прямых немедицинских затрат (стоимость пребывания в палате повышенной комфортности) – 216146 руб. С учетом прямых медицинских и всех немедицинских затрат – 421296 руб. С учетом прямых медицинских, прямых немедицинских и косвенных затрат – 252294 руб.

Оценка эффективности производилась по ответу опухоли на лечение. При анализе всех ИБ было установлено, что в 85,5% случаев пациенты получали химиотерапию по схеме FOLFOX. При анализе тех ИБ, где ответ опухоли был указан, химиотерапия оказалась эффективной в 83,1%.

Оценка безопасности производилась по количеству НЛР. Анализ проводился по ИБ пациентов, получавших терапию по схеме FOLFOX. В схеме FOLFOX применялись три препарата оксалиплатина: элоксатин (Sanofi-Aventis, Франция); платикад (Биокад, Россия) и экзорум (ЛЭНС-Фарм, Россия). Эффективная терапия элоксатином сопровождалась НЛР в 9,8% случаев. Эффективная терапия платикадом сопровождалась НЛР в 15,9% случаев. Эффективная терапия экзорумом сопровождалась НЛР в 18,5% случаев.

Наиболее предпочтительным оказался элоксатин. Он является наиболее эффективным – в 87% случаев и наиболее безопасным – НЛР выявлялись в 9,8% случаев, но при этом и наиболее затратным. С целью выявления, какой из препаратов оксалиплатина является наиболее предпочтительным, с экономической точки зрения, проводили расчет коэффициента ICER. Коэффициенты ICER составили 8801 для экзорума и 18162 для платикада и не превышали порог готовности общества платить.

Применительно к данной работе, выполненной в условиях реальной клинической практики, ввиду ретроспективного характера исследуемого материала и отсутствия результатов дальнейшего наблюдения за пациентами, оказалось невозможным выполнить Марковское моделирование и установить частоту переходов между циклами Маркова.

Ввиду приоритетности оценки клинико-экономической эффективности лекарственной терапии и разрозненности данных в историях болезни, использование лучевой терапии в материалы исследования не включалось.

Выводы

1. Средняя стоимость ИБ с учетом только прямых медицинских затрат составила 141546 руб.; с учетом прямых медицинских и

Торговое название оксалиплатина	ПЗ (руб.) (за год, 24 цикла)	Общие затраты (руб.)	Эффективность	E1-E2	ICER (год)
Элоксатин	440100	571363	87%	11,5%	8801
Экзорум	342713	470150	75,5%		
Элоксатин	440100	571363	87%	3,4%	18162
Платикад	380263	509613	83,6%		

Таблица 1. Расчет ICER для сравниваемых препаратов.

прямых немедицинских затрат – 216146 руб.; с учетом прямых медицинских, прямых немедицинских и косвенных затрат – 252294 руб.

2. Применялись три торговых наименования препарата оксалиплатин: элоксатин – 42,2%; платикад – 31,6%; экзорум – 26,2%.

3. Наиболее эффективной оказалась терапия элоксатином, ответ опухоли на лечение отмечен в 87% случаев. Терапия платикадом была эффективна в 83,6%, экзорумом – в 75,6 % случаев.

4. Наиболее безопасной является терапия элоксатином, НЛР наблюдались в 9,8% случаев. При терапии платикадом – в 15,9%, при терапии экзорумом – в 18,5%.

5. Коэффициенты ICER для элоксатина составили 8801 и 18162 (в сравнении с экзорумом и платикадом соответственно) и не превышали порог готовности общества платить. В связи с этим клинико-экономически эффективной является терапия элоксатином.

Литература:

1. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. М. 2000; 579 с.
2. Ганьшина И.П., Барсуков Ю.А. Химиотерапия колоректального рака: лучшие режимы. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2006; 17 (3): 5-11.
3. Данные закупки Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Городской клинический онкологический диспансер». 2010.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в 2012 году (заболеваемость и смертность). М. 2013.
5. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Приказ №163 от 27.05.2011. Отраслевой стандарт клинико-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001-2002.
6. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах

СНГ. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2011; 4 (1): 7-12.

7. Gold M., Siegel J.E., Russell L.B., Weinstein M.C. Cost-effectiveness in Health and Medicine. New York. 1996. 425 с.

8. <http://www.gks.ru>

9. Walley T., Haycox A., Boland A. Pharmacoeconomics – Elsevier Health Sciences. 2004. 216 с.

References:

1. Belousov Yu.B. Planning and conduct of clinical trials of medicinal products [*Planirovanie i provedenie klinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv*]. Moscow. 2000; 579 s.
2. Gan'shina I.P., Barsukov Yu.A. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*. 2006; 17 (3): 5-11.
3. Data on the purchase of the St. Petersburg government health care «City Clinical Oncology Dispensary» [*Dannye zakupki Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo uchrezhdeniya zdravookhraneniya «Gorodskoi klinicheskii onkologicheskii dispanser»*]. 2010.
4. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Malignancies in 2012 (morbidity and mortality) [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya v 2012 godu (zabolevaemost' i smertnost')*]. Moscow. 2013.
5. The Ministry of Health of the Russian Federation. №163 order dated 27.05.2011. Industry standard clinical and economic research. General provisions 91500.14.0001-2002. [*Ministerstvo Zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Prikaz №163 ot 27.05.2011. Otrasleyvoi standart kliniko-ekonomicheskogo issledovaniya. Obshchie polozheniya 91500.14.0001-2002*].
6. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Nguen T. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2011; 4 (1): 7-12.
7. Gold M., Siegel J.E., Russell L.B., Weinstein M.C. Cost-effectiveness in Health and Medicine. New York. 1996. 425 s.
8. <http://www.gks.ru>
9. Walley T., Haycox A., Boland A. *Pharmacoeconomics – Elsevier Health Sciences*. 2004. 216 s.

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF THE USE OF OXALIPLATIN CHEMOTHERAPY FOR COLORECTAL CANCER.REAL (ACTUAL) CLINICAL PRACTICE DATA

Pavlysh A.V.¹, Kolbin A.S.^{1,2}, Kasimova A.R.¹

¹ The first St. Petersburg State Medical University named after Academician Pavlov

² Saint Petersburg State University

Abstract: to assess the effectiveness of medicines the retrospective observational study of 1343 case of hospitalization (case reports) of 214 colorectal cancer patients treated with oxaliplatin at the St. Petersburg State Health Care Institution «City Clinical Oncology Dispensary» in 2008-2010 was done. Pharmacoeconomic analysis of application of oxaliplatin in colorectal cancer was performed. Cost-effectiveness analysis was used. Calculation of direct medical costs, direct non-medical costs and indirect costs was performed. Three trade names of oxaliplatin was used: eloxatin – 42.2%; platikad – 31.6%; eksorum – 26.2%. Middle cover price of case report was 252,294 rubles. In average oxaliplatin therapy was effective in 83.1%. ICER for eloxatin was 8,801 and 18,162 compared to eksorum and platikad respectively. As a result it was shown that the treatment with eloxatin was clinical and cost-effective.

Key words: colorectal cancer, pharmacoeconomic, «real world» data.