

# Оксалиплатин в химиотерапии рака толстой кишки: клинико-экономический анализ

А.С. Колбин, К.А. Горячкина, М.А. Проскурин

*Санкт-Петербургский Государственный университет*

## Список сокращений:

- в/в — внутривенное введение  
 КРР — колоректальный рак  
 ННТ (NNT) — количество больных, которых надо пролечить для получения результата  
 ПЗ — прямые затраты  
 РКИ — рандомизированные клинические исследования  
 РОК — рак ободочной кишки  
 СБ — стоимости болезни  
 ХТ — химиотерапия  
 ЭФ — эффективность  
 CER (cost-effectiveness ratio) — коэффициент «затраты-эффективность»  
 FOLFOX — комбинация 5-фторурацил + лейковорин + оксалиплатин  
 FU — 5-фторурацил  
 FU/LV — комбинация 5-фторурацил + лейковорин  
 FU/LV/OXA — комбинация 5-фторурацил + лейковорин + оксалиплатин  
 ICER (incremental cost-effectiveness ratio) - инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность»  
 IFL — комбинация 5-фторурацил + лейковорин + иринотекан  
 IRI — иринотекан  
 LV — лейковорин  
 OXA — оксалиплатин (Элоксатин)

## ВВЕДЕНИЕ

Рак ободочной кишки (РОК) и колоректальный рак (КРР) занимают большую долю в структуре онкологической заболеваемости и смертности в большинстве стран мира, в том числе и в Российской Федерации. В нашей стране

только выявленные случаи КРР зафиксированы у более, чем 50 тысяч чел, а рост заболеваемости составляет не менее 3% в год [1]. Основной причиной летальности является метастатический процесс. Наиболее часто рак толстой кишки метастазирует в печень, причем в четверти случаев на момент обращения за медицинской помощью уже есть метастазы.

Несмотря на успехи хирургии, количество больных, нуждающихся в системной химиотерапии (ХТ) вследствие метастазирования, остается большим. Наиболее перспективными комбинациями с клинической точки зрения при ХТ РОК и КРР считаются режимы, включающие оксалиплатин (ОХА). Его обычно сочетают с 5-фторурацилом (FU) и лейковорином (кальция фолинат, LV). Оксалиплатин (Элоксатин) — комплекс платины с оксалатом и 1,2-диаминоциклогексаном, обуславливает формирование платиновых внутринитевых «сшивков», блокирующих репликацию ДНК пораженных клеток. Доказано, что оксалиплатин обладает синергизмом действия с 5-фторурацилом и лейковорином при отсутствии перекрестной резистентности [2]. Оксалиплатин стал новой ступенью в ХТ диссеминированного КРР, а его комбинация с FU и LV является стандартом адъювантной ХТ при операбельном РОК и вариантом ХТ первой линии при КРР. Однако, до настоящего времени вопрос о доступности оксалиплатина для больных решается с трудом, главным образом из-за отсутствия данных об экономической эффективности этих режимов ХТ.

Поэтому целью данного исследования была клинико-экономическая экспертиза оксалиплатина в схемах адъювантной химиотерапии рака ободочной кишки III стадии (РОК) и в первой линии химиотерапии метастатического коло-

ректального рака (КРР) на предмет обоснованности включения этого препарата в программы государственного лекарственного возмещения.

В ходе экспертизы решались следующие задачи:

1. Оценка клинико-экономической целесообразности адъювантной химиотерапии комбинации 5-фторурацил + лейковорин + оксалиплатин (FOLFOX) в сравнении с комбинацией 5-фторурацил + лейковорин (FU/LV) при раке ободочной кишки III стадии после оперативного вмешательства.

2. Проведение клинико-экономической экспертизы химиотерапии комбинацией 5-фторурацил + лейковорин + оксалиплатин (FU/LV/OXA) в сравнении с комбинацией 5-фторурацил + лейковорин (FU/LV) при метастатическом колоректальном раке.

3. Определение клинико-экономических аспектов химиотерапии комбинацией 5-фторурацил + лейковорин + оксалиплатин (FOLFOX) в сравнении с комбинацией 5-фторурацил + лейковорин + иринотекан (IFL) при метастатическом колоректальном раке

### МЕТОДОЛОГИЯ

Применялась общепринятая методика клинико-экономического анализа с использованием описательного и фармакоэкономического анализов и Отраслевой стандарт «Клинико-экономического исследования», ОСТ 91500.14.0001-2002 [3-7]. Описательный анализ включал в себя определение стоимости болезни (СБ), под которыми понимали прямые затраты (ПЗ). Фармакоэкономический анализ проводился с использованием анализа эффективности затрат (cost-effectiveness analysis) с определением коэффициента «затраты–эффективность» (cost-effective ratio, CER) по формуле:

$$CER = ПЗ/ЭФ, \text{ где}$$

CER — коэффициент «затраты–эффективность»;

ПЗ — прямые затраты на химиотерапию (руб.);

ЭФ — эффективность лечения (%).

При различиях в эффективности и стоимости одного из исследуемых режимов по сравнению с другим режимом был проведен инкрементальный анализ «затраты–эффективность» (incremental cost-effectiveness ratios - ICERs).

Формула ICER = (ПЗ 1 метода — ПЗ 2 метода) / (ЭФ 1 метода — ЭФ 2 метода), где

ICER — инкрементальный коэффициент «затраты–эффективность»;

ПЗ — прямые затраты на химиотерапию (руб.);

ЭФ — эффективность лечения (%).

Основными вычислительными критериями значимости различий были:

- снижение абсолютного риска (CAR (absolute risk reduce — ARR)) — разница в частоте исходов между группами сравнения и контроля;
- число больных, которых необходимо пролечить для достижения одного случая эффекта (ННТ (number needed to treat — NNT)), формула для расчета ННТ = 1/CAR, т.е. показатель ННТ представляет собой величину, обратную снижению абсолютного риска;
- отношения шансов (ОШ (odds ratio — OR)) — отношение шансов событий в одной группе к другой, расчет производили с помощью метода четырех квадратов [8, 9].

Полученные данные были обработаны статистическим методом в среде MS Windows (пакет программы MS Excel). При расчете некоторых параметров использовали дополнительные программы статистического обсчета [10].

Стоимость лечения определена как ПЗ, включавшие в себя:

- клинико-лабораторные исследования для диагностики РОК и КРР;
- затраты на ХТ при РОК и КРР.

Затраты на 5-фторурацил, лейковорин были оценены на основании данных бюллетеня «ФАРМ-индекс» [11]. Средневзвешенная стоимость оксалиплатина (Элоксатина) определена по финальным ценам тендеров, проведенных в первой половине 2009 г. в 10 городах Российской Федерации [12]. Затраты на антиэметики не оценивали вследствие равной эметогенности анализируемых препаратов [13].

При диагностике основного заболевания учитывали стоимость следующих процедур для расчета ПЗ [14]:

- колоноскопия;
- ирригоскопия;
- ультразвуковое исследование органов брюшной полости;

- клиническое обследование;
- биопсия и морфологическое исследование препарата тканей кишки;
- рентгенография прямой и ободочной кишки с двойным контрастированием.

**Критерии эффективности:**

- (1) безрецидивная выживаемость (для операбельного РОК);
- (2) выживаемость без прогрессирования (для метастатического КРР).

Эти показатели были оценены по данным хорошо спланированных рандомизированных клинических исследований, результаты которых опубликованы в авторитетных печатных изданиях.

Анализ клинических исследований ОХА в лечении операбельного РОК III стадии и метастатического КРР осуществлен с использованием базы данных «Medline» (по состоянию на май 2009 г.), Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Review (по состоянию на май 2009 г.), Clinical trials.gov. При поиске информации использовали следующие ключевые слова: oxaliplatin, colon cancer, adjuvant chemotherapy outcomes с ограничением поиска по следующим критериям: randomized clinical trial, humans, hospital, clinical recommendations. В анализ были включены рандомизированные клинические исследования по лечению операбельного РОК III стадии и метастатического КРР.

Для последующего систематического анализа в базу данных были внесены следующие параметры клинических исследований: дизайн; количество пациентов; примененные лекарственные средства их дозировки; длительность ХТ; эффективность; смертность; выживаемость; частота осложнений ХТ. Затем был проведен анализ отобранных исследований с позиций доказательной медицины с применением классификации надежности доказательств (Формулярный комитет РАМН) (табл. 1).

Основные клинические исследования, на которых основывалось построение моделей, соответствующие категории «А», приведены в табл. 2. Результаты исследований, использованные при построении моделей, отражены в табл. 3-5.

Элоксатин зарегистрирован для адьювантной ХТ РОК III стадии и лечения метастатического КРР. Одобрение для применения в схемах адьювантной терапии РОК в комбинации с LV и FU было получено после публикации результатов крупного многоцентрового рандомизированного исследования III фазы по изучению эффективности и безопасности применения схемы FOLFOX в сравнении со схемой FU/LV в послеоперационной терапии операбельного РОК [15]. В исследовании приняли участие пациенты обоего пола, в возрасте 18-75 лет, не получавшие ранее ХТ, иммунотерапию или лучевое лечение и которым была проведена полная резекция пораженной ткани с гистологическим подтверждением РОК (T3-T4, N0,

Таблица 1

**Шкала убедительности доказательств в исследованиях**

Категория	Уровень убедительности доказательств	Соответствующие виды исследований
<b>А</b>	Доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемому утверждению	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Высококачественный систематический обзор, мета-анализ</li> <li>• Большие РКИ с низкой вероятностью ошибок и однозначными результатами</li> </ul>
<b>В</b>	Относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Небольшие РКИ с неоднозначными результатами и средней или высокой вероятностью ошибок</li> <li>• Большие проспективные сравнительные, но нерандомизированные исследования</li> <li>• Качественные ретроспективные исследования на больших выборках больных с тщательно подобранными группами сравнения</li> </ul>
<b>С</b>	Достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ретроспективные сравнительные исследования;</li> <li>• Исследования на ограниченном числе больных или на отдельных больных без контрольной группы</li> <li>• Личный неформализованный опыт экспертов</li> </ul>

Таблица 2

Основные клинические исследования оксалиплатина (Элоксатин) в химиотерапии операбельного рака ободочной кишки и метастатического колоректального рака, соответствующие категории «А», использованные для анализа

Источник	Схема химиотерапии	Количество больных (n)	Источник
<i>Лечение операбельного колоректального рака</i>			
Andre, 2004	FOLFOX	1123	15
	FU/LV	1123	
IMPACT, 1995	Наблюдение	757	16
<i>Лечение метастатического колоректального рака</i>			
Hospers, 2006	FU/LV/OXA	151	17
	FU/LV	151	
Goldberg, 2004; Hillner, 2005	FOLFOX	267	18; 19
	IFL	264	

M0 или любая T, N1-N2, M0). Лечение состояло максимум из 12 циклов. В 1-2-й дни каждого цикла пациентам в группе FU/LV в/в вводился LV — 200 мг/м<sup>2</sup> в течение 2-х часов, затем FU 400 мг/м<sup>2</sup> болюсно с дальнейшим введением 600 мг/м<sup>2</sup> в течение 22 часов. В группе FOLFOX назначали схожую схему с дополнительным введением в 1-й день OXA в дозе 85 мг/м<sup>2</sup> одновременно с LV. Конечная дозировка OXA составила 810 мг/м<sup>2</sup>, причем ее получили только 74,5% больных из этой группы [20]. Перерывы между циклами составляли 14 дней. Средняя длительность наблюдения составила 37,9 месяцев. Данные о пациентах, не получавших ХТ после операции, взяты из анализа IMPACT [16]. В исследовании регистрировали: рецидив заболевания; летальный исход, связанный с заболеванием; летальный исход не связанный с заболеванием.

Для оценки ХТ при КРР использовано рандомизированное многоцентровое исследование III фазы по изучению эффективности и безопасности ХТ метастатического КРР схемой FU/LV/OXA в сравнении со схемой FU/LV [17]. В исследование были включены пациенты старше 18 лет с гистологически подтвержденным неоперабельным КРР. Лечение проводили по следующим схемам FU/LV/OXA: FU — 2 600 мг/м<sup>2</sup> в течение 24 ч в первый день, LV — 200 мг/м<sup>2</sup> в течение 1 часа в первый день, OXA — 85 мг/м<sup>2</sup> в течение 2 ч в первый день. Введение препаратов повторяли каждые 2 недели. FU/LV: FU — 425 мг/м<sup>2</sup> 1-5 дней, LV — 20 мг/м<sup>2</sup> 1-5 день болюсно каждые 4 недели; Средняя длительность наблюдения составила 31,8 месяцев. В исследовании регистрировали: выживаемость без прогрессии,

летальный исход, время до прогрессии, время до смерти.

В рандомизированное многоцентровое исследование ХТ метастатического КРР схемой FOLFOX в сравнении со схемами IFL были включены пациенты обоего пола старше 18 лет с гистологически подтвержденным неоперабельным КРР [19]. Лечение проводили по следующим схемам: (1) FOLFOX: В 1-2-й дни каждого цикла пациенты получали внутривенно LV — 200 мг/м<sup>2</sup> в/в в течение 2-х часов + FU 400 мг/м<sup>2</sup> болюсно с дальнейшим введением 600 мг/м<sup>2</sup> каждые 22 ч или то же самое с дополнительным введением в 1-й день OXA в дозе 85 мг/м<sup>2</sup> одновременно с LV; (2) IFL: пациенты получали болюсно FU — 500 мг/м<sup>2</sup> + LV 20 мг/м<sup>2</sup> + IRI — 125 мг/м<sup>2</sup> на 1, 8, 15 и 22 день каждого из 6-недельных циклов. Средняя продолжительность наблюдения составила 20,4 месяца. В исследовании регистрировали: частоту ответа на ХТ, время до прогрессии, выживаемость.

При построении «модели анализа решений» использованы рекомендации международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [21].

В анализе использованы следующие модели (рис. 1-3):

- (1) модель анализа решений для фармакоэкономической оценки адьювантной химиотерапии операбельного РОК схемой FOLFOX в сравнении с FU/LV;
- (2) модель анализа решений для фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии неоперабельного метастатического КРР схемой FU/LV/OXA в сравнении с FU/LV;

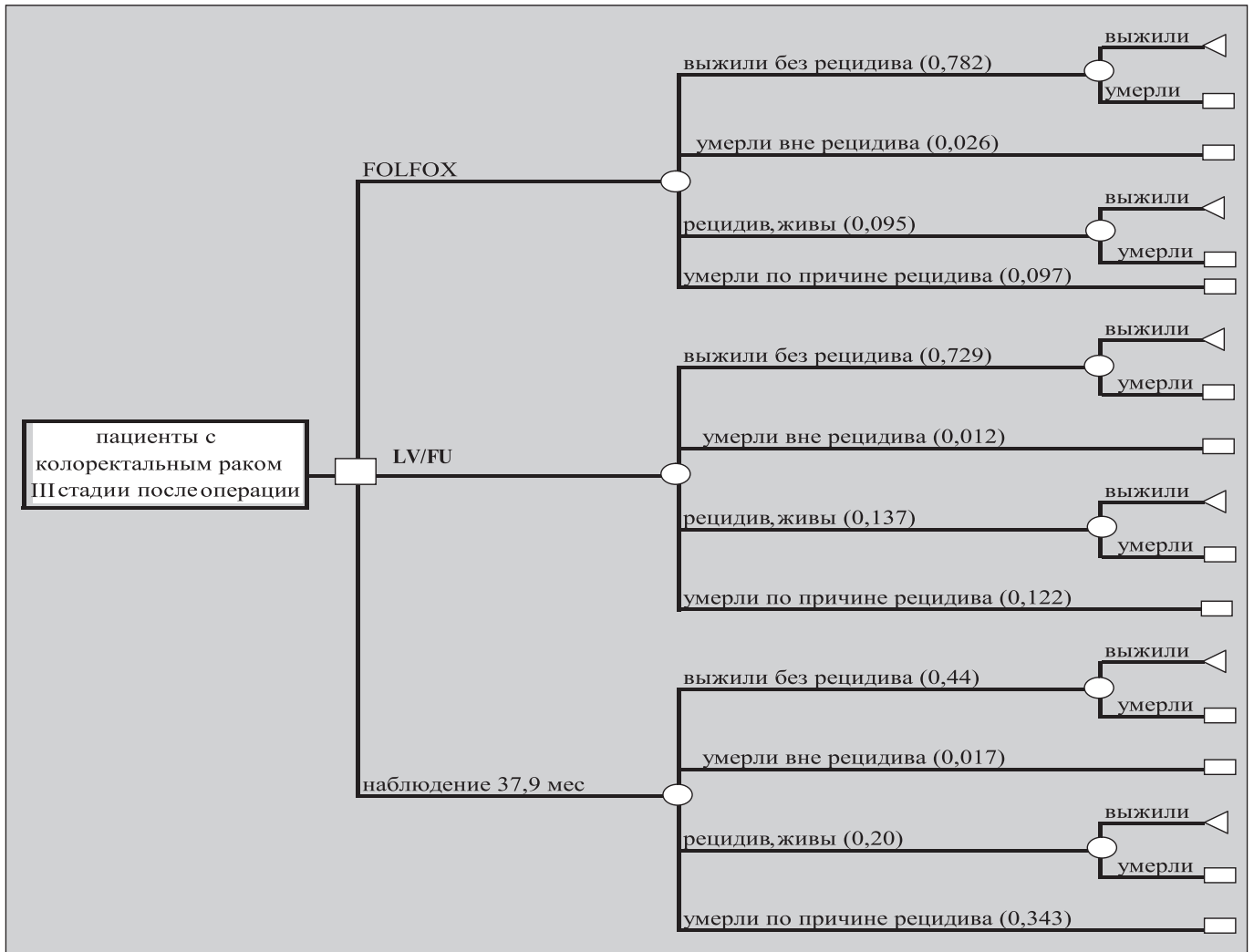


Рис. 1. Структура модели 1. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного рака ободочной кишки

(3) модель анализа решений для фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии метастатического КРР схемой FOLFOX в сравнении с IFL.

Модели анализа решений основаны на клинических исследованиях, а также данных из дополнительных источников. Вероятность клинических исходов в каждой из исследуемых групп была смоделирована в дереве решений. Выживаемость свыше периода наблюдения в клинических исследованиях смоделирована путем продления дерева решений с использованием модели Маркова на период 5 лет.

*Модель 1. «Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РОК» (рис. 1).*

Модель основана на результатах клинического исследования [15, 20]. Пациенты были раз-

делены на две группы: в одной получали схему FOLFOX, а во второй — FU/LV. К моменту окончания наблюдения — 37,9 месяцев — рассматривали вероятность безрецидивного выживания, рецидива заболевания, смерти в связи с заболеванием или по другой причине. Пациенты, выжившие за 3-летний период наблюдения, включались в Марковский цикл, в котором проанализирована вероятность летального исхода в течение следующих 5 лет. Данные по выживаемости в модели Маркова получали на основе РКИ [22]. Выживаемость пациентов без рецидива считали равной средней в популяции.

*Модель 2. «Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки первой линии терапии метастатического КРР».*

Модель была основана на результатах рандомизированного клинического исследования

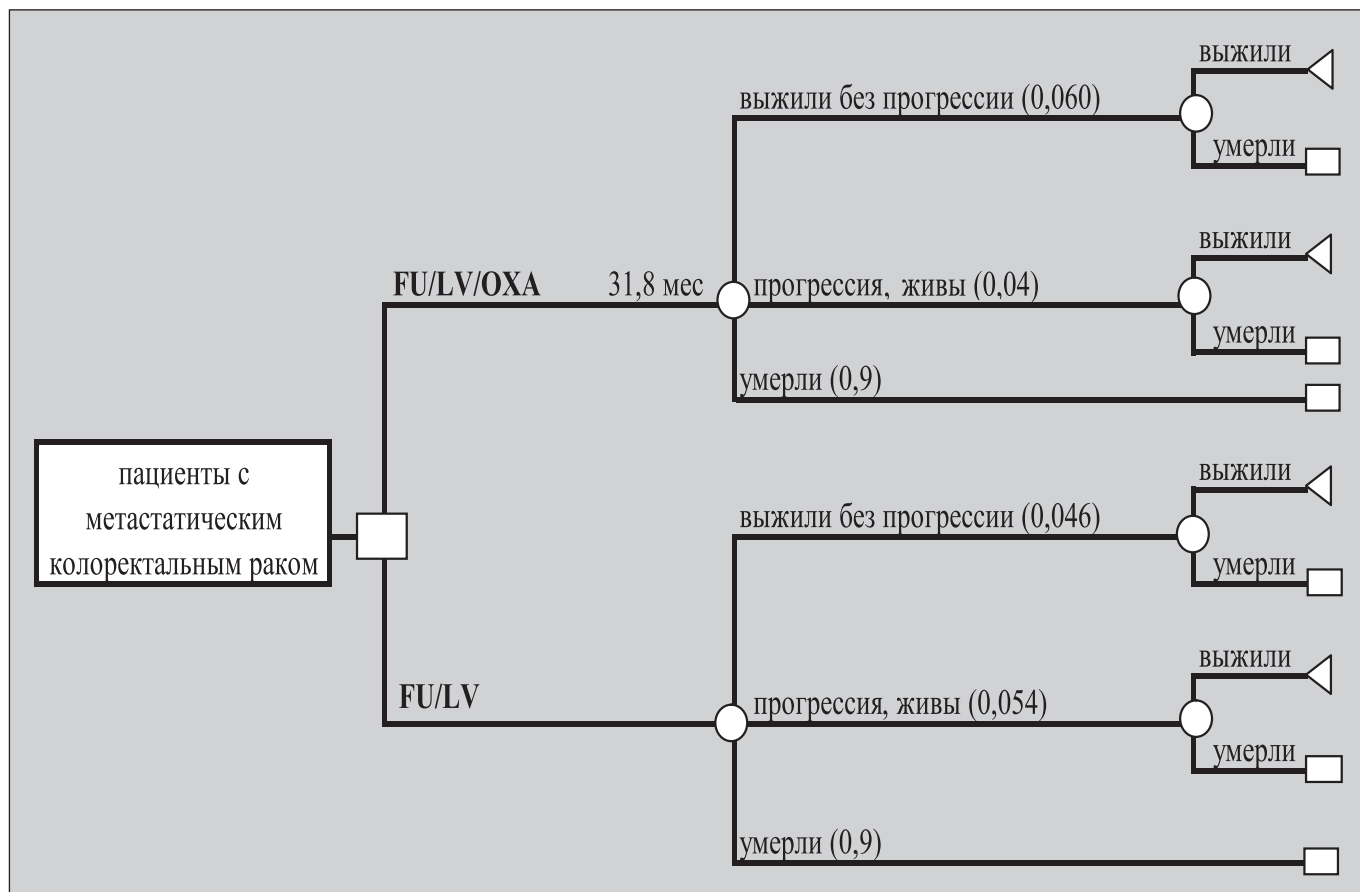


Рис. 2. Модель 2. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии основными схемами при метастатическом колоректальном раке

Таблица 3

Показатели для клинко-экономической оценки адъювантной химиотерапии рака ободочной кишки в модели 1 [15, 16, 22, 23]

Группа	Безрецидивная выживаемость (вероятность)	Выжившие, рецидив (вероятность)	Смерть в связи с рецидивом (вероятность)	Смерть вне рецидива (вероятность)
FOLFOX	0,782	0,095	0,097	0,026
FU/LV	0,729	0,137	0,122	0,012
«Наблюдение»	0,44	0,20	0,343	0,017

[17]. Моделирование начиналось с выбора схемы ХТ при неоперабельном метастатическом КРР. Пациенты были разделены на две группы: в первой группе получали схему FU/LV/OXA, а во второй — FU/LV. К моменту окончания наблюдения — 31,8 месяцев — рассматривали вероятность прогрессии заболевания и смерти. Пациенты, выжившие в этот период наблюдения, были включены в поддерево Маркова, в котором моделировалась дальнейшая выживаемость на 5 лет. Кроме того, оценивали среднее время до прогрессии в двух группах и среднюю продолжительность жизни. Данные по выжи-

ваемости в модели Маркова получали на основе международных и отечественных клинических исследований и рекомендаций [22].

Модель 3. «Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки первой линии химиотерапии метастатического КРР схемами с добавлением IRI».

Модель была основана на результатах клинического исследования [18]. Моделирование начинали с выбора схемы ХТ при неоперабельном метастатическом КРР. Пациенты были разделены на две группы. В 1-й группе пациенты получали схему FOLFOX, во второй — IFL.

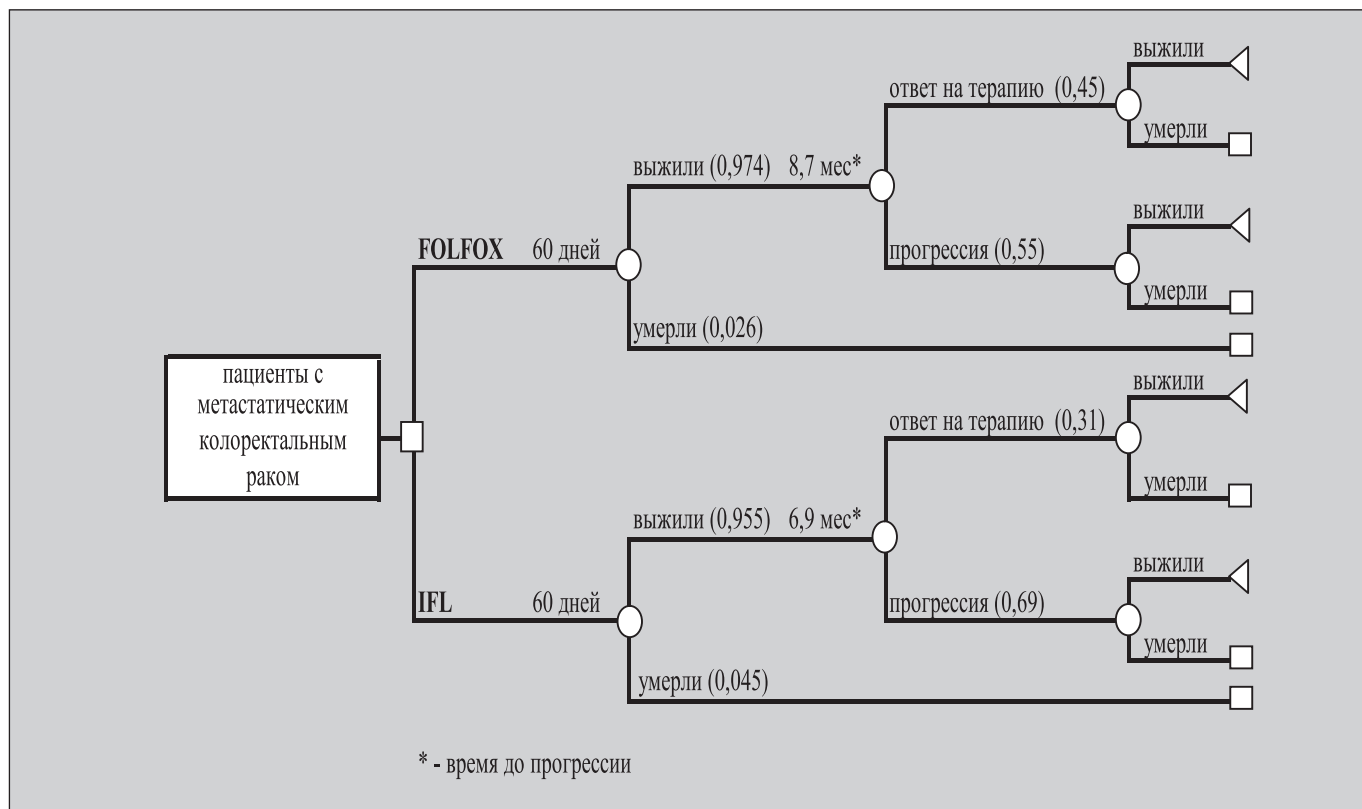


Рис. 3. Модель 3. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки терапии первой линии с добавлением иринотекана при метастатическом колоректальном раке

Таблица 4

Стоимость адъювантной химиотерапии рака ободочной кишки в модели 1 (в расчете на 1 больного)

Параметры модели (единицы измерения)	5-фторурацил (FU) <sup>1</sup>	Лейковорин (LV) <sup>2</sup>	Оксалилплатин (ОХА) <sup>3</sup>	Вся схема
Средневзвешенная стоимость флакона, (руб.)	191,34	150	15 763	-
Стоимость на цикл в группе FOLFOX: FU (3 460 мг) + LV (692 мг) + ОХА (147 мг) (руб.)	662	2 076	46 343	49 081
Стоимость на курс в группе FOLFOX (руб.)	7 944	24 912	326 912**	359 768
Стоимость на цикл в группе FU/LV: FU (3 460 мг) + LV (692 мг) (руб.)	662	2 076	0	2 738
Стоимость на курс в группе FU/LV (руб.)	7 944	24 912	0	32 856

Примечание.

<sup>1</sup> — 5-Фторурацил-Эбеве (Эбеве) р-р д/инфуз. конц. 50 мг/мл, 20 мл - фл. № 1

<sup>2</sup> — Лейковорин-ЛЭНС (ЛЭНС-фарм) р-р в/в 10 мг/мл, 5 мл - фл. № 1

<sup>3</sup> — Элоксатин (Санofi-Авентис), концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 мг/мл 10 мл — фл. №1

\* — Из расчета 810 мг/м<sup>2</sup> на все циклы, 74% больных получили полную дозу [20]

Первая оценка проводилась через 60 дней, к моменту окончания наблюдения — 20,4 месяцев — рассматривали вероятность выживания и смерти. Пациенты были включены в поддерево

Маркова, в котором оценивался дальнейший прогноз. Кроме того, определяли среднее время до прогрессии в двух группах и среднюю продолжительность жизни. Данные по выживаемости

Таблица 5

Показатели для клинико-экономической оценки первой линии химиотерапии метастатического колоректального рака для модели 2 [17]

Схема	Выживаемость без прогрессирования (вероятность)	Выжившие с прогрессированием (вероятность)	Смертельный исход (вероятность)	Среднее время до прогрессирования (мес.)	Средняя выживаемость (мес.)	Среднее число циклов химиотерапии на пациента (в долях)
FU/LV/OXA	0,06	0,04	0,9	6,7	13,8	10% — 4 цикла, 75% — 6 циклов, 15% — 9 циклов
FU/LV	0,046	0,054	0,9	5,6	13,3	17% — 4 цикла, 55% — 6 циклов, 28% — 9 циклов, переход на схему FU/LV/OXA в 19,2% случаев

Таблица 6

Стоимость первой линии химиотерапии метастатического колоректального рака в модели 2 (в расчете на одного больного)

Параметры модели (единицы измерения)	5-фторурацил (FU) <sup>1</sup>	Лейковорин (LV) <sup>2</sup>	Оксалиплатин (OXA) <sup>3</sup>	Вся схема
Средневзвешенная стоимость флакона (руб.)	191,34	150	15 763	—
Стоимость на цикл в группе FU/LV/OXA: FU (4 498 мг) + LV (346 мг) + OXA (147 мг) (руб.)	861	1 038	46343	48 242
Стоимость на курс в группе FU/LV/OXA (руб.)				301 512,5
Стоимость на цикл в группе FU/LV: FU (3 676 мг) + LV (173 мг) (руб.)	703	519		1 222
Стоимость на курс в группе FU/LV (руб.)				65 835,51

Примечание. <sup>1</sup> — 5-Фторурацил-Эбеве (Эбеве) р-р д/инфуз.конц. 50 мг/мл, 20 мл - фл. № 1

<sup>2</sup> — Лейковорин-ЛЭНС (ЛЭНС-фарм) р-р в/в введения 10 мг/мл, 5 мл - фл. № 1

<sup>3</sup> — Элоксатин (Санofi-Авентис), концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 мг/мл 10 мл — фл.№1

Таблица 7

Показатели для клинико-экономической оценки первой линии химиотерапии метастатического колоректального рака для модели 3 [18, 19]

Схема	Выживаемость в течение полугода без прогрессии (вероятность)	Выживаемость в течение года без прогрессии (вероятность)	Средняя выживаемость (мес.)	ОШ выжить в течение полугода без прогрессии	ОШ выжить в течение года без прогрессии
FOLFOX	0,71	0,32	19,5	2,08	1,88
IFL	0,54	0,20	15	0,48	0,53

в модели Маркова также получали на основе международных и отечественных клинических исследований и рекомендаций [19, 22].

Модели включали в себя данные по затратам каждого из возможных исходов и вероятность каждого исхода. Результаты, полученные в модели, выражали в общей стоимости (ПЗ), выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости (табл. 3-4).

Общая стоимость лечения в группах рассчитана исходя из данных, представленных в исследовании [17] (табл. 5).

FOLFOX: исходя из медианы, 10% больных получили только 4 цикла ХТ, 75% — 6 циклов, 15% — 9 циклов. Итого суммарная стоимость для одного случая лечения должна составить:

Общая стоимость = 48 242 руб. × 4 × 0,1 + 48 242 руб. × 6 × 0,75 + 48 242 руб. × 9 × 0,15 =



Таблица 8

Показатели и источники данных для учета стоимости лечения при проведении первой линии химиотерапии метастатического колоректального рака в модели 3 (в расчете на одного больного)

Параметры модели (единицы измерения)	5-фторурацил (FU) <sup>1</sup>	Лейковорин (LV) <sup>2</sup>	Элоксатин (ОХА) <sup>3</sup>	Иринотекан (ИРИ) <sup>4</sup>	Вся схема
Средневзвешенная стоимость флакона (руб.)	191,34	150	15 763	8 367	-
Стоимость на цикл в группе FOLFOX: FU (3 460 мг) + LV (692 мг) + ОХА (129 мг) (руб.)	662	2 076	40 688	0	43 426
Стоимость на цикл в группе IFL: FU (3460 мг) + LV (138,4 мг) + ИРИ (865 мг) (руб.)	662	415	0	72 375	73 452
Стоимость цикла терапии 2-й линии для FOLFOX = 0,6 x (IFL) (руб.)					44 071
Стоимость цикла терапии FOLFOX с учетом 2-й линии (руб.)					87 497
Стоимость цикла терапии 2-й линии для IFL = 0,48 x 6 x (FOLFOX) (руб.)					62 532
Стоимость цикла терапии IFL с учетом 2-й линии (руб.)					135 984
Стоимость лечения пациента в группе FOLFOX — 9 циклов (руб.)					390 834
Общая стоимость лечения пациента в группе FOLFOX с учетом стоимости терапии 2-й линии (руб.)					434 905
Стоимость лечения пациента в группе IFL — 3 цикла (руб.)					220 356
Общая стоимость лечения пациента в группе IFL с учетом стоимости терапии 2-й линии (руб.)					356 340

Примечание. <sup>1</sup> — 5-Фторурацил-Эбеве (Эбеве) р-р д/инфуз. конц. 50 мг/мл, 20 мл - фл. № 1

<sup>2</sup> — Лейковорин-ЛЭНС (ЛЭНС-фарм) р-р в/в введения 10 мг/мл, 5 мл - фл. № 1

<sup>3</sup> — Элоксатин (Санofi-авентис), концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 мг/мл 10 мл — фл. №1

<sup>4</sup> — Кампто (Авентис фарма) концентрат д/инф. 20мг/мл 5мл — фл. № 1

Таблица 9

Лечебно-диагностические процедуры в период госпитализации [14]

Показатель	Стоимость, руб. <sup>1</sup>	Частота предоставления
Колоноскопия	1 310	1
Ирригоскопия	1 143	1
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	340	1
Клиническое обследование	142	12
Биопсия ткани	149	1
Патоморфологическое исследование препарата тканей	972	1
Рентгенография грудной клетки	585	1
Койко-день при злокачественных новообразованиях толстой и прямой кишки	3 650	18

Примечание. <sup>1</sup> — усредненные показатели по России по данным поисковых систем в Интернете.

19 296,8 руб. + 217 089 руб. + 65 126,7 руб. = 301 512,5 руб. (табл. 6).

FU/LV: исходя из медианы, 17% больных получили только 4 цикла ХТ, 55% — 6 циклов, 28% — 9 циклов. Итого суммарная стоимость для одного случая лечения должна составить: 1 222 руб. × 4 × 0,17 + 1 222 руб. × 6 × 0,55 + 1 222 руб. × 9 × 0,28 = 830,96 руб. + 4 032,6 руб. + 3 079,44 руб. = 7 943 руб. Кроме того, 19,2% больных были переведены на режим с ОХА. Следовательно, стоимость лечения в этой группе составляет 7 943 руб. + 301 523,5 руб. × 0,192 = 65 835,51 руб.

Эффективность сравниваемых режимов, оцененная по выживаемости в течение полугода и года без прогрессии, различается в пользу FOLFOX (табл. 7). Соотношение шансов выжить и среднее время общей выживаемости также свидетельствуют в пользу этого режима в сравнении с IFL.

Общая стоимость в группах была рассчитана следующим образом (табл. 8).

В группе FOLFOX было проведено в среднем 10 циклов и 60% переходов на IFL. Поэтому расчеты учитывали стоимость терапии 2-й линии.

В качестве нулевой гипотезы принято, что хотя бы один последний курс в циклах был комбинированным — с терапией второй линии, что нашло отражение в том, что стоимость первой линии рассчитана на 9 циклов FOLFOX + 1 цикл IFL. Такая же методика расчетов была применена к сравниваемой схеме IFL, среднее количество циклов для которой было 4 + 48% переходов по 6 циклов FOLFOX. В результате было получено, что утилитарная общая стоимость схемы FOLFOX превышает таковую у IFL на 22% (табл. 8).

Структура ПЗ была оценена для каждой стратегии лечения. Если менее дорогостоящая стратегия была также и более эффективной, то это была «доминирующая» альтернатива. Если более дорогая альтернатива была также более эффективна, то был проведен инкрементальный анализ путем расчета коэффициента «стоимость-эффективность» (CER). Все затраты и результаты здоровья были дисконтированы в размере 5% за каждый год.

Коэффициенты эффективности затрат оценивали первичным упорядочиванием стратегий лечения по величине затрат. Если менее дорогостоящая стратегия была также более эффективной, то она является «доминирующей», и коэффициент эффективности затрат не вычис-

ляется. Если более дорогое лечение является также более эффективным, то коэффициент эффективности вычисляют как отношение возрастающей стоимости к возрастающей эффективности.

*Альтернативный сценарий.* При необходимости проверки полученных данных в основном сценарии, был осуществлен альтернативный сценарий, в котором эффективность лечения и другие показатели были искусственно уравнены в сравниваемых группах.

*Анализ чувствительности.* Были проведены многократные односторонние исследования чувствительности, для проверки устойчивости полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как эффективность лечения и финансовые затраты. Это было сделано, изменяя параметры по одному от 75% до 125 % их величины от полученного результата.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

**Модель 1. «Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РОК».**

Были подсчитаны ПЗ на лечение, которые включили в себя стоимость лекарственных препаратов, стоимость диагностических процедур

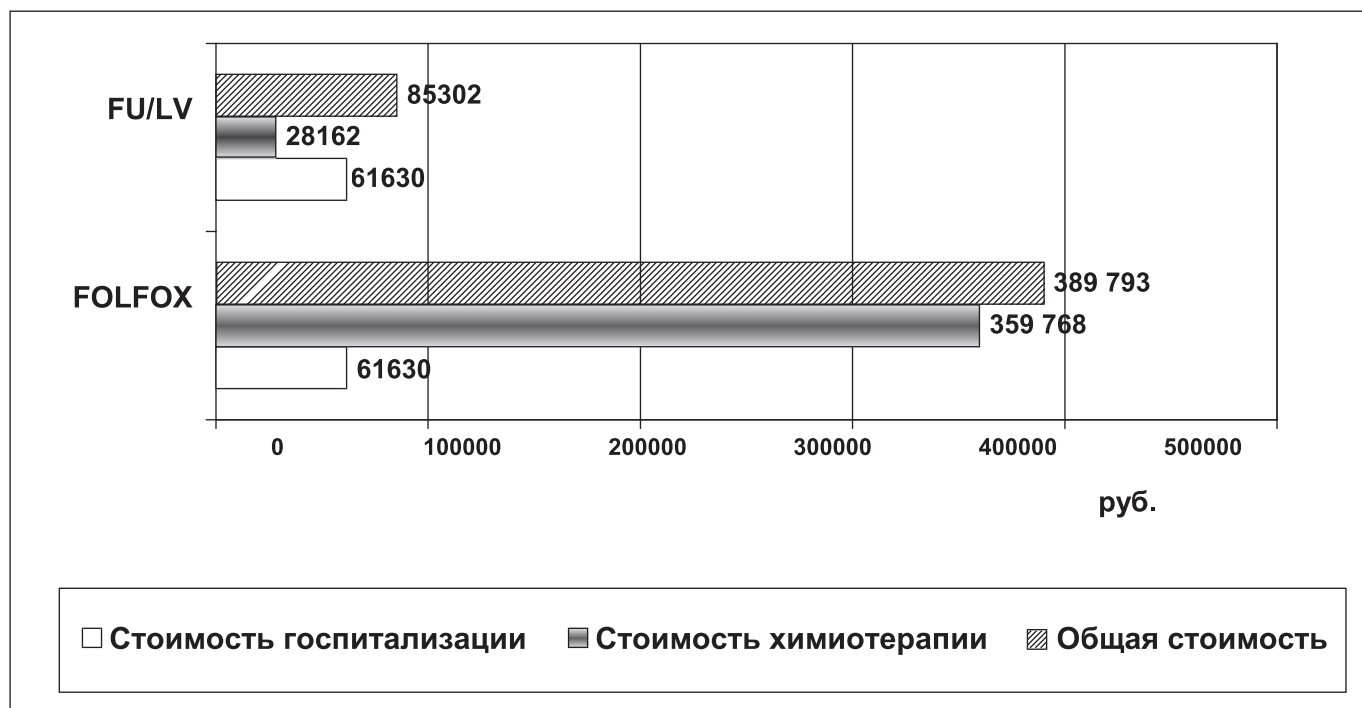


Рис. 4. Прямые затраты при адъювантной химиотерапии операбельного рака ободочной кишки (общая стоимость дисконтирована)

Таблица 10

Расчет коэффициента CER с показателем «безрецидивная выживаемость» при адъювантной химиотерапии операбельного рака ободочной кишки в модели 1

Схема	Безрецидивная выживаемость (вероятность)	Дельта абсолютного риска смерти	ННТ	Фактические затраты на химиотерапию* (руб./пациент)	Прогнозные затраты на химиотерапию для сохранения 1 жизни (руб.)
FOLFOX	0,782	0,053	1	359 768	359 768
FU/LV	0,729		18,86	28 162	531 135

Примечание. \* — без учета затрат на госпитализацию

и затраты на стационарное лечение. Суммарные ПЗ в группе FOLFOX превысили таковые в группе FU/LV (рис. 4).

Поскольку безрецидивная выживаемость в случае применения FOLFOX выше, чем при назначении FU/LV, в качестве инструмента оценки применен показатель ННТ (NNT). Этот показатель представляет собой отношение 1 к CAP и рассматривается в данном контексте как количество больных, которых надо пролечить схемой FU/LV, чтобы так же сохранить одну жизнь, как и при использовании одной полной схемы FOLFOX.  $NNT = 1 : (0,782 - 0,729) = 18,86$  (табл. 10). При рассмотрении прогнозных значений финансовых затрат установлено, что стоимость сохранения одной жизни при выполнении схемы FU/LV значительно больше, чем при FOLFOX. Следовательно, схема с Элоксатином по прогнозным значениям экономичнее, чем без него.

Обе стратегии экономически обоснованы, однако финансовое преимущество, как уже отмечалось выше, на стороне схемы с Элоксатином. Экономичность схемы «наблюдение» не рассчитывалась, поскольку схема FOLFOX дает дополнительно 34 жизни на каждую сотню больных, которым осуществляется ХТ.

Марковская модель выживаемости больных охватила срок на 5 лет после окончания адъювантной химиотерапии операбельного РОК (табл. 11-13).

Как видно из представленных в таблицах 11-13 данных, в течение 5-ти лет происходит угасание популяции. По истечению периода Марковского моделирования число выживших больных в схеме FOLFOX составило 5,46 человек; в схеме FU/LV - 4,1; в схеме «наблюдение» — 0,74. Общее количество лет жизни: в схеме FOLFOX — 105,82; в схеме FU/LV — 93,43; в схеме «наблюдение» — 42,51.

Был проведен односторонний анализ чувствительности полученных результатов базо-

вого сценария к изменениям основных показателей, таких как эффективность лечения и стоимость ХТ с шагом  $\pm 5\%$  в каждую сторону до  $-25\%$  и  $+25\%$  соответственно. В качестве нулевой точки цены взята стоимость FOLFOX при адъювантной ХТ РОК 359 768 руб., а в качестве нулевой точки для эффективности — параметр выживания — 0,782. Определены CER в зависимости от изменяющихся параметров и высчитана разница между исходным CER и вычисленными его значениями по каждой позиции (табл. 14, рис. 5).

В расчетах установлено, что в наибольшей степени экономическая эффективность схемы FOLFOX (с Элоксатином) зависит от терапевтической эффективности — при уменьшении последней на 25% схема становится экономически невыгодной, поскольку значение CER превышает значение 3 ВВП на душу населения. Разница между  $\Delta$  CER при снижении эффективности на 25% и  $\Delta$  CER при увеличении стоимости Элоксатина на 25% положительная и составляет более 30 тыс. руб. Данное значение свидетельствует о том, что экономическую целесообразность этой схемы при адъювантной терапии определяет ее клиническая эффективность, а не цена Элоксатина, которая может быть даже увеличена против существующей в настоящий момент до 20%, что не скажется на целесообразности включения препарата в схемы ХТ.

Таким образом, преимущество схемы FOLFOX (с Элоксатином) заключается в большей безрецидивной и общей выживаемости. Число больных, выживших без рецидива по окончании терапии, было больше на 5,3 человек, общая выживаемость была больше на 1-го человека (в сравнении со схемой FU/LV). Число сохраненных в течение 5 лет после окончания ХТ жизней было на 13,26% и 148,92% больше, чем при лечении FU/LV или без ХТ соответственно. Эти факты позволяют однозначно

Таблица 11

Марковское моделирование 5-летней перспективы адъювантной химиотерапии схемой FOLFOX (с Элоксатином) при операбельном раке ободочной кишки

Год	Период	Без рецидива	С рецидивом	Умерли вне рецидива	Умерли по причине рецидива	Живы	Дисконт
1	Начало	78,20	9,50	—	—	87,70	—
	Конец	46,22	3,80	31,98	5,70	50,02	47,63
2	Начало	46,22	3,80	31,98	5,70	50,02	—
	Конец	27,31	1,52	18,90	2,28	28,83	27,46
3	Начало	27,31	1,52	18,90	2,28	28,83	—
	Конец	16,14	0,61	11,17	0,91	16,75	15,95
4	Начало	16,14	0,61	11,17	0,91	16,75	—
	Конец	9,54	0,24	6,60	0,36	9,78	9,32
5	Начало	9,54	0,24	6,60	0,36	9,78	—
	Конец	5,64	0,10	3,90	0,15	5,74	5,46
5	<b>ИТОГО</b>						<b>105,82</b>

Таблица 12

Марковское моделирование 5-летней перспективы адъювантной химиотерапии схемой FU/LV при операбельном раке ободочной кишки

Год	Период	Без рецидива	С рецидивом	Умерли вне рецидива	Умерли по причине рецидива	Живы	Дисконт
1	Начало	72,9	13,7	—	—	86,6	—
	Конец	41,15	5,48	31,75	8,22	46,63	44,41
2	Начало	41,15	5,48	31,75	8,22	46,63	—
	Конец	23,23	2,19	17,92	3,29	25,42	24,21
3	Начало	23,23	2,19	17,92	3,29	25,42	—
	Конец	13,11	0,88	10,12	1,32	13,99	13,32
4	Начало	13,11	0,88	10,12	1,32	13,99	—
	Конец	7,40	0,35	5,71	0,53	7,75	7,38
5	Начало	7,40	0,35	5,71	0,53	7,75	—
	Конец	4,18	0,14	3,22	0,21	4,32	4,11
5	<b>ИТОГО</b>						<b>93,43</b>

Таблица 13

Марковское моделирование 5-летней перспективы адъювантной химиотерапии операбельного рака ободочной кишки, схема «наблюдение»

Год	Период	Без рецидива	С рецидивом	Умерли вне рецидива	Умерли по причине рецидива	Живы	Дисконт
1	Начало	44,00	20,00	—	—	64,00	—
	Конец	18,48	8,00	25,52	12,00	26,48	25,22
2	Начало	18,48	8,00	25,52	12,00	26,48	—
	Конец	7,76	3,20	10,72	4,80	10,96	10,44
3	Начало	7,76	3,20	10,72	4,80	10,96	—
	Конец	3,26	1,28	4,50	1,92	4,54	4,32
4	Начало	3,26	1,28	4,50	1,92	4,54	—
	Конец	1,37	0,51	1,89	0,77	1,88	1,79
5	Начало	1,37	0,51	1,89	0,77	1,88	—
	Конец	0,58	0,20	0,79	0,31	0,78	0,74
5	<b>ИТОГО</b>						<b>42,51</b>

отдать предпочтение схеме с Элоксатином, поскольку она к тому же экономичнее, чем FU/LV при рассмотрении стоимости сохранения одной жизни. Анализ чувствительности не выявил завышения стоимости Элоксатина для

решения гуманистической задачи — сохранения жизни при операбельном РОК.

Модель 2. «Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки первой линии терапии метастатического КРР схемой с Элоксатином».

Таблица 14

Результаты анализа чувствительности при пошаговом изменении эффективности или стоимости схемы FOLFOX при адъювантной химиотерапии операбельного рака ободочной кишки

% изменения параметра	Пошаговое изменение эффективности (%)	CER в зависимости от изменения эффективности (руб.)	Δ CER по отношению к нулевому уровню CER (руб.)	Пошаговое изменение стоимости (руб.)	CER в зависимости от изменения стоимости (руб.)	Δ CER по отношению к нулевому уровню CER (руб.)
-25	53,2	676 255,64	58 097	278 382	355 986,73	-18 736
-20	58,0	618 158,08	48 904	293 033	374 722,87	-19 722
-15	63,2	569 253,16	41 734	308 456	394 445,13	-20 760
-10	68,2	527 519,06	36 032	324 691	415 205,40	-21 852
-5	73,2	491 486,34	31 424	341 780	437 058,31	-23 003
0	78,2	460 061,38	0	359 768	460 061,38	0
5	83,2	432 413,46	-27 647	377 756	483 064,45	23 003
10	88,2	407 900,23	-24 513	396 644	507 217,67	24 153
15	93,2	386 017,17	-21 883	416 476	532 578,56	25 360
20	98,2	366 362,53	-19 654	437 300	559 207,48	26 628
25	103,2	348 612,40	-17 750	459 165	587 167,86	27 960

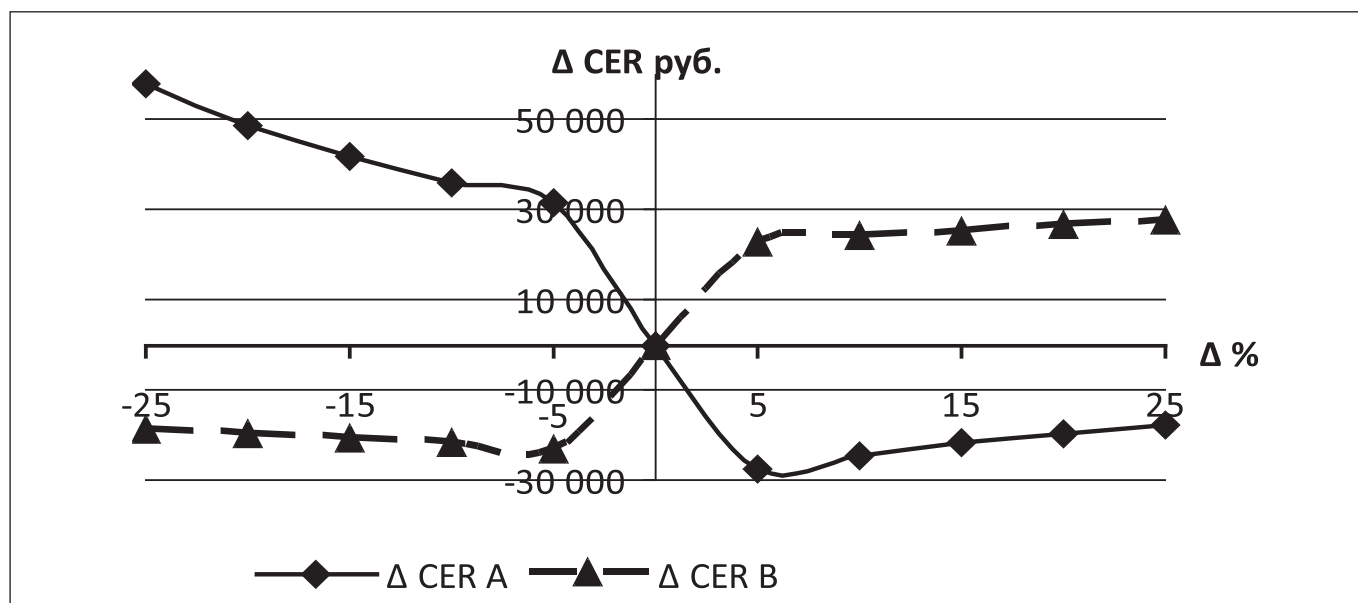


Рис. 5. Анализ чувствительности схемы FOLFOX (с Элоксатином) при адъювантной химиотерапии операбельного рака ободочной кишки. А — динамика разницы CER по сравнению с исходным при изменении цены Элоксатина при постоянной эффективности; В — динамика разницы CER при изменении эффективности при постоянной цене Элоксатина

Были рассчитаны ПЗ на лечение, включавшие стоимость лекарственных препаратов, диагностических процедур и затраты на стационар. Суммарные ПЗ в группе FU/LV/OXA составили чуть более 364 000 руб., что почти в 3 раза выше, чем в группе FU/LV (рис. 6). С учетом дисконтирования 5% на период 31,8 месяцев наблюдения они составят 337 155 руб. и 119 486 тыс. руб. соответственно. Однако утилитарная стоимость не отражает фармакоэкономических перспектив, поскольку не учитывает результаты лечения.

Расчет коэффициента CER проводили с расчетом двух видов эффективности — прогрессирование процесса и выживаемость без прогрессии (табл. 15). Расчет CER = ПЗ : (частота отсутствия прогрессирования × 100%). Также был использован показатель консолидированной оценки CER (ПКО) = CER : частота выживших без прогрессии, который отражает затраты на 1% отсутствия прогрессирования, отнесенные на частоту выживания без прогрессии. Чем он выше, тем менее экономична фармакотерапия.

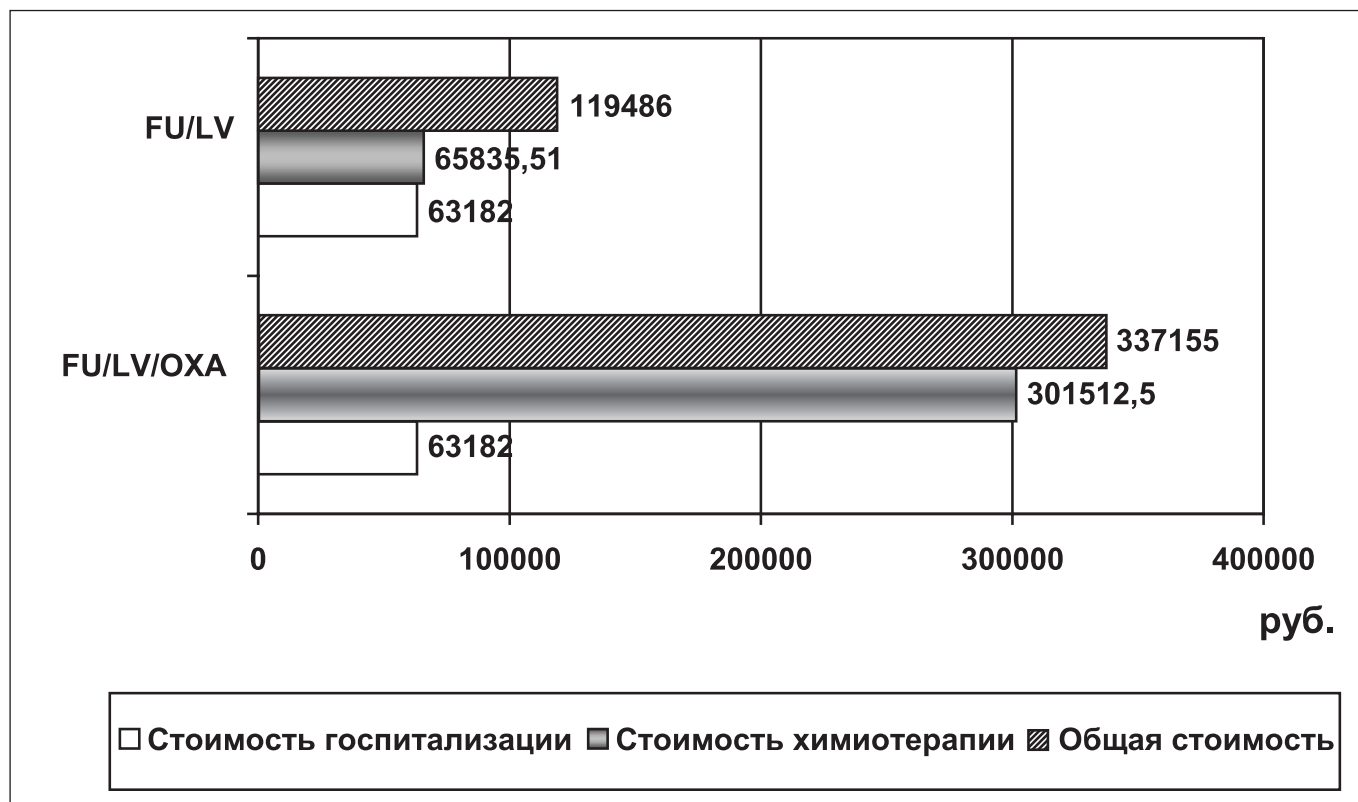


Рис. 6. Прямые затраты на химиотерапию первой линии при метастатическом колоректальном раке (общая стоимость дисконтирована)

Как видно из представленных в табл. 16 данных, ПКО для схемы с Элоксатином меньше, чем без него, на 2,4%. Несмотря на, казалось бы, небольшую разницу в стоимостных эквивалентах сравниваемых программ, не следует забывать о гуманитарной составляющей — большему числу спасенных жизней без прогрессирования заболевания в случае применения Элоксатина.

Таким образом, применение Элоксатина в первой линии химиотерапии КРР совместно с 5-фторурацилом и лейковорином является экономически более оправданным, чем терапия без элоксатина.

Был проведен односторонний анализ чувствительности полученных результатов базового сценария к изменениям основных показателей, таких как эффективность лечения и стоимость ХТ с шагом  $\pm 5\%$  в каждую сторону до  $-25\%$  и  $+25\%$  соответственно. В качестве нулевой точки цены взята стоимость FU/LV/OXA при метастатическом КРР 337 155 руб., а в качестве нулевой точки для эффективности — параметр «нет прогрессии» — 0,62. Определены CER в зависимости от изменяющихся параметров и вычислена разница между исходным CER и вычисленными его

значениями по каждой позиции (табл. 16, рис. 7). Установлено, что в наибольшей степени экономичность схемы FU/LV/OXA (с Элоксатином) зависит от эффективности — при уменьшении эффективности на 10% схема становится экономически невыгодной, также, как и при увеличении стоимости на 25%, поскольку значение CER превышает значение 3 ВВП на душу населения. Разница между  $\Delta$  CER при снижении эффективности на 25% и  $\Delta$  CER при увеличении стоимости Элоксатина на 25% положительная и составляет более 75 тыс. руб. Данное значение свидетельствует о том, что экономическую целесообразность схемы определяет ее эффективность, а не стоимость Элоксатина, которая может быть даже увеличена против существующей до 15%, что не скажется на целесообразности включения препарата в схемы ХТ.

**Модель 3. «Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки первой линии терапии метастатического КРР схемами с оксалиплатином и иринотеканом».**

Была рассчитана стоимость болезни (СБ), как сумма ПЗ на лечения. Затраты включили в

Таблица 15

Расчет фармакоэкономических показателей первой линии химиотерапии метастатического колоректального рака. Модель 2

Схема	Суммарные затраты (руб.)	Прогрессия (нет прогрессии) (вероятность)	Затраты-эффективность CER (руб.)	Число выживших без прогрессии (вероятность)	Показатель консолидированной оценки (руб.)	Разница в показателях консолидированной оценки (руб.)
FU/LV/OXA	337 155	0,38 (0,62)	5 437	0,06	90 616	2 144
FU/LV	119 486	0,72 (0,28)	4 267	0,046	92 760	

Таблица 16

Результаты анализа чувствительности при пошаговом изменении эффективности или стоимости схемы FU/LV/OXA при первой линии химиотерапии метастатического колоректального рака

% изменения параметра	Пошаговое изменение эффективности (%)	CER в зависимости от изменения эффективности (руб.)	Δ CER по отношению к нулевому уровню CER (руб.)	Пошаговое изменение стоимости (руб.)	CER в зависимости от изменения стоимости (руб.)	Δ CER по отношению к нулевому уровню CER (руб.)
-25	37	911 229,73	108 479	260 884	420 780,83	-22 146
-20	42	802 750,00	85 398	274 615	442 927,19	-23 311
-15	47	717 351,06	68 976	289 068	466 239,14	-24 538
-10	52	648 375,00	56 875	304 282	490 778,04	-25 830
-5	57	591 500,00	47 701	320 297	516 608,47	-27 189
0	62	543 798,39	0	337 155	543 798,39	0,00
5	67	503 216,42	-40 581	354 013	570 988,31	27 189
10	72	468 270,83	-34 945	371 713	599 537,72	28 549
15	77	437 863,64	-30 407	390 299	629 514,61	29 976
20	82	411 164,63	-26 699	409 814	660 990,34	31 475
25	87	387 534,48	-23 630	430 305	694 039,86	33 049

себя стоимость лекарственных препаратов, стоимость диагностических процедур и затраты на стационар.

Суммарные ПЗ в группе FOLFOX были на 18,2% выше, чем суммарные ПЗ в группе IFL (рис. 8), однако это соотношение не отражает истинных фармакоэкономических результатов вследствие разной клинической эффективности этих режимов (табл. 7).

Большая экономичность схемы FOLFOX в сравнении с IFL не вызывает сомнений (табл. 17). Показатель CER для выживаемости без прогрессии меньше в случае FOLFOX на 11,2% (FOLFOX: 476 260 руб. : 71% = 6 707 руб. за 1% эффективности, для IFL: 402 790 : 54% = 7 459 руб. за 1% эффективности). Аналогичный подсчет CER для показателя «выжить без прогрессии за год» подтверждает, что CER для FOLFOX (с Элоксатином) на 26,1% меньше, чем для IFL. Очевидно, что со снижением эффективности возрастают затраты. Схема FOLFOX экономичнее, чем IFL, с точки зрения стоимости одного месяца сохраненной жизни на 9,93%. Подтверждение экономичности FOLFOX

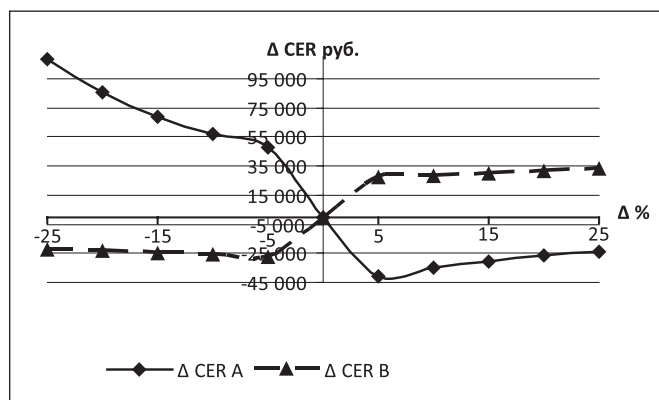


Рис. 7. Анализ чувствительности схемы FU/LV/OXA (с Элоксатином) при химиотерапии метастатического колоректального рака. А — динамика разницы CER по сравнению с исходным уровнем при изменении цены Элоксатина при постоянной эффективности; В - динамика разницы CER при изменении эффективности при постоянной цене Элоксатина.

(с Элоксатином) в сравнении с IFL получено и при определении стоимости шанса выжить в течение полугода и года. Применение схемы FOLFOX позволяет сохранить дополнительно 1,9 жизней до прогрессии. Схема FOLFOX дает

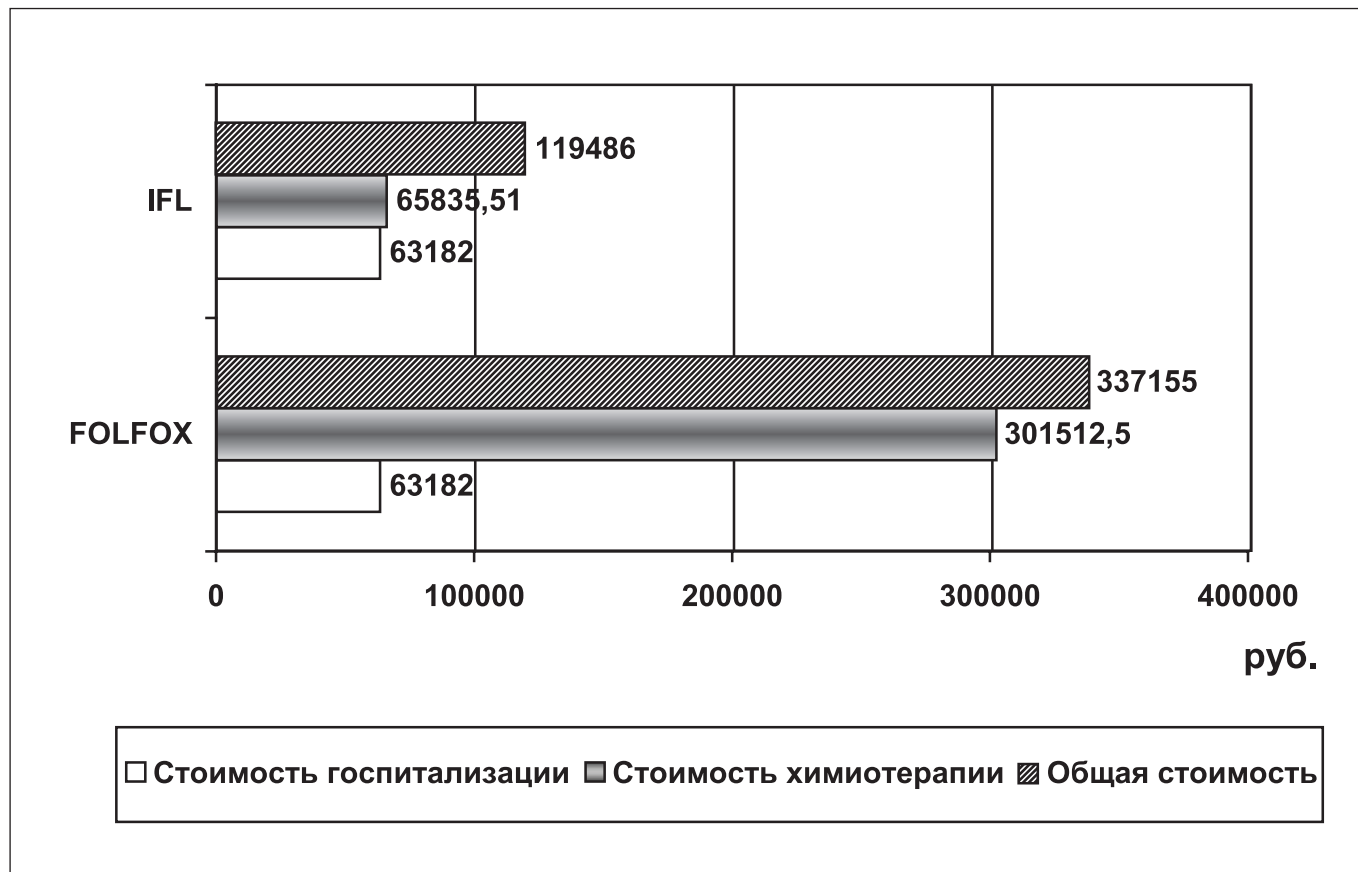


Рис. 8. Прямые затраты на химиотерапию первой линии схемами FOLFOX (с Элоксатином) и IFL (с ринотеканом) при метастатическом колоректальном раке (общая стоимость дисконтирована)

Таблица 17

Фармакоэкономическое сравнение схем первой линии химиотерапии метастатического колоректального рака

Схема	Суммарные затраты (руб.)	CER выжить без прогрессии за полгода (руб.)	CER выжить без прогрессии за год (руб.)	Средняя стоимость одного месяца жизни (руб.)	Средняя стоимость одного шанса выжить в течение полугода (руб.)	Средняя стоимость одного шанса выжить в течение года (руб.)
FOLFOX	476 260	6 707	14 883	24 423	231 194	253 329
IFL	402 790 (-73 470)	7 459 (+752)	20 139 (+5 256)	26 852 (+ 2 429)	839 145 (+ 607 951)	759 981 (+ 506 652)

дополнительно 1,8 месяца до прогрессии заболевания.

Расчет CER по показателю «ответ на терапию» свидетельствует о том, что схема FOLFOX с экономической точки зрения предпочтительнее IFL (CER для FOLFOX на 27,3% меньше, чем для IFL) (табл. 18).

Этот важный аспект экономики препарата позволяет считать Элоксатин экономически выгодным и более предпочтительным, чем IRI для комбинирования с 5-фторурацилом и лейковорином при лечении метастатического КРР. Если принять нулевую гипотезу, что все

деньги, отпущенные на схемы, были потрачены на группы по 100 больных на каждый вариант лечения, то эффективность вложений в одну спасенную жизнь будет выше в группе FOLFOX в 1,84 раза.

Эффективность вложений рассчитана как отношение суммарной стоимости лечения больных, у которых результат (сохранение жизни) был достигнут, к суммарной стоимости лечения тех, у кого он не был получен (жизни не сохранены). Тогда для FOLFOX эффективность вложений составит  $(476\,790 \text{ руб.} \times 44) : (476\,790 \text{ руб.} \times 56) = 20\,978\,760 \text{ руб.} : 26\,700\,240 \text{ руб.} =$



Таблица 18

Экономичность схем химиотерапии с учетом «ответа на терапию» первой линии при метастатическом колоректальном раке

Схема	Суммарные затраты (руб.)	Число первичных ответов (%)	Коэффициент CER (руб.)	Эффективность вложений (коэффициент)
FOLFOX	476 790	43,83 (больше)	10 878 (экономичнее)	0,79 (экономичнее)
IFL	402 790	29,61	14 968	0,43

0,79, а для IFL —  $(402\,790 \text{ руб.} \times 30) : (402\,790 \text{ руб.} \times 70) = 12\,083\,700 \text{ руб.} : 28\,195\,300 \text{ руб.} = 0,43$ , что ниже (более затратно), чем для FOLFOX (с Элоксатином) на 45,6%. Иными словами, на каждый вложенный в схему с Элоксатином рубль в течение года не возвращается 21 коп., в то время как при использовании IFL, вследствие ее меньшей эффективности, теряется на 45,6% средств больше, что неоспоримо доказывает экономические преимущества Элоксатина.

Для уточнения правильности вывода об экономических преимуществах схемы с Элоксатином использован «альтернативный сценарий», в котором эффективности обеих схем были искусственно выровнены и математически обработаны. При применении схемы FOLFOX продолжительность жизни в среднем составляет 19,5 мес., в то время как при использовании IFL — только 15 мес. За отправную точку взята стоимость сохранения жизни в течение года (табл. 15). Для FOLFOX она составит  $24\,423 \text{ руб.} \times 12 \text{ мес.} = 293\,076 \text{ руб.}$ , для IFL —  $26\,852 \text{ руб.} \times 12 \text{ мес.} = 322\,224 \text{ руб.}$  на 1 выжившего больного. В качестве показателя эффективности взяты месяцы добавленной жизни. Проведена коррекция на эффективность (табл. 7) — в схеме FOLFOX она составляла 0,32 за год, а в схеме IFL — 0,2 за год. Полученные значения стоимости года разделены на эффективность, а данные аппроксимированы на весь 19,5-месячный цикл выживания по месяцам (реальный в случае FOLFOX и искусственно продленный для схемы IFL).

Полученные данные (рис. 9) полностью подтверждают экономические преимущества схемы с Элоксатином перед схемой с иринотеканом. В случае равного «дожития» — до 19,5 мес. — показатель CER для схемы FOLFOX будет по затратам на 75,9% меньше, чем для схемы IFL. В точке 6 мес. эта разница составляет 67,8%, в точке 12 мес. — 78,9% в пользу схемы с Элоксатином.

Таким образом, применение схемы FOLFOX (с Элоксатином) по всем проверенным показателям является более экономически оправданным, чем схемы без него. К тому же, гуманисти-

ческая составляющая Элоксатина (выживаемость больных при его применении) выше, чем при использовании иных схем, что может служить основанием для выбора схемы FOLFOX в качестве оптимальной для лечения метастатического КРР.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

В этом исследовании впервые в российских условиях с помощью методов математического моделирования произведено клинко-экономическое исследование оксалиплатина (Элоксатин) в схемах адъювантной химиотерапии операбельного рака ободочной кишки III стадии и в первой линии химиотерапии метастатического колоректального рака.

Рассчитывали суммарную стоимость, включающую стоимость лечения рака ободочной кишки III стадии после оперативного вмешательства и стоимость хирургического вмешательства без химиотерапии, стоимость лечения метастатического колоректального рака, с учетом таких показателей, как эффективность лечения, выраженная в безрецидивной выживаемости для операбельного РОК, а также в выжи-

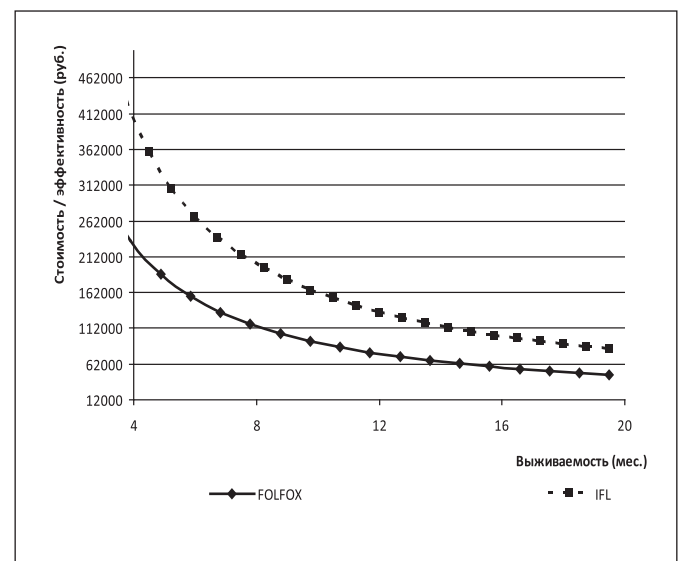


Рис. 9. «Альтернативный сценарий» модели 3

ваемости без прогрессирования для метастатического колоректального рака и общей эффективности в каждой группе лечения.

После проведенного анализа литературы, были предложены три модели исследования. Первая модель — анализ решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РОК схемой FOLFOX. Вторая модель — анализ решений для фармакоэкономической оценки первой линии химиотерапии метастатического КРР схемой FU/LV/OXA. Третья модель — анализ решений для фармакоэкономической оценки первой линии химиотерапии метастатического КРР схемой FOLFOX в сравнении с IFL.

Вероятность клинических исходов в каждой из исследуемых групп была смоделирована в деревьях решений, построенных согласно рекомендациям международного общества фармакоэкономических исследований. Выживаемость свыше периода наблюдения в клинических исследованиях смоделирована путем продления дерева решений с использованием модели Маркова.

В результате анализа адъювантной химиотерапии операбельного РОК были установлены клинические и экономические преимущества схемы FOLFOX по сравнению со схемой FU/LV. Клинические выгоды схемы FOLFOX заключаются в большей безрецидивной и общей выживаемости. При оценке перспективы выживаемости в течение 5 лет схема с Элоксатином позволяет сохранить 105 жизней, в то время как ХТ без него — 93 жизни, а при отказе в проведении ХТ вообще количество сохраненных жизней составило только 42. Прогнозные затраты на ХТ для сохранения одной жизни при применении схемы FOLFOX на 32,3% меньше, чем для FU/LV. Односторонний анализ чувствительности для схемы с Элоксатином (при изменении параметров лечения и стоимости с шагом  $\pm 5\%$  в каждую сторону до  $-25\%$  и  $+ 25\%$ ) выявил, что в наибольшей степени ее экономичность зависит от клинической эффективности, а не от стоимости препарата. Даже при увеличении цены Элоксатина на 20% против существующей, целесообразность применения этого препарата при операбельном РОК не изменяется.

Оценка экономической целесообразности первой линии ХТ метастатического КРР, проведенная в ходе моделирования, выявила практически равную экономичность схем FU/LV/OXA

и FU/LV. Однако, с учетом большей частоты прогрессирования процесса при использовании схемы без Элоксатина, чем с ним (72% и 38% соответственно) и меньшей выживаемости без прогрессирования (4,6% и 6% соответственно), финальные экономические результаты оказались в пользу схемы FOLFOX. Односторонний анализ чувствительности схемы с Элоксатином к изменению эффективности или цены препарата продемонстрировал большую зависимость экономической целесообразности применения от клинической результативности, чем от стоимости этого препарата.

Затраты на выживаемость (показатель «затраты-эффективность») без прогрессии в течение полугодия при использовании FOLFOX меньше, чем IFL, на 10,1%, а в течение года — на 26,1%. Средняя стоимость одного месяца жизни при осуществлении ХТ схемой с Элоксатином на 9,9% меньше, чем IFL. Средняя стоимость одного шанса выжить в течение полугодия на 72,4% меньше в случае использования FOLFOX, чем IFL, а года — на 66,7% меньше. Эффективность вложений в Элоксатин на 83,7% выше, чем в иринотекан, что во многом определяется большим количеством первичных ответов на ХТ в случае применения схемы FOLFOX, чем IFL. Для уточнения правильности вывода использован «альтернативный сценарий», в котором эффективность обеих вышеназванных схем была искусственно приравнена к одному специально рассчитанному сроку — 19,5 месяцев. В этом случае в конечной точке разница в показателях «стоимость-эффективность» составит 75,9% в пользу схемы с Элоксатином, а в точке «6 месяцев» — 67,8%.

Полученные нами экономические результаты согласуются с зарубежными данными, за границей оксалиплатин входит в программы государственного и страхового возмещения при онкологических процессах в кишечнике [24; 25].

## ВЫВОДЫ

1. При адъювантной химиотерапии рака ободочной кишки III стадии после оперативного вмешательства с клинико-экономических позиций целесообразно проводить лечение комбинацией 5-фторурацил + лейковорин + оксалиплатин (FOLFOX) по сравнению со схемой 5-фторурацил + лейковорин (FU/LV). В этом

случае оправданность финансовых вложений больше, поскольку на 32,2% снижаются затраты на сохранение одной жизни.

2. Экономичность схемы 5-фторурацил + лейковорин + оксалиплатин (FU/LV/OXA) при адъювантной химиотерапии рака ободочной кишки III стадии после оперативного вмешательства в большей степени определяется ее клинической эффективностью, чем стоимостью Элоксатина.

3. Элоксатин рекомендуется в качестве средства первой линии комбинированной химиотерапии при метастатическом колоректальном раке по сумме клинико-экономических преимуществ:

- схема с Элоксатином в клинико-экономической перспективе не дороже схемы 5-фторурацил + лейковорин, однако прогрессирование заболевания в случае ее применения в течение равного промежутка времени меньше, а число выживших пациентов — больше;
- по сравнению со схемой 5-фторурацил + лейковорин + иринотекан экономичность схемы с Элоксатином заключается в меньшей стоимости одного месяца жизни и шансов выжить в течение полугода и года (на 9,9%, 72,4% и 66,7% соответственно);
- при искусственном уравнивании параметров эффективности показатель «затраты-

эффективность» для схемы с Элоксатином меньше, чем для схемы с иринотеканом, на 67,8% через полгода и на 78,9% — через год лечения.

4. Экономичность схемы 5-фторурацил + лейковорин+ оксалиплатин в первой линии комбинированной химиотерапии метастатического колоректального рака в большей степени зависит от клинической эффективности, чем от стоимости Элоксатина.

5. Результаты клинико-экономической экспертизы позволяют заключить, что Элоксатин (оксалиплатин) — экономически целесообразен для включения в программы государственного возмещения для адъювантной химиотерапии операбельного рака ободочной кишки и для проведения первой линии химиотерапии метастатического колоректального рака (в сочетании с 5-фторурацилом и лейковорином).

#### Заявление от авторов:

Произведенные расчеты справедливы только для оригинального препарата оксалиплатина (Элоксатин) и не могут быть распространены на его другие (генерические) формы в связи с отсутствием данных о клинических результатах применения воспроизведенных препаратов.

#### Литература

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2006 (заболеваемость и смертность). М.: Антиф., 2008. — 248с.
2. Raymond E., Louvet C., Tournigand C. et al. Pemetrexed disodium combined with oxaliplatin, SN38, or 5-fluorouracil, based on the quantitation of drug interactions in human HT29 colon cancer cells. *Int J Oncol* 2002; 21(2): 361-367.
3. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. Ред. В.Б.Герасимов, А.Л.Хохлов, О.И.Карпов. — М.: Медицина, 2005. — 352с.
4. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / Ю.Б. Белоусов. — М.: Общество клинических исследователей, 2000. — 579с.
5. Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации. Отраслевой стандарт клинико-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001-2002. МЗ СР РФ. Приказ от 27 мая 2002 г.
6. Gold M.R., Siegel J.E., Russell L.B., Weinstein M.C. (Eds.) Cost-effectiveness in Health and Medicine. New York: Oxford University Press, 1996.
7. Walley T., Haycox A., Boland A. (Eds.). Pharmacoeconomics. Elsevier Health Sciences, 2004.
8. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины : пер. с англ. / под ред. Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 347с.
9. Bland M., Altman DG. Statistics Notes: The odds ratio. *BMJ* 2000;320:1468.
10. www.hutchon.net
11. www.pharmindex.ru
12. www.goszakaz.ru

13. *Lajolo P., de Camargo B., Giglio A.* Omission of day 2 of antiemetic medications is a cost saving strategy for improving chemotherapy-induced nausea and vomiting control. *Am J Clin Oncol* 2009;32:23-26.
14. Стандарт медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием ободочной кишки. Приказ МЗ и СР РФ №738 от 1 декабря 2005 г.
15. *Andre T., Corrado B., Mounedji-Boudiaf L. et al.* Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51.
16. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT): Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995;345:939-944.
17. *Hospers G.A.P., Schaapveld M., Nortier J.W.R. et al.* Randomised phase III study of biweekly 24-h infusion of high-dose 5FU with folinic acid and oxaliplatin versus monthly plus 5-FU/folinic acid in first-line treatment of advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2006;17(3):443-449.
18. *Sanoff H.K., Sargent D.J., Campbell M.E. et al.* Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741. 2008;26(35):5721-5727.
19. *Hillner B.E., Schrag D., Sargent D.J., et al.* Cost-Effectiveness projections of Oxaliplatin and infusional fluorouracil versus Irinotecan and bolus fluorouracil in first line therapy for metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 2005;104 (9):1871-84.
20. *Andr T., Boni C., Navarro M. et al.* Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3109-16.
21. *Weinstein M., O'Brien B., Hornberger J., et al.* Principles of good practice of decision analytic modeling in health care evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies. *Value Health* 2003; 6:9-17.
22. *Тарасов В.А., Побегалов Е.С., Виноградова М.В. и др.* Хирургическое лечение больных метастатическим колоректальным раком. — *Практическая онкология* 2005; 6(2):92-102.
23. *Horner M.J., Ries L.A.G., Krapcho M., et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2006/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/), based on November 2008 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2009.
24. *O'Neil B.H., Goldberg R.M.* Innovations in chemotherapy for metastatic colorectal cancer: an update of recent clinical trials. *Oncologist.* — 2008;13(10):1074-1083.
25. *Shiroiwa T., Fukuda T., Tsutani K.* Cost-effectiveness analysis of XELOX for metastatic colorectal cancer based on the NO16966 and NO16967 trials. *Br J Cancer.* 2009;101(1):12-18.

RU.OXA.09.10.06