



**Инновационные идеи для развития бизнеса,
основанные на клинико-экономической
ценности для системы здравоохранения**

Маркет Аксес Солюшенс – это комплекс услуг по продвижению лекарственных средств, медицинского оборудования и медицинских технологий



Миссия:

Выявляя и продвигая новые медицинские технологии, повышать качество оказания медицинской помощи и эффективность системы здравоохранения

Фокус:

- Формирование уникального восприятия ценности продукта
- Позиционирование продукта на рынке
- Определение целевых областей применения
- Эффективное взаимодействие PR

Наши услуги:

- Анализ рынка и системы здравоохранения
- Маркетинговые исследования
- Разработка стратегии
- Регуляторные задачи
- Клинические исследования
- Оценка медицинских технологий
- Определение ценовой политики и целевого финансирования
- Построение эффективных бизнес-процессов для фармацевтических компаний



Мы всегда рады сотрудничеству:

+7 (495) 664-32-70

info@marketaccess.ru

www.Market-Access-Solutions.ru

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Белоусов Ю.Б.**

**Зам. главного редактора
Леонова М.В.**

Редакционная коллегия

Аверков О.В.	Кошкин В.М.
Акопян А.С.	Лазебник Л.Б.
Арутюнов Г.П.	Лобов М.А.
Барт Б.Я.	Майорова О.А.
Батищева Г.А.	Малаев М.Г.
Батурин В.А.	Маликов А.Я.
Бондарева И.Б.	Морозова Т.Е.
Быков А.В.	Мохов О.И.
Вёрткин А.Л.	Мухин К.Ю.
Власов П.Н.	Незванов Н.Г.
Вольская Е.А.	Никанорова М.Ю.
Гельфанд Б.Р.	Никитин И.Г.
Грацианский Н.А.	Огородова Л.М.
Гуревич К.Г.	Омельяновский В.В.
Гучев И.А.	Прохорович Е.А.
Егоров Е.А.	Самсыгина Г.А.
Ермаков А.Ю.	Семернин Е.Н.
Звартау Э.Э.	Сидоренко С.В.
Зырянов С.К.	Соколов А.В.
Игнатов Ю.Д.	Трофимов В.И.
Карпов О.И.	Хохлов А.Л.
Колбин А.С.	Шляхто Е.В.
Кобалава Ж.Д.	Щербаков П.Л.
Котовская Ю.В.	Явелов И.С.

Издательская группа:

Научный редактор: Белоусов Д.Ю.
Дизайн, верстка: Design2pro.ru
Подписано в печать: 20.04.2013 г.
Отпечатано: Издательское бюро «Филигрань»
Тираж: 3700 экз.

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ
по печати 28.05.2001 г.
Свидетельство о регистрации средства
массовой информации ПИ №779142.

Авторские материалы не обязательно
отражают точку зрения редакции.
Редакция не несет ответственности
за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах.

e-mail: clininvest@mail.ru
www.izdat-oki.ru; www.clininvest.ru
Тел.: +7 (910) 449-22-73

На обложке журнала использована репродукция картины Кацусика Хокусай

Сайты
Pharmacokinetics.ru
ClinVest.ru
Clinical-Pharmacy.ru

Журналы
Фармакокинетика и Фармакодинамика
Качественная клиническая практика
Клиническая фармация

WEB-порталы
HealthEconomics.ru
Market-Access-Solutions.ru
Izdat-Oki.ru

Центр фармакоэкономических исследований
Market Access Solutions
Издательство ОКИ

СОДЕРЖАНИЕ

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Кабазитаксел во второй линии химиотерапии рака
предстательной железы — клинико-экономическая оценка
(Колбин А. С., Курылев А. А., Прасолов А. В., Павлыш А. В.) 2

Клинико-экономический анализ Тимоглобулина
для профилактики и лечения острой реакции отторжения
трансплантата при пересадке почки
(Колбин А.С., Курылёв А.А., Прасолов А.В.) 15

Фармакоэкономический анализ применения
противопаркинсонических препаратов в режиме монотерапии
на ранних стадиях болезни Паркинсона
(Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Ефремова Е.А.) 27

Анализ минимизации затрат терапии в схемах первой линии
терапии ВИЧ-инфекции рилпивирином и ралтегравиром
(Белоусов Ю.Б., Афанасьева Е.В., Белоусов Д.Ю., Ефремова Е.А.) 44

Фармакоэкономические аспекты поддерживающей терапии
бронхиальной астмы ингаляционными кортикостероидами
(Рудакова А.В.) 47

Сравнительная фармакоэкономическая оценка Зинфоро™,
Эдицина™ и Зивокса™ в терапии осложнённых инфекций кожи
и мягких тканей
(Куликов А.Ю., Комаров И.А.) 50

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Аудит закупок лекарственных средств
для Московской области: 2008—2012 гг.
(Малаев М.Г.) 58

ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Исследования сравнительной эффективности
(Колбин А.С., Павлыш А.В., Курылев А.А., Белоусов Д.Ю.) 70

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пути минимизации систематических отклонений
от протокола клинического исследования
(Тесленко И.А., Белоцерковский М.В., Косов М.Н.) 78

Кабазитаксел во второй линии химиотерапии рака предстательной железы — клинико-экономическая оценка

Колбин А. С.¹, Курылев А. А.¹, Прасолов А. В.¹, Павлыш А. В.²

¹ — Санкт-Петербургский государственный университет

² — Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова

Рак предстательной железы (РПЖ) представляет существенную медицинскую проблему вследствие поздней диагностики и, как следствие, затруднения радикального лечения. В Российской Федерации по статистическим данным в 2010 г. было зарегистрировано 26,3 тыс. больных, в то время как 15 лет назад их было 7,8 тыс. человек [1]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России РПЖ в 2004 г. составлял 6,9%, а в 2009 году — уже 10,7% [2]. В 2000 г. состояло на учёте у онкологов 37 442 больных РПЖ, а в 2010 году — 107 942 пациента, что даёт прирост в 155% [3]. Возможно, такой рост объясняется улучшением диагностики этого заболевания, внедрением в лабораторно-диагностическую практику доступного анализа на простат-специфический антиген (ПСА) и ультразвуковых методов исследования. Вместе с тем, не может не беспокоить, что постановка диагноза всё ещё осуществляется поздно, как правило, на III–IV стадиях. Эксперты отмечают, что в настоящее время в нашей стране ещё не произошло ожидаемого перелома в состоянии оказания медицинской помощи больным РПЖ. Кумулятивный риск умереть от РПЖ составляет не менее 1,23, причём с возрастом показатели смертности неуклонно возрастают. Исследователи предполагают, что сегодня (в 2012 г.) в России наблюдается более 50 тыс. мужчин с распространённым и/или метастатическим РПЖ, лечение которых требует определённых медицинских ресурсов и экономических затрат [4]. Последнее обстоятельство тем более важно, что расходы несёт государство. По приблизительным оценкам (моделирование) на лечение требуется не менее 33 тыс. руб./пациент/год, причём основная часть расходов приходится на прямые медицинские затраты (73,13%) [5].

Если исходить из опубликованных данных о том, что $\frac{2}{3}$ всех финансовых затрат на медицинские технологии приходится на лекарственное обеспечение, то вопрос о покрытии расходов на лекарственные средства (ЛС) становится ключевым в условиях оптимизации расходов на лечение, возмещаемых государством [6]. Экономические данные постоянно требуют уточнения, тем более, что приведённая выше цифра расходов на одного больного основана на данных среднего финансирования льготного лекарственного обеспечения и экстраполяции на всю популяцию больных в России. Тем не менее, авторы признают, что вопрос о достаточности этих средств для обеспечения потребности в оказании качественной медицинской помощи требует дальнейшего обсуждения и изучения.

Особенно важно понимание обоснованности дополнительных затрат на инновационные химиотерапевтические ЛС для лечения метастатического РПЖ в случае рефрактерности к назначенной фармакотерапии первой линии, предусматривающую лечение антиандрогенами. Вовремя и правильно назначенная терапия в сочетании с лучевыми методами лечения позволяет продлить жизнь пациентам более чем в половине случаев [7, 8]. Видимо, поэтому рынок этих ЛС растёт год от года — увеличение объёма их реализации достигало 14,4% в 2009 г. [9]. Вместе с тем, у значительной части больных уже первые циклы подобной фармакотерапии не оказывают необходимого воздействия, в таких случаях ставится диагноз гормонорезистентного метастатического РПЖ (ГРМРПЖ), а средняя общая выживаемость при таком состоянии существенно снижается. Так, в случае эффективного антиандрогенного действия ЛС, зависящего от многих факторов, в том числе и от состояния рецепторов [10], общая выживаемость может

достигать 25,7 мес. [11]. С горечью следует признать, что в случае ГРМРПЖ наблюдается сокращение этих сроков в 2,5 и более раз [12].

В первую линию лечения ГРМРПЖ входит доцетаксел, существенно увеличивающий общую выживаемость [13, 14]. Однако, и после этой химиотерапии возможно прогрессирование заболевания. В клинических рекомендациях до настоящего времени нет определённости в отношении единственной медицинской технологии, которую следовало бы применить в этом случае. Так согласно рекомендации European Association of Urology (EAU) во второй линии химиотерапии препаратами выбора являются кабазитаксел и абиратерона ацетат [15]. До появления инноваций — кабазитаксела и абиратерона — большинство специалистов в мире использовали митоксантрон [16, 17].

Кабазитаксел (Джевтана, Авентис Фарма [группа Санофи], Великобритания) — полусинтетическое ЛС группы таксанов, дериват доцетаксела с дополнительной метиловой группой, обеспечивающей два преимущества по сравнению с доцетакселом. Первое: дополнительная метиловая группа уменьшает афинность Р-гликопротеина — мембранного белка-переносчика, который участвует в работе помпы, выкачивающей доцетаксел из опухолевой клетки. Вслед за этим выход таксана из клетки уменьшается, а его основная активность — разрушение микротрубочек опухоли — повышается [18]. Второе преимущество: кабазитаксел лучше проникает через гематоэнцефалический барьер и потенциально может действовать на метастазы в головном мозге [19]. Кабазитаксел *in vitro* проявляет активность не только в отношении доцетаксел-чувствительных, но и в отношении доцетаксел- и паклитаксел-резистентных опухолевых клеток [20]. К числу наиболее частых нежелательных побочных реакций (НПР) следует отнести нейтропению, фебрильную нейтропению, диарею и астению.

Абиратерона ацетат (Зитига, Янссен-Силаг С.п.А., Италия) действует иначе — он селективно и необратимо ингибирует малые молекулы цитохрома Р семейства 17А1, принимающего участие в синтезе тестостерона в Лейдинговых клетках и клетках коры надпочечников [21]. В результате действия абиратерона уменьшается масса предстательной железы, тестикул и канальцев. Противоопухолевый эффект достигается при приёме препарата внутрь. Среди НПР наиболее выраженными считают минералокортикоидные — значимое повышение АД, гипокалиемия и отёки конечностей [22].

Несмотря на абсолютное различие в механизмах действия, кабазитаксел и абиратерон применяют при ГРМРПЖ после доцетаксела. Исследований, в которых было бы проведено прямое клиническое сравнение этих ЛС на репрезентативных группах больных, пока нет. Есть отдельные сообщения, касающиеся вто-

ричных точек, как то уровня ПСА. Так, на небольшой группе больных уровень ПСА у больных, у которых без эффекта применялся доцетаксел, при назначении им абиратерона не менялся [23]. Однако собственно клинических данных при этом не предоставлено, поэтому судить об исходах выявленных лабораторных феноменов не представляется возможным.

Понятно, что любая инновационная технология в медицине должна быть подвергнута фармакоэкономической экспертизе для решения вопроса о возмещении со стороны государства, что достаточно давно практикуется за рубежом [24]. Однако механически переносить результаты западных экономических исследований в Российскую Федерацию не представляется возможным вследствие разницы в ценах на лекарственные препараты, медицинское обслуживание и пр.

Цель исследования

Клинико-экономическая оценка применения кабазитаксела и абиратерона при гормонорезистентном метастатическом раке предстательной железы, в случае неэффективности использования доцетаксела в первой линии химиотерапии в условиях Российской Федерации.

Задачи исследования

В задачи исследования входило:

- определение цели исследования;
- разработка методологии анализа;
- определение критериев эффективности и исходов химиотерапии, а также затрат (издержек) на её осуществление;
- анализ основного и альтернативного сценариев;
- анализ чувствительности;
- формирование выводов согласно основным принципам фармакоэкономики и особенностям клинико-экономического анализа в онкологии [25, 26].

Методология исследования

Фармакоэкономическая экспертиза включала в себя анализ минимизации затрат (СМА — cost minimization analysis) и анализ эффективности затрат (СЕА — cost effectiveness analysis).

Прямые затраты (DC – Direct Costs) складывались из:

- стоимости фармакотерапии ГРМРПЖ — затраты на ЛС второй линии химиотерапии, на премедикацию, затраты на ЛС третьей линии терапии (при прогрессировании заболевания);
- стоимости фармакотерапии для коррекции НПР при применении кабазитаксела и абиратерона;

- стоимости фармакотерапии профилактики развития НПР;
- стоимости лабораторных и инструментальных методов исследований, а также госпитализаций и амбулаторного лечения.

Ввиду того, что больные при ГРМРПЖ получают практически одинаковую паллиативную помощь, прямые затраты на её осуществление не подсчитывались, поскольку результат не влияет на комплексную сравнительную оценку экономичности рассматриваемых медицинских технологий.

Затраты на кабазитаксел и абиратерона ацетат основаны на предложении в аптеках г. Москвы по состоянию на декабрь 2012 [27] (оба препарата в настоящее время не входят в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов — ЖНВЛП). На препараты, входящие в Перечень ЖНВЛП, взяты цены на основании Государственного реестра цен с добавлением максимальной оптовой наценки (по г. Москве) и НДС [28].

Моделирование процессов и исходов лечения или профилактики любых заболеваний сопряжено с рядом трудностей в интерпретации данных о позитивных и негативных эффектах ЛС. Чаще всего применяется понятие т.н. действенности (efficacy), т.е. эффективности ЛС, полученной в результате рандомизированных клинических исследований (РКИ) [29]. В тоже время в онкологии есть существенные особенности, связанные как с прогрессированием заболевания, так и с многообразием подходов к лечению [30]. Так, остаются дискуссионными подходы при моделировании эффектов при химиотерапии пациентов с последними стадиями онкологического заболевания, после 2–4 курсов предшествующей терапии [26, 31].

Альтернативой использованию результатов РКИ в клинико-экономическом анализе в онкологии могут являться данные обсервационных исследований реальной клинической практики [32]. В данном случае речь идёт об эффективности (effectiveness), что всё больше интересует организаторов здравоохранения — держателей бюджетов [33]. Примером такой информации о химиотерапевтическом лечении могут служить программы CUP/EAP (Compassionate use program/Extended access program) [34]. Этот метод не лишён недостатков, основными из которых считаются малочисленность исследований, их открытый и моноцентричный характер, часто-отсутствие рандомизации. Вместе с тем, при тождественности результатов действенности и безопасности ЛС в РКИ и исследований этих же ЛС в реальной практике, данные последних могут применяться в фармакоэкономической оценке стратегий лечения и принятия решения о выборе наиболее экономичной технологии [35].

С учётом вышеприведённых положений нами были проанализированы опубликованные результаты исследований кабазитаксела и абиратерона

во второй линии химиотерапии ГРМРПЖ после первой линии с доцетакселом. В анализ было включено максимальное количество клинических исследований и сообщений, по результатам которых имелась возможность сделать выводы об эффективности и безопасности сравниваемых режимов терапии. Таким образом, были включены как РКИ, так и обсервационные клинические исследования (табл. 1). Анализ обсервационных исследований показал, что по показателю эффективности — общей выживаемости (ОВ) — стратегии химиотерапии с кабазитакселом и абиратероном статистически значимо не различались. Однако по результатам РКИ терапия абиратероном по эффективности отличается от кабазитаксела. При оценке беспрогрессивной выживаемости (БПВ) был сделан вывод о том, что в исследовании одних и тех же авторов по кабазитакселу [36] и абиратерону [37] использовали разные критерии БПВ. В исследовании кабазитаксела [36] БПВ оценивали как общую конечную точку, объединяющую радиологические критерии прогрессирования с динамикой ПСА и купированию болевого синдрома. В исследовании абиратерона [37] в качестве критериев БПВ использовали только радиологические признаки. По строгим радиологическим критериям БПВ абиратерона и кабазитаксела общепринятый в онкологии показатель RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) составил 5,6 и 8,8 месяцев соответственно.

Принимая во внимание тот факт, что эффективность кабазитаксела и абиратерона в обсервационных исследованиях и РКИ может различаться, для анализа были построены две модели — для тех данных, которые свидетельствуют о равной эффективности этих ЛС, полученной в реальной практике, и для разной эффективности, полученной в РКИ. Сформированные модели в дальнейшем легли в основу фармакоэкономической оценки. В случае если эффективность была равная, применялся анализ минимизации затрат (CMA — Cost Minimization Analysis), в случае значимых различий в действенности — анализ эффективности затрат (CEA — Cost-Effective Analysis).

Модель 1

За эффективность принято количество лет ОВ — данные из исследований реальной практики. При этом было установлено, что эффективность стратегий химиотерапии кабазитаксела и абиратерона была практически равной. Фармакоэкономическая модель анализа решений была построена таким образом, что в каждой из ветвей модели были проанализированы затраты и эффективность в группе из 100 пациентов (базовые характеристики сравниваемых групп приведены в табл. 1). Затем для каждой из групп были рассчитаны прямые затраты на одного пациента.

Таблица 1

Исследования, включённые в анализ

Исследование (ссылка)	Рандомизированные клинические исследования		Обсервационные исследования							
	TROPIC [36]	COU-AA-301 [37]	Кабазитаксел CUP/EAP [38]	Hesk M.M. и соавт. [39]		Nicacio L. и соавт. [40]	Кабазитаксел, Houede N. и соавт. [41]	Абиратерон, Vi-anchini D. и соавт. [42]	Абиратерон, Procopio G. и соавт. [43]	
				Кабазитаксел	Абиратерон					
Количество пациентов	378	797	919	15	39	692	184	39	46	
Возраст (медиана)	68	69	68	69	68	69	67	70	71	
Риск по шкале ECOG	0–1	93%	90%	90%	–	–	–	85%	–	
	2	7%	10%	10%	–	–	–	15%	–	
Локализация метастазов	Кости	87%	89%	92%	100%	97%	–	88%	97%	81
	Лимфоузлы		45%	58%	86%	72%	–		38%	–
	Легкие	25%		11%	20%	25%	–	21%	26%	33
	Печень		11%	10%	13%	8%	–			15
Качественное и количественное описание нежелательных побочных лекарственных реакций	+	+	+	+	+	+	+	+	+	

Модель включала в себя:

- кабазитаксел внутривенно в дозе 25 мг/м² в первый день каждого 3-х недельного цикла, среднее количество циклов химиотерапии — 6;
- абиратерона ацетат внутрь в дозе 1000 мг/сут, среднее количество циклов химиотерапии — 8.

Химиотерапия в модели «продолжалась» сколько угодно долго до момента наступления прогрессирования заболевания. Использовали метод «дерева принятия решений», временной горизонт моделирования — 5 лет (схематическое представление моделей — рис. 1).

Модель 2

За эффективность принято количество месяцев БПВ — данные из РКИ. При этом было установлено, что эффективность стратегии химиотерапии кабазитакселом выше, чем абиратероном — 8,8 мес. и 5,6 мес. соответственно [36, 37]. Фармакоэкономическая модель анализа решений была построена таким же образом, как Модель 1. Источники данных о затратах для моделей не различались. Отличие моделей связано только с различием в эффективности сравниваемых стратегий. Стоимость лечения основного заболевания (ГРМРПЖ) включала в себя затраты на ЛС второй линии терапии (табл. 2).

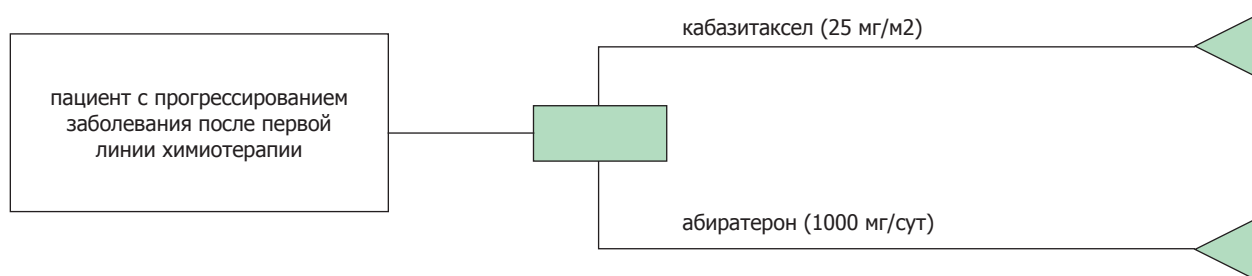


Рис. 1. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки кабазитаксела и абиратерона во второй линии химиотерапии ГРМРПЖ

В прямых затратах на химиотерапию кабазитакселом включили расходы на премедикацию, стандартная схема которой состояла из H₁- и H₂-гистаминоблокаторов, глюкокортикоидов и противорвотных средств, которые вводят непосредственно перед каждым применением кабазитаксела. Пример таких ЛС с расчётом стоимости премедикации представлен в табл. 3. Таким образом, прямые затраты на химиотерапию кабазитакселом состояли из стоимости всех его циклов и стоимости всех курсов премедикации (643,28 руб. × 6 = 3 889,7 руб.), или 1 474 722,39 руб., что на 14,9% меньше прямых затрат на химиотерапию абиратероном.

Для более точного анализа прямых затрат на сравниваемые схемы химиотерапии необходимо было рассчитать затраты на медикаментозную коррекцию НПР, а также госпитализации и амбулаторные посещения. Частоту развития НПР оценивали по результатам включённых в модель исследований с присвоением каждому исследованию весовых ко-

эффициентов в соответствии с долей (количеством) включённых в него пациентов. Частота развития гематологических НПР при применении кабазитаксела, полученная в обсервационных исследованиях и в РКИ, была различной. Это связано с особенностью алгоритма ведения пациента в повседневной клинической практике, а также с возможностью профилактики гематологических НПР кабазитаксела [38]. В противовес этому, использование профилактики гематологических НПР в строгом протоколе исследования TROPIC [37] не было разрешено. Поэтому для фармакоэкономической оценки стратегии лечения кабазитакселом в структуре суммарных прямых затрат должны были присутствовать затраты на профилактику гематологических НПР. Из литературных источников не удалось добыть сведений о профилактике НПР (только сведения о коррекции НПР) при применении абиратерона. Поэтому затраты на профилактику НПР при применении абиратерона были приняты равными нулю.

Таблица 2

Стоимость основных препаратов для второй линии ГРМРПЖ

Лекарства (МНН) *	Препараты, форма выпуска	Стоимость упаковки, руб.	Доза	Длительность цикла, дней	Среднее кол-во циклов	Стоимость всех циклов, руб.
Кабазитаксел	Джевтана, флакон 60 мг/мл	245 000 [27]	25 мг/м ² ** один раз в 3 недели + преднизолон 10 мг/сут	21	6	1 470 832,71
Абиратерона ацетат	Зитига, таб. 250 мг № 120	232 000 [27]	1000 мг/сут + преднизолон 10 мг/сут	28	8	1 732 603,43
Преднизолон	Преднизолон (Гедеон Рихтер), таб. 5 мг № 100	75,17 [28]	—	—	—	—

Примечания. * — международные непатентованное название; ** — усреднённое значение площади поверхности тела — 1,9 м².

Таблица 3

Стоимость премедикации для химиотерапии кабазитакселом

Лекарственные средства (МНН) *	Торговое наименование	Форма выпуска, стоимость [28]	Доза	Стоимость дозы (руб.)
Дифенгидрамин	Димедрол (ОАО «Дальхимфарм»)	амп. 10мг/мл 1 мл № 10 17,15 руб.	10 мг	1,72
Фамотидин	Квамател (Гедеон Рихтер)	фл 20 мг № 5 388,07 руб.	20 мг	77,61
Дексаметазон	Дексаметазон (КРКА)	амп. 4 мг № 25 273,64 руб.	8 мг	21,89
Ондансетрон	Зофран (ГлаксоСмитКляйн)	амп. 2 мг/мл 4 мл № 5 2 710,29 руб.	8 мг	542,06
ИТОГО (премедикация на 1 цикл)				643,28

Примечание. * — международные непатентованное название.

Обобщённые данные по частоте развития НПР, а также средства их коррекции и стоимость приведены в табл. 3–4.

Поскольку для профилактики и лечения нейтропении применяли одно и тот же ЛС (филграстим) в одинаковых дозах, было принято, что стоимость обоих вышеназванных мероприятий одинакова и составляла 81436,23 руб.

Стоимость лечения НПР, за исключением сердечно-сосудистых событий, рассчитывали как сумму затрат на лекарственные средства с учётом курсовой дозы и частоты назначения (табл. 4) и стоимость госпитализации в онкологическое учреждение или амбулаторных визитов к врачу-онкологу в зависимости от выраженности НПР.

При расчёте стоимости коррекции НПР в группах сравнения исходили из того, что в случае развития реакции лёгкой и средней степени (<3) необходимо в среднем 2 амбулаторных посещения врача-онко-

лога [44]. Все НПР тяжёлой степени (≥3) приводили к госпитализации пациента.

В стоимость лечения одного случая НПР из категории сердечно-сосудистых событий входила стоимость госпитализации, длительность которой рассчитывали как медиану на основании оплачиваемых средних длительностей госпитализации при состояниях, сопровождающихся нарушениями в работе сердца (табл. 5).

Медиана госпитализации при возникновении сердечно-сосудистых событий составляла 20 дней. С учётом стоимости койко-дня (1 380,6 руб.) и вызова скорой медицинской помощи (1 710,1 руб.) [46], стоимость купирования одного подобного состояния составляла — 29 322,1 руб. (1 380,6 руб. x 20 дней + 1 710,1 руб.).

Частота и стоимость лабораторных и инструментальных методов исследования приведены в табл. 6.

Таблица 3

Частота нежелательных побочных реакций кабазитаксела и абиратерона

Нежелательная побочная реакция, %	Абиратерон [37, 39, 42, 43]		Кабазитаксел [36, 38–41]	
	Степень выраженности			
	Всего	≥3	Всего	≥3
<i>Гематологические</i>				
Нейтропения	1	0	20	17
Фебрильная нейтропения	0	0	6	5
Анемия	23	6	23	5
<i>Негематологические</i>				
Диарея	18	1	37	3
Усталость и астения	47	10	41	6
Боль в спине, конечностях, костях, суставах	82	14	15	2
Тошнота и рвота	50	4	39	2
Констипация	26	1	15	0
Задержка жидкости и отеки	31	2	0	0
Гипокалиемия	17	3	0	0
Сердечно-сосудистые события*	13	3	0	0

Примечание. * — ишемическая болезнь сердца (ИБС), острый инфаркт миокарда (ОИМ), наджелудочковая тахикардия, сердечная недостаточность.

Таблица 4

Лекарственные средства, их стоимость и затраты для лечения нежелательных побочных реакций кабазитаксела и абиратерона

Нежелательная побочная реакция	Торговое название	Частота назначения	Курсовая доза (мг)	Форма выпуска	Цена упаковки, руб. [28]	Стоимость ЛС для коррекции одного случая НПР, руб.*
<i>Гематологические</i>						
Нейтропения	Филграстим	1	490 млн. ЕД.	30 млн. ЕД., 0,5 мл	4958,36	81436,23
	Декстроза 5%	1	2800 мл	р-р 10% 200 мл	32,12	
Фебрильная нейтропения	Меропенем	0,3	10500	фл. 500 мг № 1	943,8	13317,10
	Имипенем + циластатин	0,1	10000	фл. 500 мг № 1	726,31	
	Цефепим	0,4	20000	фл. 1000 мг № 1	505,49	
	Цефтриаксон	0,4	10000	фл. 1000 мг № 1	284,5	
	Амоксициллин + Клавулановая кислота	0,1	16800	фл. 1000 мг + 200 мг № 1	114,54	
	Цефтазидим	0,1	14000	фл. 1000 мг № 1	146,01	
	Офлоксацин	0,5	2800	таб. п/о 200 мг № 10	34,64	
	Цефоперазон	0,1	14000	фл. 1000 мг № 1	214,56	
Анемия	Метронидазол	1	8000	таб. 250 мг № 20	9,03	28702,20
	Эпоэтин альфа	1	126000 МЕ	амп. 2000 МЕ № 10	4311,46	
	Эритроцитарная масса	0,5	4 дозы	1 доза	2310	
<i>Негематологические</i>						
Диарея	Лоперамид	1	14	таб. 2 мг № 10	228,29	79,90
Боль в спине, конечностях, костях, суставах и др.	Кетопрофен	0,3	4000	капс. 150 мг № 30	229,04	287,75
	Диклофенак	0,2	1500	таб. 25 мг № 30	214,43	
	Метамизол натрия	0,8	20000	таб. 500 мг № 10	40,38**	
	Индометацин	0,3	1500	таб. 25 мг № 30	19,47**	
Тошнота/рвота	Ондансетрон	0,7	360	амп. 4 мг № 5	177,78	26857,98
	Гранисетрон	0,7	90	амп. 3 мг № 5	5076,96**	
	Трописетрон	0,3	60	капс. 5 мг № 5	4576**	
Констипация	Сенадексин	1	7 таб.	таб. № 500	508,01	7,11
Задержка жидкости, отеки	Фуросемид	1	160 мг	амп. 10 мг/мл, 2 мл № 10	79,01	63,21
Гипокалиемия	Калия хлорид	1	20,0	амп. 40 мг/мл 10 мл № 10	81,97	599,45
	Натрия хлорид	1	1 л.	р-р 0.9% 200 мл	37,92	

Примечание. * — указана с учётом частоты назначения в Стандарте оказания медицинской помощи населению;

** — лекарственные препараты, цены на которые не регулируются, приведена средневзвешенная цена предложения [27].

Таблица 5

Средние длительности госпитализации при заболеваниях системы кровообращения [45]

КСГ*	Нозологическая форма	Длительность, дни
291040	Гипертоническая болезнь с нарушением функции органов мишеней	18
291050	Вторичная артериальная гипертензия	18
291060	Стенокардия и другие формы хронической ИБС	20
291070	Другие острые и подострые формы ИБС	20
291080	Острый инфаркт миокарда неосложненный	20
291090	Острый инфаркт миокарда осложненного течения	26
291100	Повторный и рецидивирующий инфаркт миокарда	27
291110	Сердечная недостаточность застойного характера	20
291160	Нарушение проводимости сердца	20
291170	Нарушения ритма сердца пароксизмальные, редкие	16
291180	Нарушения ритма сердца пароксизмальные, частые	20
291190	Экстрасистолическая аритмия	15
291200	Нарушения ритма сердца постоянные	16
291240	Гипертоническая болезнь с сочетанным поражением и нарушением функции органов мишеней	22
291250	Гипертоническая болезнь без поражений органов мишеней	15
291260	Гипертоническая болезнь с нарушениями функции органов мишеней	17

Примечание. * КСГ — клинико-статистическая группа.

Таблица 6

Лабораторные и инструментальные методы диагностики, частота применения [44]

Код услуги	Наименование	Кол-во из расчёта длительности лечения = 110 дней	Стоимость [47]
<i>Инструментальные методы исследования</i>			
A04.14.001	Ультразвуковое исследование печени	2	300
A04.28.001	Ультразвуковое исследование почек	1	500
A04.21.001.001	Ультразвуковое исследование предстательной железы трансректальное	3	900
A04.28.002	Ультразвуковое исследование мочевого пузыря	2	300
A05.31.002	Магнитно-резонансная томография малого таза	1	3 800
A06.09.006	Компьютерная томография органов грудной полости	1	3 000
A06.21.003.001	Спиральная компьютерная томография органов малого таза у мужчин с внутривенным болюсным контрастным усилением	1	4 400
A07.03.001	Сцинтиграфия костей	1,5	3 000 [48]
<i>Лабораторные методы исследования</i>			
A08.05.003	Исследование уровня эритроцитов в крови	16	80
A08.05.004	Исследование уровня лейкоцитов в крови	16	75
A08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов в крови	16	80
A08.05.006	Соотношение лейкоцитов в крови (подсчет формулы крови)	16	110
A09.05.135	Исследование уровня простатспецифического антигена	2	350

Результаты

Модель 1 (равная эффективность кабазитаксела и абиратерона)

На рис. 2 представлены полученные результаты.

Прямые затраты на основное ЛС при применении абиратерона были выше, чем при использовании кабазитаксела, а именно 1 732 603,43 руб. и 1 470 832,71 руб., соответственно (рис. 2). Расходы на профилактику и купирование НПР были выше

в группе кабазитаксела на 69% (251 251,20 руб. против 148 663,14 руб.). Тем не менее, средневзвешенные суммарные прямые затраты на стратегию химиотерапии кабазитакселом ниже в сравнении с таковой абиратероном на 8,6% (1 853 683,91 руб./больной и 2 012 866,57 руб./больной соответственно). Поскольку разница в прямых затратах между этими стратегиями невелика, был проведён анализ чувствительности для получения вывода об экономической целесообразности применения одной или другой в клинической практике.

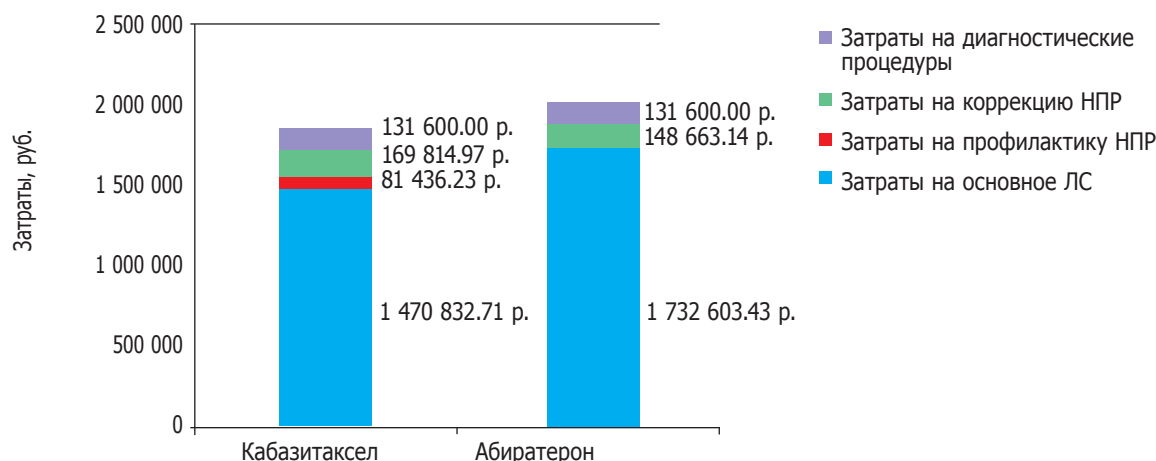


Рис. 2. Структура суммарных прямых затрат при лечении пациента с ГРМРПЖ

Модель 2 (разная эффективность кабазитаксела и абиратерона)

Поскольку стратегии кабазитаксела и абиратерона в Модели 2 были отличными по эффективности, но структура и значения прямых затрат соответствуют Модели 1, был проведён анализ эффективности затрат (рис. 3). По количеству месяцев БПВ стратегия с кабазитакселом несколько превосходит таковую с абиратероном (8,8 мес. и 5,6 мес. соответственно) [36, 37]. Показано, что химиотерапия кабазитакселом была доминирующей перед методикой применения абиратерона — CER для кабазитаксела составил 210 645,9 руб. (1 853 683,91 руб.: 8,8 мес.), CER

для абиратерона — 359 440,46 руб. (2 012 866,57 руб.: 5,6 мес.). Таким образом, стоимость одного месяца жизни без прогрессирования ГРМРПЖ для одного пациента ниже при применении кабазитаксела по сравнению с абиратероном на 148 794,56 руб. или на 41,4%.

Итоги расчётов по основному сценарию следующие:

- 1) в Модели 1 эффективности абиратерона и кабазитаксела не отличаются, при этом кабазитаксел демонстрирует меньшие суммарные прямые затраты, разница — 8,9%;
- 2) в Модели 2 эффективности абиратерона и кабазитаксела различны, доминирует стратегия кабазитаксела.

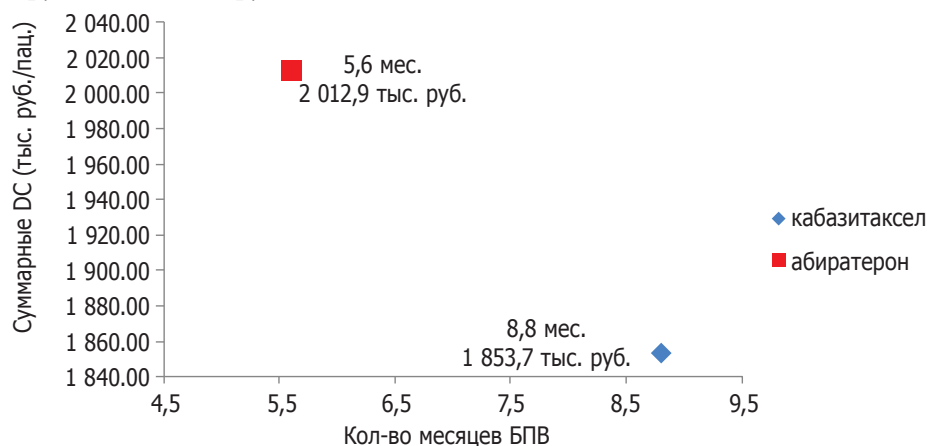


Рис. 3. Соотношение эффективности и затрат на химиотерапию кабазитакселом или абиратероном в Модели 2

С целью проверки устойчивости результатов Модели 1 к изменениям входных значений было проведено многократное одностороннее исследование чувствительности полученных результатов к изменению такого параметра, как стоимость ЛС. При этом поочередно изменяли стоимость сравниваемых

стратегий в диапазоне -25% и +25% (табл. 7, рис. 4). Анализ чувствительности показывает, что истинное значение прямых затрат попадает в интервал -25% — +25% (диапазон значений прямых затрат от -25% до +25% в группе кабазитаксела и группе абиратерона значительно перекрываются).

Таблица 7

Анализ чувствительности для Модели 1

Прямые затраты (DC) (руб./пациент)				
Препарат	Стоимость		DC в меньшую сторону	DC в большую сторону
	-25%	+25%		
Кабазитаксел	-25%	+25%	1 329 185,76	2 317 104,89
Абиратерон	-25%	+25%	1 509 649,92	2 516 083,21

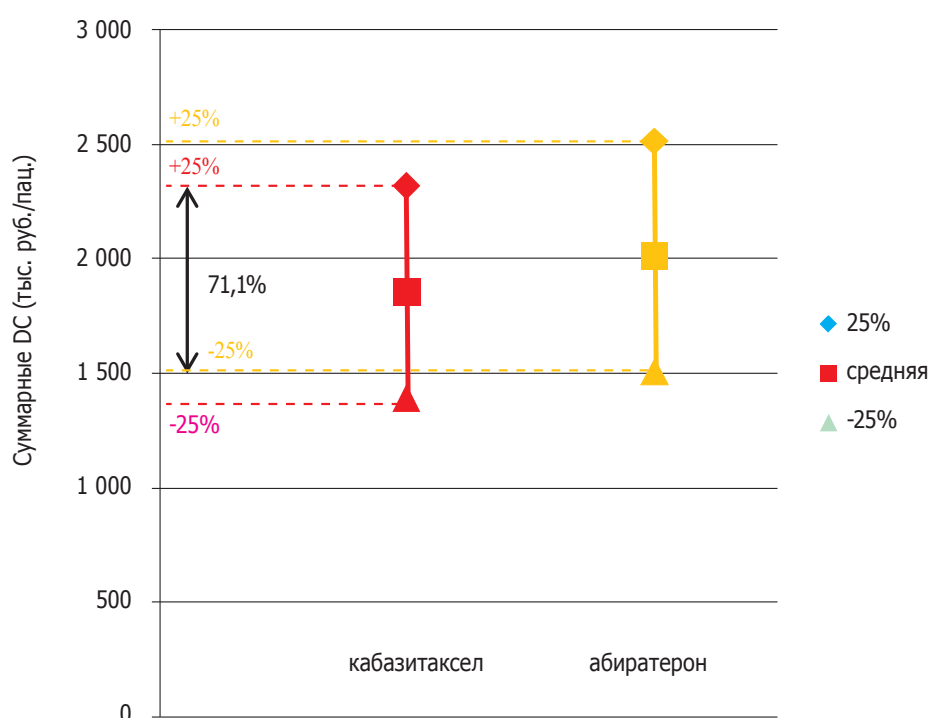


Рис. 4. Результаты анализа чувствительности для Модели 1

В условиях равной эффективности обеих стратегий и по результатам проведенного анализа чувствительности можно сделать следующий предварительный вывод:

Анализ чувствительности для Модели 2 (рис. 5) показывает перекрытие диапазонов, в которых лежали истинные значения затрат для каждой из стратегий (на 71,7%), что не позволяло установить разницу в суммарных прямых затратах при терапии кабазитакселом и абиратероном. Таким образом, стратегия химиотерапии абиратероном и кабазитакселом по суммарным затратам не различались. Однако диапазоны значений, в которых были истинные значения эффективности, перекрывались лишь на 5,8%, что позволило сделать вывод о большей эффективности кабазитаксела в сравнении с абиратероном.

Итоги анализа чувствительности

- 1) Анализ чувствительности Модели 1 не подтвердил выводы основного сценария о меньшей стоимости кабазитаксела. В Модели 1 обе стратегии были одинаково эффективными, а их суммарные прямые затраты также не отличались.
- 2) Анализ чувствительности Модели 2 не подтвердил выводы основного сценария о меньшей стоимости кабазитаксела. В Модели 2 при равных суммарных прямых затратах большей эффективностью обладала стратегия химиотерапии кабазитакселом.

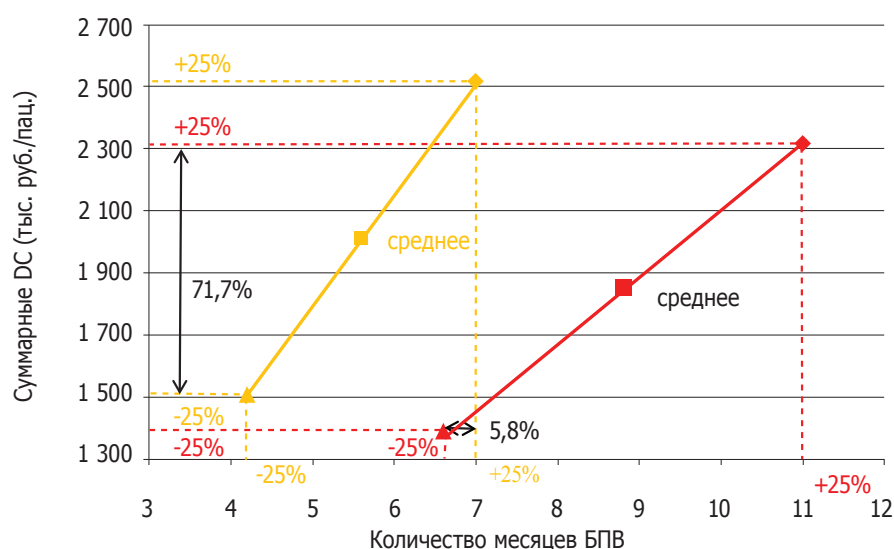


Рис. 5. Результаты анализа чувствительности для Модели 2

Основные выводы

1. Кабазитаксел и абиратерон, применяемые во второй линии химиотерапии МГРПРЖ, увеличивают ОВ и БПВ.
2. Данные о сравнительной эффективности кабазитаксела и абиратерона, полученные в РКИ и наблюдательных исследованиях, различаются, что не позволяет однозначно высказаться в пользу применения той или иной стратегии.
3. Различий в клинко-экономической эффективности кабазитаксела и абиратерона по заявленному показанию не получено. Эти средства не имеют экономических преимуществ друг перед другом.
4. Решение о применении той или иной стратегии химиотерапии должно приниматься врачом на основании представлений об эффекте кабазитаксела или абиратерона, затраты же на лечение этими препаратами, в том числе и прогнозные, практически не различаются.
5. При включении препаратов в Перечень ЖНВЛП следует ожидать снижения стоимости, что повысит доступность этих препаратов для больных, страдающих МГРПЖ.

Ограничения исследования

Данные об эффективности терапии взяты из клинических исследований, в которых наряду с химиотерапией кабазитакселом и абиратероном пациенты получали наилучшее поддерживающее лечение, что отсутствует в Стандартах оказания медицинской помощи больным в нашей стране. Поддерживающая терапия в известной степени оказывает влияние на показатели общей выживаемости таких пациентов, а именно лучшее качество поддерживающей терапии позволяет пациентам с последней стадией онкологического заболевания прожить больший период времени.

В настоящем исследовании использованы данные ретроспективных и наблюдательных исследований, большинство из которых являются малочисленными. Результаты таких нескольких малочисленных исследований различаются, в том числе по причине различных тактик терапии, используемых в разных медицинских центрах.

В виду отсутствия достоверных данных о стоимости паллиативной терапии и пребывания в хосписе, эти расходы не учтены в прямых затратах.

Литература

1. Здравоохранение в России. 2011: Стат.сб./Росстат. — М., 2011. — 326 с.
2. Чиссов В.И., Русаков И.Г. Заболеваемость раком предстательной железы в Российской Федерации. // Экспериментальная и клиническая урология. 2011;2–3:6–7.
3. Анолихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А. и соавт. Анализ уронефрологической заболеваемости в РФ по данным официальной статистики. // Экспериментальная и клиническая урология. 2010;1:4–12.
4. Северин С.Е., Сивков А.В., Кеишиев Н.Г. и соавт. Роль молекулярно-генетических маркеров в скрининге рака предстательной железы: обзор литературы // Экспериментальная и клиническая урология. 2012; 3:63–67.
5. Деркач Е.В., Игнатьева В.И., Широкопад В.И. и соавт. Социально-экономическое бремя рака предстательной железы в Российской Федерации // Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012;2 (8):34–45.
6. Стародубов В.И., Каграманян И.Н., Хохлов А.Л. и соавт. Оценка медицинских технологий. Международный опыт. — М.: АИРМ. 2012. — 101с.
7. Schröder F., Crawford E.D., Axcrone K. et al. Androgen deprivation therapy: past, present and future // BJU Int. 2012; 109 (Suppl. 6):1–12.
8. Tammela T.L. Endocrine prevention and treatment of prostate cancer // Mol Cell Endocrinol. 2012;360 (1–2):59–67.
9. Уварова Ю.Ю. Рынок противоопухолевых препаратов. Практическая фармакоэкономика. Онкология. — Ред. Р.И. Ягудина. М.: Ремедиум. 2011. С.151–169.
10. Reis L.O. Old issues and new perspectives on prostate cancer hormonal therapy: the molecular substratum // Med Oncol. 2012;29 (3):1948–1955.
11. Freedland S.J. Screening, risk assessment, and the approach to therapy in patients with prostate cancer // Cancer. 2011;117 (6):1123–1135.
12. Bellmunt J., Carles J., Albanell J. Predictive modelling in hormone-refractory prostate cancer (HRPC) // Clin Transl Oncol. 2009;11 (2):82–85.
13. Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer // New Engl J Med. — 2004;351 (15):1502–1512.
14. Basch E.M., Somerfield M.R., Beer T.M. et al. American Society of Clinical Oncology endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline on nonhormonal therapy for men with metastatic hormone-refractory (castration-resistant) prostate cancer // J Clin Oncol. 2007;25 (33):5313–5318.
15. http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf (по состоянию 17 января 2013 г.).
16. Wang H., Liao L., Obi-Tabot E. et al. Patterns of second-line chemotherapy for metastatic prostate cancer in the USA // J Clin Oncol. 2012;30 (Suppl. 5), abstr.169.
17. Auzière S., Flinois A., Obi-Tabot E. et al. Survey on management of metastatic hormone-refractory prostate cancer upon progression during or following first-line chemotherapy in five European countries // J Clin Oncol. 2012;30 (Suppl. 5), abstr.232.
18. Paller C.J., Antonarakis E.S. Cabazitaxel: a novel second-line treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer // Drug Des Devel Ther. 2011;5:117–124.
19. Nightingale G., Ryu J. Cabazitaxel (Jevtana): a novel agent for metastatic castration-resistant prostate cancer // P T. 2012;37 (8):440–448.
20. Kim J.J., Keizman D., Denmeade S.R., Antonarakis E.S. The unfolding treatment landscape for men with castration-resistant prostate cancer // Clin Investig (Lond). 2011; 1 (11): 1533–1544.
21. Jeong C.W., Yoon C.Y., Jeong S.J. et al. Limited expression of cytochrome p450 17 α -hydroxylase/17,20-lyase in prostate cancer cell lines // Korean J Urol. 2011;52 (7):494–497.
22. Rehman Y., Rosenberg J.E. Abiraterone acetate: oral androgen biosynthesis inhibitor for treatment of castration-resistant prostate cancer // Drug Des Devel Ther. 2012;6:13–18.
23. Mukherji D., Pezaro C.J., Bianchini D. et al. Response to abiraterone acetate in the postchemotherapy setting in patients with castration-resistant prostate cancer whose disease progresses early on docetaxel // J Clin Oncol. 2012; 30 (5 suppl.): 17.
24. Оценка медицинских технологий и формирование политики здравоохранения в странах Европы. Современное состояние, проблемы и перспективы. Пер. с англ. — ВОЗ, 2010. — 215с.
25. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. Ред. В.Б. Герасимов, А.Л. Хохлов, О.И. Карпов. — М.: Медицина, 2005. — 352с.
26. Колбин А.С., Курьлев А.А., Павлыш А.В. и соавт. Научный анализ исходов в онкологии. Особенности фармакоэкономической экспертизы // Медицинские технологии. Оценка и выбор. — 2012;2 (8):87–93.
27. www.medlux.ru по состоянию на 20 декабря 2012 г.
28. <http://grls.rosminzdrav.ru> по состоянию на 20 декабря 2012 г.
29. Ягудина Р.И., Новиков И.В., Серпик В.Г. Информационный поиск при проведении фармакоэкономических исследований // Фармакоэкономика. — 2012;5 (3):3–7.
30. Gaultney J.G., Redekop W.K., Sonneveld P., Uyl-de Groot C.A. Critical review of economic evaluations in multiple myeloma: an overview of the economic evidence and quality of the methodology // Eur J Cancer. 2011;47 (10):1458–1467.
31. Mittmann N., Evans W.K., Rocchi A. et al. Guidelines for health technologies: specific guidance for oncology products in Canada // Value Health. 2012;15 (3):580–585.
32. Berger M.L., Dreyer N., Anderson F., et al. Prospective observational studies to assess comparative effectiveness: the ISPOR good research practices task force report // Value Health. 2012;15 (2):217–230.
33. Grimshaw J.M., Thomas R.E., MacLennan G. et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies // Queen's Printer and Controller of HMSO. — 2004. (<http://www.hta.ac.uk/pdf/excs/summ806.pdf>).
34. Heidenreich A., Scholz H.-J., Sebastian Rogenhofer S. et al. Cabazitaxel plus prednisone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel: results from the german compassionate-use programme // Eur Urol. 2012, <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2012.08.058>.

35. *Hershman D. L., Wright J. D.* Comparative effectiveness research in oncology methodology: observational data // *J Clin Oncol.* 2012;30 (34):4215–4222.
36. *de Bono J. S., Oudard S., Ozguroglu M. et al.* Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial // *Lancet.* 2010;376 (9747):1147–1154.
37. *de Bono J. S., Logothetis C. J., Molina A. et al.* Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer // *N Engl J Med.* 2011;364 (21):1995–2005.
38. *Malik Z. I., Di Lorenzo G., Basaran M.* 931P. Cabazitaxel (CBZ) + prednisone (P; CBZP) in patients (PTS) with metastatic castration-resistant prostate cancer (MCRPC) previously treated with docetaxel (D): interim results from compassionate-use programme (CUP) and early-access programme (EAP) // *Ann Oncol.* 2012;23 (Suppl. 9): ix306-ix307.
39. *Heck M. M., Hoppner M., Horn T. et al.* Compassionate use of abiraterone and cabazitaxel: first experiences in docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer patients // *Urologist.* 2012; 51 (3): 390–397 DOI 10.1007/s00120–012–2804-y.
40. *Nicacio L., Raina P., Sands R., Neibart S.* 948 Analysis of the USA postmarketing safety profile of cabazitaxel in the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer (MCRPC) previously treated with a docetaxel-containing treatment regimen. *Annals of Oncology.* 2012;23 (suppl 9): ix312-ix3.
41. *Houede N., Eymard J., Zoubir T.* 955 Safety data of cabazitaxel (JEVTANA®) in patients treated for metastatic castration resistant prostate cancer after docetaxel treatment: results of a cohort of patients during the temporary authorization for use in France (ATU). *Annals of Oncology.* 2012;23 (suppl 9): ix314-ix5.
42. *Bianchini D., Loriot Y., Heana E.* 924P abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and MDV3100: a multicentre study. *Annals of Oncology.* 2012;23 (suppl 9): ix311.
43. *Procopio G., Verzoni E., Testa I. et al.* 926P safety of abiraterone acetate (AA) in patients with castration resistant prostate cancer (CRPC) and concomitant cardiac risk. *Annals of Oncology.* 2012;23 (suppl 9): ix311.
44. Стандарт Медицинской помощи больным злокачественными новообразованиями предстательной железы. Приказ МЗСР Российской Федерации от 8 июля 2005 г. № 445.
45. Комитет по здравоохранению Администрации г. Санкт-Петербурга. Закон Санкт-Петербурга № 766–9 от 09.01.2011. Приложение № 6 (1,2) март-май к Генеральному тарифному соглашению ОМС на 2011 г.
46. Постановление Правительства Российской Федерации от 22 октября 2012 г. № 1074 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов».
47. Цены на медицинские услуги Санкт-Петербургское ГУЗ «Городская покровская больница». 2012. (www.pokrov.spb.ru, дата обращения 1 декабря 2012 г.).
48. Стоимость медицинских услуг клиник Первого Московского Государственного Университета им. И. М. Сеченова. 2012 (<http://www.mma.ru/medicine/patient/>, дата обращения 1 декабря 2012 г.)