

Как отмечалось выше, многофакторный анализ позволил выделить наиболее информативные признаки, влияющие на 5-летний прогноз у молодых больных раком тела матки. Использование коэффициентов решающего правила позволяет без применения ЭВМ, т. е. для каждой отдельной больной раком тела матки, прогнозировать в 83,5% результаты лечения.

Поступила 17.10.01 / Submitted 17/10.01

© Т. В. Аркадьева, 2002
УДК 616-006-085:336

Т. В. Аркадьева

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ «СТОИМОСТЬ — ЭФФЕКТИВНОСТЬ» КАК СПОСОБ РАЦИОНАЛЬНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ БЮДЖЕТНЫХ СРЕДСТВ В ОНКОЛОГИИ

Городской онкологический диспансер, Краснодар

Использование дорогостоящих методов лечения в онкологии, особенно сегодня, требует детального анализа, отражающего наряду с клинической и экономическую эффективность любого вида лекарственного лечения и не в единичном (конкретном) случае, а в аспекте перспективы отдачи вложенных средств как для лечебного учреждения, так и системы здравоохранения в целом.

В онкологии чем чаще и быстрее удается достичь ремиссии процесса, тем более экономичным (исходя из модели возврата вложенных средств) является тот или иной метод лекарственного лечения.

Анализ «стоимость — эффективность» как раз и определяет те вмешательства, которые позволяют добиться максимальной пользы за счет имеющихся материальных ресурсов.

Фармакоэкономический анализ «стоимость — эффективность» проводится в два этапа. На первом этапе проводится определение стоимости для каждой из изучаемых схем химиотерапии путем вычисления средних и предельных расходов на лечение одного пациента. На втором этапе определяется величина коэффициента стоимость — эффективность.

I. Анализ стоимости проводится путем вычисления размеров средних и предельных расходов, затраченных на лечение (для каждой схемы химиотерапии).

Размеры расходов определяются методом «анализа решений». Этот метод позволяет принимать решения по сложным проблемам и процессам, которые разбиваются на отдельные блоки, с тем чтобы каждый блок можно было подвергнуть

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Баринов В. В. Рак тела матки (диагностика, лечение, факторы прогноза). Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1999.
2. Дильман В. М. Эндокринологическая онкология. — Л., 1983.
3. Трапезников Н. Н., Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1998 г. — М., 2000.
4. Di Saia P. J., Creasman W. T. Clinical Gynecologic Oncology. — St. Louis, 1992.
5. Rogerson L., Downes E. // Eur. J. Gynaecol. Oncol. — 1998. — Vol. 19, N 4. — P. 331—332.

T.V. Arkadyeva

PHARMACOECONOMIC COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS AS A RATIONAL APPROACH TO USE OF BUDGET RESOURCES IN ONCOLOGY

City Cancer Hospital, Krasnodar

Administration of expensive cancer treatments requires careful analysis of both clinical and economic effectiveness of chemotherapy not only per a specific case but in view of return of the cost for the specific clinic and health service as a whole.

Effectiveness (in terms of cost return) of a chemotherapy regimen in oncology is the greater, the more frequently and faster it results in tumor response.

Cost-effectiveness analysis helps to determine medical interventions that produce maximal benefit per treatment cost.

The cost-effectiveness pharmacoeconomic analysis consists of two phases. The first phase involves calculation of mean and limit costs per case for every chemotherapy schedule. The second phase is calculation of the cost-effectiveness ratio.

1. Cost analysis is calculation of mean and limit costs of treatment (for every chemotherapy schedule).

The costs are calculated by analysis of decisions. This approach helps to make decisions on complex problems and processes that are divided into separate units to be further analyzed in detail. The analysis is performed using a special computer program DATA (Decision Analysis by TreeAge™) developed for health service (TreeAge Software Inc., University of Massachusetts). The program creates a tree of clinical decisions including alternative strategy decisions, probabilities and final results (outcomes). The clinical decision tree is based on a decision node. The decision node is a starting point reflecting graphically the moment of decision making. Every branch then divides into several sub-branches (depending upon the number

более детальному анализу. Он проводится при помощи специальной компьютерной программы DATA (Decision Analysis by TreeAge™), созданной для системы здравоохранения («TreeAge software, inc.», University of Massachusetts). Суть программы заключается в графическом построении экономической модели «дерева клинических решений», включающего в себя альтернативы стратегического выбора, степень вероятности наступления последующих событий и конечные результаты (исходы). Основанием «дерева клинических решений» является узел выбора. Узел выбора — это отправная точка, отображающая графически момент выбора различных методов лечения. В последующем каждая ветвь подразделяется на различное число подветвей (в зависимости от числа введенных в программу вариантов результатов лечения, степень вероятности развития которых должна быть задана в условии, а на графике выражается в цифровом значении под каждой альтернативной ветвью), исходящих из заданного числа узлов альтернатив. Все подветви заканчиваются выходным результатом, который является одновременно результатом проведенного лечения.

Для построения «дерева клинических решений» используются данные, полученные при исследовании клинической эффективности каждой из изучаемых схем химиотерапии:

- число общих эффектов;
- число случаев стабилизации процесса;
- число случаев прогрессирования процесса.

Так, для построения «дерева клинических решений» были определены альтернативные стратегии лечения больных, их эффективность и произведена оценка степени вероятности их наступления.

Построение «дерева клинических решений» производится с использованием специальной компьютерной программы. Графическое построение модели является отображением введенных в специальную таблицу всех необходимых данных, касающихся стоимости используемых ресурсов, возможных вариантов результата лечения и вероятностей их развития. Программа автоматически проводит статистическую обработку введенных данных на основании параметрических критериев.

Программа DATA является собственностью создательшей ее компании «TreeAge software, inc.» и не подвергается расшифровке математических действий, лежащих в ее основе.

В данной статье приводится сравнительный анализ «стоимость — эффективность» трех схем первой линии терапии первично-диссеминированного (ПДРМЖ) и метастатического рака молочной железы (МРМЖ): TAD, Nav/Dox и CAF.

Из 75 больных ПДРМЖ и МРМЖ мы создали 3 группы наблюдения по 25 женщин (табл. 1). При формировании групп был использован выборочный способ наблюдения. Отбор пациенток в группы происходит методом «копия — пара».

Кроме того, существовали клинические критерии отбора пациенток при формировании групп наблюдения. На момент начала лечения общее состояние всех пациенток соответствовало критериям оценки ECOG — ВОЗ 0—II степени [1]. Больные имели измеряемые опухолевые очаги и/или документированный стандартными методами генерализованный процесс. Во всех случаях диагноз был подтвержден морфологически.

Оценка степени распространенности опухолевого процесса оценивалась по «Международной классификации

Таблица 1

Table 2

Распределение пациенток в зависимости от характера заболевания

Case distribution with respect to disease type

Число больных	ПДРМЖ	МРМЖ
75 (100%)	42 (56%)	33 (44%)
No. of cases	PABC	MBC

of treatment regimens included into the program whose probabilities are given in the problem condition and are numerically expressed under every alternative branch of the graph) in a pre-set number of alternative nodes. All the sub-branches end in an output result which is also a treatment outcome.

The clinical decision tree is based on the following clinical study data for each of the chemotherapy schedules in question:

- number of complete responses;
- number of disease stabilizations;
- number of disease progressions.

So, to build a tree of clinical decisions one has to determine alternative treatment strategies and their efficacy and to calculate probability of these events.

The tree of clinical decisions is build using a special computer program. The resulting graph is a reflection of tabulated data concerning relevant costs, possible treatment outcomes and respective probabilities. The program performs statistical analysis of the input data by parametric tests.

The DATA program is a property of the manufacturer, i.e. TreeAge Software Inc., and its codes are closed.

This paper compares cost-effectiveness of three first line therapies for primary advanced (PABC) and metastatic (MBC) breast cancers: TAD, Nav/Doc and CAF.

The study was performed in 75 patients with PABC and MBC stratified into three groups of 25 women each (table 1). The groups were composed on the basis of sampling by copy-match approach.

When composing patient groups we also used clinical criteria. All the patients had ECOG-WHO performance status 0-II [1]. The patients had measurable disease and/or generalized disease as documented by standard methods.

Assessment of disease advance was made by TNM international classification of malignant tumors [6] and according to disease stage [4].

Since choice of treatment strategy in breast cancer depends upon disease stage, the control and test groups were well balanced with respect to all clinical characteristics.

Test group 1 was composed of 25 patients with PABC (14) and MBC (11) who received first line chemotherapy with taxotere and doxorubicin (TAD) consisting of taxotere 80 mg/m² and doxorubicin 50 mg/m² IV day 1, every 21 days.

Study program included 6 cycles of chemotherapy by TAD schedule. The 25 (100%) patients received a total of 138 cycles.

Test group 2 was composed of 25 women with PABC (14) and MBC (11) who received first line chemotherapy with navelbine and doxorubicin (Nav/Doc) consisting of navelbine 25 mg/m² and doxorubicin 25 mg/m² IV days 1 and 8, every 21 days.

Study program included 6 cycles of chemotherapy by (Nav/Doc) schedule. The 25 (100%) patients received a total of 136 cycles.

злокачественных опухолей TNM» [6] и по «Классификации по стадиям» [4]. Поскольку выбор метода лечения больных раком молочной железы зависит от стадии заболевания, то контрольная и опытные группы были уравновешены по всем клиническим параметрам.

В 1-ю опытную группу были включены 25 больных, страдающих ПДРМЖ (14) и МРМЖ (11), которые получали в качестве химиотерапии первой линии комбинацию таксотера и доксорубина (схема TAD).

Лечение проводилось по схеме: таксотер 80 мг/м² и доксорубин 50 мг/м² в 1-й день, внутривенное введение с интервалом 21 день.

Программа исследования включала проведение 6 курсов химиотерапии по схеме TAD. Всего у 25 (100%) пациенток проведено 138 курсов.

Во 2-ю опытную группу вошли 25 женщин, страдающих ПДРМЖ (14) и МРМЖ (11), которым проводили химиотерапию первой линии препаратами нагельбин и доксорубин (схема Nav/Dox).

Лечение проводилось по схеме: нагельбин 25 мг/м², доксорубин 25 мг/м², внутривенное введение в 1-й и 8-й дни курса с интервалом 21 день.

Программа исследования включала проведение 6 курсов химиотерапии по схеме Nav/Dox. Всего у 25 (100%) пациенток проведено 136 курсов.

В контрольную группу вошли 25 пациенток, страдающих раком молочной железы, которым проводилось стандартное лечение в качестве химиотерапии первой линии препаратами циклофосфан, доксорубин, 5-фторурацил (CAF). Лечение проводилось по схеме: циклофосфан 600 мг/м² внутривенно в 1-й день, доксорубин 50 мг/м² внутривенно в 1-й день, 5-фторурацил 600 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни курса. Интервал между курсами составлял 21 день.

Программа исследования предусматривала проведение 6 курсов CAF у 25 (100%) пациенток. Всего проведено 136 курсов.

Для расчета стоимости курса каждой из исследуемых схем химиотерапии в компьютерную программу DATA вводились данные стоимости: койко-дня; общего анализа крови; биохимического анализа крови; общего анализа мочи; рентгенографии органов грудной клетки; скинтиграфии скелета; УЗИ печени (или молочных желез); компьютерной томографии; препаратов, включенных в схему химиотерапии; препаратов, сопутствующих терапии, использовавшихся для каждой схемы.

Стоимость медицинских услуг каждой группы больных отображалась в верхней строке расчетов под каждой из основных ветвей «дерева клинических решений».

Для каждой пациентки в данном исследовании мы учитывали только стоимость проводимой химиотерапии без учета стоимости ранее перенесенных некоторыми из них методов лечения.

Кроме того, доказано, что при высокой эффективности схемы химиотерапии, т. е. при наступлении ремиссии, происходит так называемый возврат вложенных средств [3]. По перспективной модели, разработанной ее авторами, при эффективном лечении из общей суммы затрат на 6 курсов химиотерапии вычитается стоимость 2 курсов (следовательно, уменьшается стоимость химиотерапии из-за улучшения

The control group was composed of 25 breast cancer patients receiving standard first line chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, 5-fluorouracil (CAF) consisting of cyclophosphamide 600 mg/m² IV day 1, doxorubicin 50 mg/m² IV day 1, 5-fluorouracil 600 mg/m² IV days 1 and 8. Intercycle interval was 21 days.

Study program included 6 cycles of chemotherapy by CAF schedule in 25 (100%) patients to a total of 136 cycles.

The following data were used to calculate costs of chemotherapy schedules: costs of a bed-day, complete blood count, blood biochemistry, urinalysis, chest x-ray, bone scan, liver (or breast) ultrasound, computed tomography, chemotherapy and concomitant therapy drugs to be used in each schedule.

Cost of medical service for every patient group was specified in the upper line under every main branch of the clinical decision tree.

For every patient we considered costs of the chemotherapy received within the study without previous treatment costs.

It was established previously that return of costs occurred if chemotherapy schedule was effective, i.e. response was achieved [3]. The prospective model involves subtraction of costs of 2 chemotherapy cycles from the total 6 cycle costs if the treatment was effective (chemotherapy costs decrease due to improvement of quality of life and increase in disease-free survival). In contrast, costs of treatment resulting in progressive disease are increased by the cost of 2 treatment cycles.

That is why besides mean cost of chemotherapy schedule, we also calculated mean cost of each chemotherapy schedule with respect to response and disease progression.

Clinical effectiveness was assessed by EORTC and WHO criteria [5].

We established that TAD and Nav/Dox were more effective in advanced breast cancer than CAF. TAD was more effective in primary disease and lung metastases while Nav/Dox induced higher response in lymph node and soft tissue metastases.

Treatment cost with respect to disease response and progression was also calculated using the DATA program that allowed statistical deviations, method sensitivity and other parameters to be taken into account.

Therapy costs in three treatment groups consisted of direct medical costs including:

- a) cost of patient hospitalization;
- b) cost of medical service;
- c) cost of drugs;
- d) cost of laboratory and instrumental investigations;
- e) cost of medical procedures;
- f) depreciation of medical equipment.

Further costs in this paper are expressed in US\$ because calculation of direct medical costs in rubles is difficult due to specific Russian economy conditions.

Indirect costs (work days lost by the patient and her family members or friends taking care of the patient, etc.) and intangible costs (e.g. non-measurable human factors such as suffering etc.) were not considered in this study.

Costs of antitumor drugs were calculated by price lists published in the Russian Pharmaceutical Bulletin, No.76, 1998 [2].

качества жизни и продолжительности безрецидивного периода). Противоположная картина наблюдается при расчете средств на лечение для пациенток с продолжающимся прогрессированием процесса. В данном случае стоимость химиотерапии обходится дороже на стоимость 2 курсов.

Поэтому в нашем исследовании кроме средней стоимости для каждой схемы химиотерапии мы рассчитывали среднюю стоимость для каждой комбинации лекарственных препаратов с учетом числа случаев регрессии и прогрессирования процесса.

Оценка клинической эффективности проводилась согласно критериям EORTC, а также критериям, разработанным группой экспертов ВОЗ с целью унификации оценки результатов лечения [5].

В результате было установлено, что схемы химиотерапии TAD и Nav/Dox, включающие современные противоопухолевые препараты, оказались эффективнее при оценке их терапевтических возможностей при различных клинических проявлениях распространенного РМЖ по сравнению с результатами лечения по классической схеме CAF. При этом удалось установить, что исследуемые комбинации обладают различной тропностью: TAD — более эффективна по своему действию на первичную опухоль и метастазы в легкие и кости, а Nav/Dox — более эффективна по своему действию при метастатическом поражении лимфоузлов и мягких тканей.

Стоимость в зависимости от эффекта химиотерапии с учетом числа случаев регрессии заболевания и прогрессирования процесса также определялась при помощи компьютерной программы DATA, которая позволяет производить эти расчеты с учетом возможных статистических отклонений, чувствительности методов и т.д.

Стоимость проводимой терапии в каждой из трех групп оценивали путем вычисления прямых медицинских затрат, включающих в себя:

- а) расходы на содержание пациентки в лечебном учреждении;
- б) стоимость профессиональных медицинских услуг;
- в) стоимость лекарственных препаратов;
- г) стоимость лабораторного и инструментального обследования;
- д) стоимость медицинских процедур;
- е) стоимость амортизации медицинского оборудования.

Учитывая сложность определения стоимости прямых медицинских затрат в рублях (из-за объективных экономических условий, складывающихся в стране), в данной работе в качестве денежной единицы измерения использовали стоимость, выраженную в американских долларах (USD).

Косвенные расходы (затраты, связанные с потерей трудоспособности пациенткой, или же производственные потери, которые несут навещающие пациентку члены ее семьи или друзья, и т. д.) и нематериальные расходы (т. е. человеческие факторы, которые нельзя точно измерить, — страдания и т. д.) в данном исследовании не учитывались, так как их изучение не входило в цели и задачи этой работы.

Расчет стоимости изучаемых комбинаций противоопухолевых препаратов проводился с учетом цен, опубликованных в Российском фармацевтическом бюллетене №76 за 1998 г. [2].

Calculation of costs of direct medical services was based on data from the directory of medical services in the region of Krasnodar (1996) currently in effect.

Actual costs of laboratory and instrumental investigations (for the Krasnodar City Cancer Hospital) on 01.01.2000 were calculated according to the above-mentioned reference book (table 2). The calculations were made in rubles and further converted into US\$.

Hospitalization cost was the product of the number of bed-days per chemotherapy cycle multiplied by cost of a bed-day. Hospitalization days differed for different chemotherapies and reached 18 days for TAD, 17 days for Nav/Dox and 16 days for CAF.

Cost of a bed-day was calculated by instructions for calculation of medical services as rendered on an inpatient basis approved by the RF Health Ministry on 27.01.99.

Costs per bed-day included (table 3):

- 1) costs of patient's stay in the hospital (alimentation; public utilities, e.g. water supply and sewage, heat and electric power supply, garbage collection; stationery and current care costs; bedding and bed-clothes, uniform for medical personnel, etc);
- 2) wages (medical, administrative, service personnel);
- 3) extra payments to personnel;
- 4) other medical costs (expendable medical materials, etc).

II. Cost-effectiveness analysis is calculation of cost-effect ratio (R_{ef}) which is the difference of ratios of the possible increase in costs due to disease progression (C_1) and the cost reduction due to disease response (C_2).

The possible increase in costs due to disease progression (C_1) is ratio of mean cost of each chemotherapy schedule in question (C_m) and mean cost of the same schedule with respect to disease progression (C_{pr}).

The cost reduction due to disease response (C_2) is ratio of mean cost of each chemotherapy schedule in question (C_m) and mean cost of the same schedule with respect to disease response (C_{res}).

$$R_{ef} = C_1 - C_2 = C_m/C_{pr} - C_m/C_{res}$$

Result of the analysis by the DATA program is a tree of clinical decisions. The following data were used to build the tree besides cost of each chemotherapy schedule: number of objective responses, number of disease stabilizations, number of disease progressions, alternative treatment strategies, their effectiveness and probabilities.

Assessment of probabilities of treatment outcomes was made using the same program on the basis of clinical effectiveness of every combination in question (table 4).

The figure is a graphical presentation of data concerning costs of relevant resources, possible treatment outcomes and their probabilities.

For every patient we considered costs of the chemotherapy received within the study without previous treatment costs.

It was established previously that return of costs occurred if chemotherapy schedule was effective, i.e. response was achieved [3]. The prospective model involves subtraction of costs of 2 chemotherapy cycles from the total 6 cycle costs if the treatment was effective (chemotherapy costs decrease due to improvement of quality of life and increase in disease-free survival). In contrast, cost of treatment resulting in progressive disease is increased by the cost of 2 treatment cycles.

Таблица 2

Table 2

Расчет стоимости лабораторных и инструментальных исследований по Краснодарскому городскому онкологическому диспансеру на 01.01.2000
 Costs of laboratory and instrumental investigations for Krasnodar City Cancer Hospital on 01.01.2000

Исследование	Время		Расходы										Итого	
	врача	среднего медицинского персонала	заработная плата медицинского персонала	заработная плата прочего персонала	все-го	начисления на заработную плату	канцелярские принадлежности	медикаменты	мягкий инвентарь	прочие	амортизация оборудования	коммунальные услуги	рубли	USD
Общий анализ крови Complete blood count	6	27	7,71	3,47	11,18	4,30	1,12	32,50	4,58	79,38	60,25	29,74	223,05	8,00
Общий анализ мочи Urinalysis	5	13	4,43	1,99	6,42	2,47	0,64	21,90	2,63	62,25	53,69	17,09	167,10	6,00
Биохимический анализ крови Blood biochemistry	7	35	9,73	4,38	14,11	5,43	1,41	35,60	5,78	68,60	180,00	37,53	348,46	12,50
Рентгеноскопия X-ray	40	20	17,80	8,01	25,81	9,94	2,58	150,00	10,58	86,52	136,72	68,65	490,80	17,61
Сцинтиграфия скелета Bone scan	40	40	22,00	9,90	31,90	12,28	3,19	346,00	13,08	19,50	39,58	84,85	550,38	19,75
Компьютерная томография Computed tomography	80	60	39,80	17,91	57,71	22,22	5,77	452,00	23,66	117,15	213,67	153,51	1045,69	37,52
УЗИ Ultrasound	45	30	21,60	9,72	31,32	12,06	3,13	2,36	12,84	76,00	900,00	83,31	1121,02	40,22
ЭКГ ECG	40	40	22,00	9,90	31,90	12,28	3,19	2,10	13,08	21,67	9,27	84,85	178,34	6,40
Study	doctors	nurses	wages of medical personnel	wages of other personnel	total	extra wages-related payments	stationery costs	drugs costs	bedding and clothes	other	equipment depreciation	public utilities	rubles	US\$
	Time		Costs										Total costs	

Примечание. Стоимость 1 мин работы: врача — 0,34 руб., среднего медицинского персонала — 0,21 руб. Здесь и в табл. 3 курс USD ЦБ РФ на момент расчета составлял 27,87 руб. за 1 USD.

Note. Cost per min work of doctor is 0.34 rubles, of nurse 0.21 rubles; here and in table 3: Central Bank exchange rate was 27.87 rubles for 1 US\$.

Расчет стоимости прямых медицинских затрат производился согласно данным, содержащимся в Справочнике медицинских услуг лечебно-профилактических учреждений Краснодарского края (1996), действующем и поныне.

Расчет фактической стоимости (для конкретного лечебного учреждения — Краснодарского городского онкологического диспансера) лабораторных и инструментальных исследований на 01.01.2000 производился на основании данных, представленных в I разделе «Справочника моделей простых медицинских услуг» вышеуказанного источника (табл.2). Расчет был произведен в рублях с последующим переводом в USD.

Стоимость госпитализации определялась путем умножений числа дней, проведенных в отделении при каждом курсе химиотерапии, на себестоимость койко-дня. Число дней госпитализации для проведения курса химиотерапии в каждой схеме было различным и составляло: для схемы TAD — 18 дней; для схемы Nav/Dox — 17 дней; для схемы CAF — 16 дней.

Расчет себестоимости койко-дня производился на основании «Инструкции по расчету стоимости медицинских услуг в стационарных больничных учреждениях», составленных НПО Медсоцэкономинформ и утвержденных Минздравом РФ от 27.01.99.

В себестоимость 1 койко-дня были включены (табл.3):

1) расходы на содержание пациента в лечебном учреждении, т.е. затраты на питание; коммунальные услуги: водоснабжение и канализация, теплоэнергия, электроэнергия, вывоз мусора; расходы на канцелярские принадлежности и предметы для текущих хозяйственных целей; затраты на мягкий инвентарь (постельные принадлежности, спецодежда медицинского персонала и т. д.);

2) заработная плата медицинского персонала, т.е. заработная плата всего медицинского персонала, работающего в отделении, заработная плата административного, хозяйственного и другого обслуживающего персонала;

3) начисления на заработную плату;

4) прочие медицинские расходы (расходные медицинские материалы и т. д.).

II. Проведение анализа «стоимость — эффективность» заключается в вычислении коэффициента «стоимость — эффективность» ($K_{эф}$), который представляет собой разницу отношений возможного прироста затрат за счет вероятных случаев прогрессирования заболевания (C_1) и экономии вследствие вероятных случаев регрессии процесса (C_2).

В свою очередь возможный прирост затрат за счет вероятных случаев прогрессирования заболевания (C_1) равен отношению величины средней стоимости каждой из изучаемых схем химиотерапии (C_{cp}) к средней стоимости для схемы с учетом числа случаев прогрессирования процесса ($C_{пр}$). Коэффициент экономии вследствие вероятных случаев регрессии процесса (C_2) вычисляется путем деления средней стоимости изучаемой комбинации лекарственных препаратов (C_{cp}) на среднюю стоимость этой комбинации с учетом числа случаев регрессии заболевания ($C_{перп}$):

$$K_{эф} = C_1 - C_2 = C_{cp} / C_{пр} - C_{cp} / C_{перп}$$

Результатом обработки данных компьютерной программой DATA является графическое изображение — «дерево клинических решений». Для построения «дерева клинических решений» в программу кроме стоимости каждого курса химиотерапии

Таблица 3

Расчет себестоимости 1 койко-дня
Costs per bed-day

Table 3

Наименование расходов	Сумма, руб.
Расходы на содержание пациентки в лечебном учреждении / Cost of patient hospitalization:	
— оплата коммунальных услуг и услуг связи public services and communication	42,14
— расходы на питание больной alimentation	37,98
— приобретение канцелярских принадлежностей и предметов для хозяйственных целей stationery and current care needs	7,04
— приобретение мягкого инвентаря bedding and clothes	5,56
Расходы на оказание профессиональных медицинских услуг и медицинских процедур в отделении стационара / Costs of inpatient medical services and procedures:	
— заработная плата персонала стационарного отделения, администрации и прочего персонала wages of hospital personnel, administration and other personnel	22,75
— начисления на заработную плату extra wages-related payments	8,76
— прочие медицинские расходы other medical costs	10,38
Итого Total	134,61 (4,83 USD)
Service	Cost, rubles

That is why besides mean cost of chemotherapy schedule we also calculated mean cost of each chemotherapy schedule with respect to response and disease progression.

Treatment cost with respect to disease response and progression was also calculated using the DATA program that allowed statistical deviations, method sensitivity and other parameters to be taken into account.

So, mean costs of chemotherapy schedules analyzed were: TAD 9,752 US\$, Nav/Dox 2,521 US\$, CAF 1,640 US\$.

Costs of chemotherapy schedules with respect to treatment outcome are presented in table 5.

The following conclusion may therefore be made. TAD is the most expensive chemotherapy with a mean cost per case 9,752 US\$ that is 5.9-fold greater than CAF cost (1,640 US\$ per case).

Nav/Dox was cheaper: 2,521 US\$ per case, i.e. 1.5-fold as expensive as CAF (1,640 US\$ per case).

However, return of costs is observed as a result of TAD administration as well as cost reduction due to improvement of quality of life and increase in disease-free survival. Therefore, mean TAD cost with respect to response is 7,541.5 US\$, i.e. 5.5-fold cheaper than the control CAF schedule if response is taken into account (1,355.75 US\$ per case).

TAD cost per case with respect to disease progression (10,142.08 US\$) is 5.7-fold greater as compared to treatment in the control group (1,749.33 US\$). Mean cost per case of Nav/Dox with respect to disease progression (2,628.8 US\$) is 1.5-fold greater than in the control (1,749.33 US\$).

было внесено: число общих эффектов; число случаев стабилизации процесса; число случаев прогрессирования процесса; альтернативные стратегии лечения больных, их эффективность; оценка степени вероятности их наступления.

Оценка степени вероятности исходов лечения производилась при помощи той же компьютерной программы после заложения в нее результатов оценки клинической эффективности каждой из изучаемых комбинаций химиотерапии (табл. 4).

Графическое изображение введенных в компьютерную программу DATA всех необходимых данных, касающихся стоимости используемых ресурсов, возможных вариантов результатов лечения и вероятностей их развития представлено на рисунке.

Для каждой пациентки в данном исследовании учитывалась только стоимость проводимой химиотерапии без учета стоимости ранее перенесенных некоторыми из них методов лечения.

Кроме того, при высокой эффективности схемы химиотерапии, т. е. при наступлении ремиссии, происходит так называемый возврат вложенных средств [3]. По перспективной модели, при эффективном лечении из общей суммы затрат на 6 курсов химиотерапии вычитается стоимость 2 курсов (следовательно, уменьшается стоимость химиотерапии из-за улучшения качества жизни и продолжительности безрецидивного периода). Противоположная картина наблюдается при расчете средств на лечение для пациенток с продолжающимся прогрессированием процесса. В данном случае стоимость химиотерапии обходится дороже на сумму стоимости 2 курсов.

Поэтому, кроме средней стоимости для каждой схемы химиотерапии, была рассчитана средняя стоимость для каждой комбинации лекарственных препаратов с учетом числа случаев регрессии и прогрессирования процесса.

Стоимость в зависимости от эффекта химиотерапии с учетом числа случаев регрессии заболевания и прогрессирования процесса также определялась при помощи компьютерной программы DATA, которая позволяет производить эти расчеты с учетом возможных статистических отклонений, чувствительности метода и т. д.

Таким образом, средняя стоимость химиотерапии каждой из указанных схем будет равна: TAD — 9752 USD; Nav/Dox — 2521 USD; CAF — 1640 USD.

Стоимость лечения каждой из изучаемых комбинаций препаратов с учетом полученного во время лечения эффекта отображена в табл. 5.

Следовательно, можно сделать вывод, что из 3 изучаемых схем химиотерапии самой дорогостоящей была схема TAD, в которой средняя стоимость лечения 1 пациентки составляла 9752 USD, что в 5,9 раз дороже средней стоимости лечения 1 пациентки по схеме CAF (1640 USD).

Менее дорогостоящей оказалась схема Nav/Dox, в которой средняя стоимость лечения 1 пациентки составляла 2521 USD, что в 1,5 раза дороже средней стоимости лечения 1 пациентки по схеме CAF (1640 USD).

Однако при эффективном лечении, которое было отмечено для схемы TAD, происходит так называемый возврат вложенных средств и уменьшение стоимости химиотерапии из-за улучшения качества жизни и продолжительности безрецидивного периода. Исходя из вышеизложенного, средняя стоимость

Таблица 4

Table 4

Распределение вероятных исходов (эффективности) лечения для каждой схемы химиотерапии
Distribution of treatment outcomes (response) of chemotherapy schedules

Эффект/ Response	TAD	Nav/Dox	CAF
Полная ремиссия Complete response	0,353	0,267	0,154
Частичная ремиссия Partial response	0,327	0,333	0,366
Стабилизация Stable disease	0,2	0,240	0,28
Прогрессирование Progressive disease	0,12	0,16	0,20

Таблица 5

Table 5

Стоимость курса химиотерапии с учетом полученного эффекта от лечения (USD)
Chemotherapy cost with respect to treatment response

Схема	Средняя стоимость	Средняя стоимость в зависимости от эффекта химиотерапии	
		с учетом регрессии	с учетом прогрессирования
TAD	9752	7541,5	10142,08
Nav/Dox	2521	2016,8	2628,8
CAF	1640	1355,72	1749,33
Schedule	Mean costs	disease response	disease progression
		Mean costs with respect to	

So, the use of more expensive modern drugs (taxotere and navelbine) is more cost-effective than standard cheaper CAF.

The following R_{ef} values were obtained by the above-mentioned formula.

Cost-effect ratio for TAD is

$$R_{efTAD} = 9,752/10,142.08 - 9,752/7,541.5 = 0.96 - 1.29 = -0.33.$$

Cost-effect ratio for Nav/Dox is

$$R_{efNav/Dox} = 2,521/2,628.8 - 2,521/2,016.8 = 0.95 - 1.25 = -0.29.$$

Cost-effect ratio for CAF is

$$R_{efCAF} = 1,640/1,749.33 - 1,640/1,355.72 = 0.93 - 1.2 = -0.27.$$

The cost-effectiveness analysis included only numerical values of R_{ef} . Therefore, the higher was the R_{ef} numerical value, the higher the probability of cost return.

Thus, both of the modern chemotherapies studied were cost effective: TAD (0.33), Nav/Dox (0.29), their cost-effectiveness being 1.13-fold and 1.07-fold greater as compared with the control schedule (0.27).

In conclusion, in spite of high cost, the antitumor drugs of the latest generation (taxotere and navelbine) not only provide high clinical response and longer disease-free survival but are also cost effective.

схемы TAD с учетом числа случаев регрессии составляет 7541,5 USD, что в 5,5 раз дешевле средней стоимости контрольной схемы CAF с учетом числа случаев регрессии (1355,73 USD).

Если сравнивать среднюю стоимость схемы TAD (10142,08 USD), затраченную на 1 пациентку, с учетом числа случаев прогрессирования заболевания, то она в 5,7 раза больше аналогичного показателя в контрольной группе (1749,33 USD). Средняя стоимость с учетом прогрессирования для схемы Nav/Dox (2628,8 USD) в 1,5 раза больше, чем в контрольной группе (1749,33 USD).

Таким образом, можно сделать вывод, что несмотря на значительную стоимость комбинаций, содержащих современные противоопухолевые препараты (таксотер и навельбин), применение их оказывается экономически более выгодным при учете их клинической эффективности по сравнению со стандартной, менее дорогостоящей схемой CAF.

На основании клинических результатов лечения, путем математического моделирования был определен (по указанной выше формуле) коэффициент «стоимость — эффективность» (Кэф) для каждой из исследуемых схем химиотерапии.

Для схемы TAD коэффициент «стоимость — эффективность» равен:

$$K_{\text{эф TAD}} = 9752/10142,08 - 9752/7541,5 = 0,96 - 1,29 = -0,33.$$

Для схемы Nav/Dox коэффициент «стоимость — эффективность» равен:

$$K_{\text{эф Nav/Dox}} = 2521/2628,8 - 2521/2016,8 = 0,95 - 1,25 = -0,29.$$

Для схемы CAF коэффициент «стоимость — эффективность» равен:

$$K_{\text{эф CAF}} = 1640/1749,33 - 1640/1355,72 = 0,93 - 1,2 = -0,27.$$

В анализе «стоимость — эффективность» учитывается только цифровое значение $K_{\text{эф}}$. Соответственно, чем больше в цифровом выражении коэффициент, тем выше вероятность возращения вложенных затрат.

Таким образом, из двух изучаемых в данном исследовании схем химиотерапии, содержащих новые противоопухолевые препараты, обе проявили более высокий уровень экономической эффективности TAD (0,33) и Nav/Dox (0,29), что в 1,13 и в 1,07 раза выше, чем значение Кэф в контрольной группе (0,27).

Таким образом, можно сделать вывод, что несмотря на высокую стоимость противоопухолевых препаратов нового поколения (таксотер и навельбин) они проявляют не только достаточно высокую клиническую эффективность в сочетании с более продолжительным безрецидивным периодом, но и обеспечивают значительный экономический эффект.

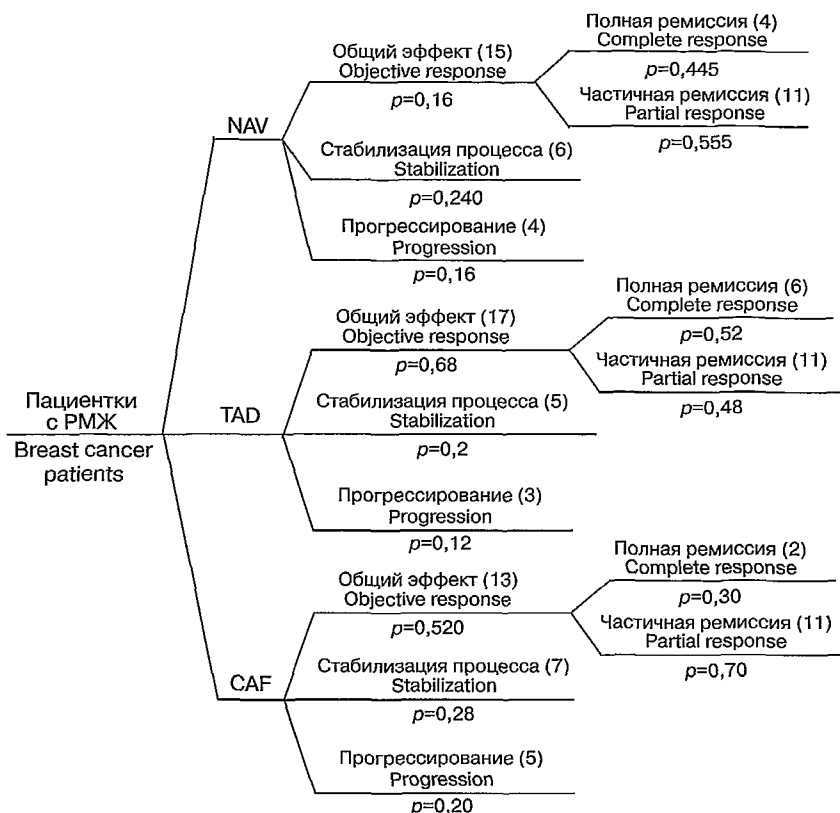


Схема. «Дерево клинических решений», построенное с учетом данных эффективности лечения.

В скобках — число больных ПДРМЖ; p — коэффициент возможности прогрессирования заболевания.

Figure. Tree of clinical decisions based on clinical efficacy data

Numbers in parentheses are cases with PABC; p is probability of disease progression.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Химиотерапия опухолевых заболеваний. Справочник / Под ред. Н. И. Переводчиковой. — М., 2000.
2. Российский фармацевтический бюллетень. — М., 1998. — № 76.
3. Drummond M. F., Davies L. M. // Int. J. Technol. Assessment. Health. Care. — 1991. — Vol. 7, N 4. — P. 561—573.
4. Fleming I. D., Cooper J. S., Henson D. E. et al. // AJCC: Cancer Staging Manual, 5th edition. Lippincott-Raven, Philadelphia. — 1997.
5. Miller A., Hoogstraten B., Staquet M., Winkler A. // Cancer. — 1981. — Vol. 47. — P. 207—214.
6. Sobin L. H., Wittekind Ch. // UICC: TNM Classification of Malignant Tumours, 5th edition. John Wiley, New York. — 1997.

Поступила 03.12.2000 / Submitted 03.12.2000