

Фармакоэкономический обзор применения золедроновой кислоты при лечении костных метастазов

Ягудина Р.И.,

*д.ф.н., профессор, зав. лабораторией фармакоэкономики
ММА им. И.М.Сеченова, г. Москва*

Болотина Л.В.

к.м.н., руководитель отделения химиотерапии МНИОИ им. Герцена, г. Москва

Результаты последних исследований показали, что с фармакоэкономической точки зрения назначение золедроновой кислоты в дозе 4 мг внутривенно более предпочтительно, чем отсутствие терапии у пациентов с раком молочной железы (РМЖ) и метастазами в кости. У пациентов с раком предстательной железы (РПЖ) инкрементальные затраты на один QALY при назначении золедроновой кислоты в сравнении с отсутствием лечения были ожидаемо больше общепринятых порогов готовности платить. Сравнение с другими бисфосфонатами показало лучшее сочетание затрат и эффективности у пациенток с раком молочной железы для инъекционной формы золедроновой кислоты по сравнению с пероральным и в/в приемом ибадроновой кислоты и инъекционной формой памидроновой кислоты. Однако при сравнении с пероральной формой ибадроновой кислоты инъекционная форма золедроновой кислоты менее экономически обоснованна. Таким образом, необходимы дальнейшие ФЭК исследования, сравнивающие применение инъекционного введения золедроновой кислоты и перорального приема ибадроновой кислоты у онкологических пациентов с метастазами в кости.

Ключевые слова: золедроновая кислота, затраты-эффективность, минимизация затрат, рак молочной железы, рак предстательной железы, рак легкого, рак почки.

Введение

Метастазы в кости часто развиваются у пациентов с распространенными стадиями рака: развитие метастатического поражения костной ткани характерно для множественной миеломы, рака молочной железы, предстательной железы, легкого, щитовидной железы, других солидных опухолей [1,2]. Костные метастазы являются основной костной патологией у онкологических больных, сопровождаются болями, развитием патологических переломов (в том числе компрессион-

ных переломов позвонков) и гиперкальциемии [1]. Основные цели лечения метастазов в кости – профилактика возникновения осложнений костных метастазов, уменьшение болевого синдрома и улучшение качества жизни пациентов [3].

Бисфосфонаты являются мощными ингибиторами костной резорбции, их эффективность в снижении частоты костных осложнений и болей у пациентов с костными метастазами хорошо известна [4,6]. Лечение бисфосфонатами рекомендовано в дополнение к основной противоопухолевой терапии пациентам с метастатической деструкцией костей [2,7]. Ввиду того, что бисфосфонаты снижают риск костных осложнений и уменьшают интенсивность болей в костях у пациентов с костными метастазами, они могут снизить необходимость госпитализации, потребность в назначении лучевой терапии, ортопедической хирургии и анальгетиков, и тем самым улучшить качество жизни пациентов и затраты на лечение [10].

Золедроновая кислота относится к третьему поколению азотсодержащих парентеральных бисфосфонатов, которые показаны для лечения костных метастазов при солидных опухолях и множественной миеломе, а также при злокачественной гиперкальциемии (ЗГК) [11]. В данной статье основное внимание уделяется фармакоэкономическому (ФЭК) анализу применения золедроновой кислоты при лечении костных метастазов у больных раком молочной железы (РМЖ), раком предстательной железы (РПЖ), раком легкого (РЛ), раком почки (РП).

Фармакоэкономический анализ золедроновой кислоты

Для проведения обзора были отобраны статьи по фармакоэкономическому анализу применения у пациентов с костными метастазами золедроновой кислоты, опубликованные с 1980 по 2008 гг. Поиск осуществлялся с помощью электронных баз данных MEDLINE (МЕДЛАЙН) и EMBASE. Полученные в ходе информационного поиска данные были разделены на группы по использованным ФЭК методам: затраты-полезность [26,27,28,29,30,31,32,33,34] и минимизации затрат [35,36]. Необходимо отметить, что при проведении информационного поиска нами не было обнаружено ни одного проспективного исследования по данной теме.

Анализ затраты-полезность

Среди исследований, выполненных с использованием метода затраты-полезность, три публикации были посвящены сравнительному анализу лечения пациенток с костными метастазами при РМЖ золедроновой кислотой, другими

часто применяемыми бисфосфонатами и отсутствием лечения [26,27,28]. Исследования были проведены в Великобритании и выполнены с использованием моделирования. Данные об эффективности были взяты из клинических исследований, а показатели полезности были получены из исследований, посвященных оценке влияния препарата на качество жизни пациенток (таблица 1). Стоимость каждого препарата, взятая из Британской национальной рецептурной книги, в каждой модели была одинаковой. Препараты в исследовании назначали в рекомендуемых дозировках. В данный анализ (таблица 1) были включены только затраты на костные осложнения, при этом средние затраты на госпитализацию и уход были взяты из систематического обзора Ross JR и др.[4].

В исследовании Боттмана и др. у пациенток с РМЖ использовалась 10-летняя (т.е. период, когда 99 % пациенток уже умирают) модель применения золедроновой кислоты, которая позволяла анализировать затраты и полезность при применении золедроновой кислоты, ибандроновой кислоты, памидроновой кислоты, клодроновой кислоты, а также отсутствия лечения [26]. Показатель средней выживаемости был рассчитан на основании долгосрочных клинических и эпидемиологических данных и предполагался в пределах 18,8 месяцев [46,48]. Клинические данные были взяты из нескольких исследований, при этом только в одном из них было проведено непосредственное сравнение золедроновой и памидроновой кислоты [20]. Вначале эффективность была определена коэффициентом множественного риска Андерсон-Гилла, который вычислялся для меж- и внутригрупповых отклонений. Помимо этого на протяжении всего периода наблюдения проводилась оценка показателя костных осложнений [47]. Однако данный коэффициент не был применен для клодроновой кислоты.

Параметр	Исследование Боттмана и др.[26]	Исследование Де Кока и др. [27,28]
Временной интервал	10 лет	14,3 мес. (средняя выживаемость)
Год, в котором оценивались затраты	Не указан	2003
Популяция пациенток	Пациентки с метастазами РМЖ в кости	Пациентки с метастазами РМЖ в кости, получавшие перорально гормональную терапию или в/в химиотерапию
Источник клинических данных	Рандомизированные исследования [19,20,39,40,41,42]	Рандомизированные исследования [40,43,44]
Состояние здоровья	С костными осложнениями, без них, не получавшие лечение, получавшие препараты первой линии, второй линии, летальный исход	С костными осложнениями, без них
Сравнение	В/в золедроновая кислота с в/в ибандроновой кислотой, с в/в памидроновой кислотой, с пероральным приемом ибандроновой кислоты, с пероральным приемом памидроновой кислоты, с отсутствием лечения	В/в золедроновая кислота с в/в памидроновой кислотой с пероральным приемом ибандроновой кислоты
Затраты	Основная терапия, время, затраченное персоналом клиники, системы для инфузий, лечение костных осложнений, лабораторные исследования, лечение болевого синдрома	Основная терапия, время, затраченное персоналом клиники, системы для инфузий, лечение костных осложнений, лабораторные исследования, лечение почечных расстройств, лечение болевого синдрома
Источник данных о затратах (виды исследований)	Исследование стоимости заболевания [38], систематический обзор [4], анализ затраты-полезность[45]	Исследование стоимости заболевания [38]
Уровень дисконтирования стоимости и полезности в год (%)	3,5%	Нет данных
Общий результат	Лечение бисфосфонатами улучшало прогноз у пациенток и приводило к снижению затрат в сравнении с теми, кто не получал такого лечения. В/в применение золедроновой кислоты было более выгодным в плане инкрементальных затрат на каждый дополнительный QALY, по сравнению с пероральным приемом ибандроновой кислоты, в/в памидроновой кислоты и в/в ибандроновой кислоты	Пероральный прием ибандроновой кислоты был более выгоден в плане инкрементальных затрат на каждый дополнительный QALY по сравнению с в/в памидроновой кислоты и в/в золедроновой кислоты

Таблица 1.
Опубликованные данные анализа “затраты-полезность” внутривенного (в/в) назначения золедроновой кислоты пациенткам с метастазами РМЖ в кости.

Для оценки ежегодного количества костных осложнений коэффициент множественного риска Андерсон-Гилла или коэффициент костных осложнений при каждом методе терапии умножался на предполагаемую частоту их возникновения у пациенток, не получавших бисфосфонаты (т.е. 305 пациенток, получавших плацебо в исследованиях бисфосфонатов) [26,19,40,41,42].

Данные исследования были оценены с помощью определения количества сохраненных лет качественной жизни (QALY) и чистой денежной выгоды - ЧДВ (Net monetary benefit), которые переводят коэффициент стоимости и эффективности в денежные единицы. Так, наибольший показатель по сравнению с отсутствием лечения – это тот, при котором отмечается наибольший ЧДВ. Например, для Великобритании максимальный порог, ниже которого лечение является финансово оправданным, составляет 30 000 фт. ст. на каждый QALY[51]. Учитывая документированное улучшение качества жизни и уменьшение болевого синдрома при пероральной терапии бисфосфонатами, изменения показателя качества жизни при применении внутривенных форм препаратов было одинаковым [26,48,49]. Показатели качества жизни, связанные с пероральным приемом ибандроновой кислоты, были схожи с таковыми при внутривенном

применении препаратов, но эффект наступал на три месяца позже. Кроме того, эффективность перорального приема клодроновой кислоты была в два раза выше, чем у других препаратов. Тяжелые побочные эффекты применения препаратов не учитывались ввиду их редкости.

Результаты проведенного анализа показали, что применение бисфосфонатов эффективно по стоимости в сравнении с отсутствием лечения по профилактике осложнений костных метастазов у пациенток с РМЖ. При этом наиболее эффективной по стоимости была золедроновая кислота (таблица 2). В первоначальном анализе, где был исключен пероральный прием ибандроновой кислоты, бисфосфонаты повышали показатель QALY на 0,185 – 0,205 по сравнению с отсутствием терапии. При этом было отмечено преимущество золедроновой кислоты и перорального приема ибандроновой кислоты по сравнению с отсутствием терапии, в то время как применение памидроновой и ибандроновой кислоты сопровождалось меньшим увеличением показателя QALY. В соответствии с ФЭК анализом применение золедроновой кислоты по своей стоимости было наиболее эффективным по сравнению с отсутствием лечения, с пероральным приемом ибандроновой кислоты, памидроновой кислоты и внутривенным применением ибандроновой кислоты, при этом значения ЧДВ были 8417, 7661, 5712 и 5344 фт. ст. соответственно [26].

Похожие результаты были получены и при вторичном анализе, в который был включен пероральный прием клодроновой кислоты. Учитывая дополнительные издержки на каждый сохраненный год жизни, терапия бисфосфонатами была более выгодна с фармакоэкономической точки зрения по сравнению с отсутствием лечения, при этом золедроновая кислота была наиболее

Препараты	Параметры			Разница (по сравнению с отсутствием терапии)		
	Среднее число костных осложнений	Среднее значение QALY	Среднее значение затрат (£)	QALY	Затраты	Инкрементальные затраты на каждый дополнительный QALY (£)
Первичный анализ (на основе коэффициента множественного риска Андерсон-Гилла)						
Без терапии	6,11	0,99	18662			
Золедроновая кислота	3,71	1,20	16396	0,205	-2267*	Доминантный
Памидроновая кислота	4,41	1,19	18776	0,194	113	584
Ибандроновая кислота	4,46	1,19	19121	0,193	458	2370
Пероральный прием ибандроновой кислоты	4,06	1,18	16549	0,185	-2114*	Доминантный
Вторичный анализ (на основе показателя костных осложнений)						
Без терапии	6,11	0,99	18662			
Золедроновая кислота	3,90	1,19	16714	0,190	-1949*	Доминантный
Памидроновая кислота	4,17	1,18	17780	0,186	-883*	Доминантный
Ибандроновая кислота	4,76	1,17	19748	0,177	1085	6126
Пероральный прием клодроновой кислоты	5,04	1,10	18212	0,104	-450*	Доминантный

Таблица 2.

Анализ “затраты-полезность” бисфосфонатов для профилактики осложнений костных метастазов у пациенток с РМЖ

Данные использования и эффективности были основаны на разных исследованиях и базах данных, при этом препараты назначали в рекомендуемых дозировках. Количество производимых затрат не указывалось. Стоимость и полезность ежегодно снижались на 3,5 %. Все препараты назначались внутривенно, если не было указано иное.

* – экономия денежных средств

эффективна среди всех исследуемых препаратов (таблица 2).

Анализ чувствительности показал, что результаты расчетов для не принимавших бисфосфонаты пациенток были устойчивы к изменениям частоты костных осложнений, затрат на лечение костных осложнений и средней выживаемости [26].

Сходные результаты при сопоставлении коэффициентов «затраты-эффективность» разных бисфосфонатов и отсутствия лечения стационарных и амбулаторных пациенток были показаны в исследованиях, проведенных в Германии и Канаде [30,31,32]. Германское исследование предполагало 7-летний период лечения с использованием ежегодного уровня дисконтирования в 5 %. При этом в канадском анализе была проведена оценка оставшегося периода жизни гипотетических пациенток. Количество производимых затрат не было указано ни в одной публикации. В результате при сравнении действия золедроновой кислоты по отношению к другим бисфосфонатам среди пациенток с метастазами РМЖ в кости было выявлено, что золедроновая кислота является наиболее эффективной.

В двух других исследованиях (таблица 3) проведено сравнение золедроновой кислоты с памидроновой и пероральным приемом ибандроновой кислоты у пациенток с РМЖ, получавших гормональную терапию или парентеральную химиотерапию [27,28]. В обоих исследованиях проводилась оценка затрат и полезности для каждого метода лечения за период средней ожидаемой выживаемости (14,3 месяца). Эпидемиологические данные были взяты из фазы III клинических исследований перорального приема ибандроновой кислоты в сравнении с плацебо у пациенток с костными метастазами при РМЖ [43]. Средний возраст составил 57 лет.

При проведении анализа предполагали, что у половины пациенток, получавших бисфосфонаты одновременно с гормональной терапией, имеется опухоль, положительная по рецепторам эстрогенов и прогестерона, а у другой половины опухоль положительна по рецепторам только одного типа, при этом гормональная терапия назначалась при метастазах в 65 % и 40 % случаев соответственно [27]. Кроме того, при неэффективности гормональной терапии пациенток

месяцев. Между различными режимами химиотерапии не было обнаружено какой-либо разницы в эффективности. При этом эффективность первоначально оценивалась ожидаемым количеством костных осложнений, связанных с каждым типом лечения; предполагаемая длительность одного костного осложнения была 1 месяц. Каждый метод лечения определялся по числу месяцев с наличием костных осложнений и без таковых, а также связанных с этим затрат. Применение золедроновой кислоты сопровождалось риском развития почечной недостаточности в 5 % случаев. Оценка полезности была основана на данных литературы и на снижении количества костных осложнений. Предполагали, что исходный показатель полезности повышался бы на 5 % ежемесячно вследствие облегчения костных болей при пероральном приеме ибандроновой кислоты. Однако для золедроновой и памидроновой кислоты увеличения данного показателя не отмечалось. Прекращение лечения ввиду непереносимости золедроновой и памидроновой предполагали для 12,5% случаев и не предполагали для ибандроновой кислоты.

Результаты данного анализа позволяют предположить, что у пациенток с РМЖ, получавших гормональную терапию, пероральный прием ибандроновой кислоты имел преимущество перед применением золедроновой и памидроновой кислоты в том плане, что применение ибандроновой кислоты сопровождалось меньшими затратами и более лучшим прогнозом по сравнению с другими препаратами (таблица 3). Однофакторный анализ чувствительности показал, что результаты были устойчивы к изменениям данных, включая изменения в выживаемости.

В другом исследовании затраты на золедроновую кислоту в дозе 4 мг были сравнены с плацебо для профилактики костных осложнений у пациенток с РПЖ [29]. Исследование было основано на данных результатов терапии 360 пациенток, принимавших участие в рандомизированном, многоцентровом исследовании [8]. Модель предусматривала 15-месячный период лечения без перерывов. Затраты в данном исследовании были оценены как сумма издержек на госпитализацию, амбулаторный прием, лучевую и химиотерапию, а также системное лекарственное лечение. Помимо затрат на ЛС прямые медицинские затраты между группами отличались незначительно, поэтому в расчеты коэффициента инкрементальных затрат (ICER) включали только затраты на приобретение и назначение золедроновой кислоты. Показатель QALY оценивали с помощью опросника EQ-5D каждые 3 месяца. Допускалось снижение показателя QALY у пациенток в течение 60 дней ввиду костных осложнений. Инкрементальный коэффициент затраты-эффективность (ICERs) вычисляли отдельно для каждого случая профилактики костного осложнения (таблица 4) [29].

Как видно из данных, представленных в таблице 4, несмотря на значительное снижение частоты костных осложнений при применении золедроновой кислоты по сравнению с плацебо, прирост затрат на один QALY составлял

Препараты	Число месяцев с костными осложнениями	Общие затраты (£)	Показатель QALY
Пациентки, получавшие гормональную терапию[27]			
Золедроновая кислота	2,00	8008	0,459
Памидроновая кислота	2,09	7858	0,458
Пероральный прием ибандроновой кислоты	2,00	7700	0,477
Пациентки, получавшие химиотерапию[28]			
Золедроновая кислота	2,00	8079	0,459
Памидроновая кислота	2,09	7917	0,457
Пероральный прием ибандроновой кислоты	2,00	7693	0,477

Таблица 3.

Анализ затраты-полезность бисфосфонатов для профилактики осложнений костных метастазов у пациенток с РМЖ, которые получали гормональную терапию или парентеральную химиотерапию.

Параметр	Золедроновая кислота	Плацебо	Первичный анализ, общие затраты на золедроновую кислоту 5677 долл. США	Анализ чувствительности, общие затраты на золедроновую кислоту 7773 долл. США
Среднее число костных осложнений на одного пациента	0,78	1,24	12 300 на каждый случай профилактики костного осложнения	16 900 на каждый случай профилактики костного осложнения
Доля пациентов с вероятностью костных осложнений ≥ 1	33,2%	44,2%	51 400 на каждого дополнительного пациента без костных осложнений	70 300 на каждого дополнительного пациента без костных осложнений
Средний прирост продолжительности времени без осложнений	2 нед.	нет	159 200 на каждый QALY	217 900 на каждый QALY

Таблица 4.

Анализ чувствительности расчетов затраты-эффективность в/в применения золедроновой кислоты в дозе 4 мг по сравнению с плацебо для профилактики костных осложнений у пациентов с РПЖ

В ходе подготовки обзора были также подобраны фармакоэкономические исследования со сравнением использования золедроновой кислоты и плацебо у пациентов с костными метастазами при РЛ и РПЖ. Клинические данные относительно РЛ были получены из рандомизированного исследования у пациентов с метастазами солидных опухолей в кости (за исключением РМЖ и РПЖ), а данные по раку почки были получены из ретроспективного анализа того же исследования [21,23]. Ни в одном из исследований не был уточнен год проведения оценки затрат. Затраты на приобретение препаратов и их назначение, а также затраты при костных осложнениях оценены по опубликованным данным. Предполагали, что у пациентов будет снижение показателя QALY в течение 1 месяца при каждом костном осложнении [33,34]. В исследовании было отмечено преимущество золедроновой кислоты по затратам один QALY относительно отсутствия лечения. Частота костных осложнений у каждого пациента с РЛ в течение оце-

ниваемого периода выживания в 8,5 месяцев при применении золедроновой кислоты была ниже по сравнению с плацебо (1,32 и 2,07 соответственно). У пациентов, получавших золедроновую кислоту, общие затраты на одного пациента были на 89£ ниже по сравнению с теми, кто получал плацебо, при этом затраты на лечение только костных осложнений были ниже на 1562£. При назначении золедроновой кислоты показатель QALY повысился на 0,0173 по сравнению с отсутствием лечения [33]. Аналогичный анализ лечения пациентов с раком почки (Германия) показал, что предполагаемая частота костных осложнений у каждого пациента в течение 9 месяцев была ниже, чем в группе плацебо (0,64 и 1,74). Общие затраты на одного пациента при применении золедроновой кислоты были меньше, чем при использовании плацебо, при этом повышение показателя QALY при применении золедроновой кислоты составило 0,123 [34].

Анализ минимизации затрат

Два исследования, выполненные методом минимизации затрат, сравнивали прямые затраты на применение золедроновой кислоты в дозе 4 мг и памидроновой кислоты в дозе 90 мг у пациенток с РМЖ, данные при этом были получены из национальных систем здравоохранения США и Великобритании [35,36]. Затраты включали в себя фармакотерапию, амбулаторный прием, анализы, а также затраты, связанные с костными осложнениями, включая лучевую терапию костных метастазов и оперативное лечение. Для США оценка использований ресурсов проводилась

Категория	Исследование		
	Боттман и др.[26] (РМЖ)	Де Кок и др. [27,28] (РМЖ)	Рид и др.[29] (РПЖ)
Цель исследования объяснена?	+	+	+
Исследование актуально?	+	+	+
Сравнение уместное/соответствующее?	+	+	+
Установлен ли источник данных?	+	+	+
Клинические исследования непосредственные?	+/-	-	-
Установлен ли метод получения данных?	+	+	+
Включены актуальные затраты?	+	+	+/-
Установлены ли источник затрат и ресурсы здравоохранения?	+	+	+
Определена ли единица затрат?	+	+	+
Определен ли год оценки затрат?	-	+	+
Соответственно ли применено дисконтирование?	+	Н/Д	Н/Д
Проведен ли анализ чувствительности?	+	+	+
Проведен ли анализ чувствительности ключевых переменных, обоснованы пределы?	+	+	+
Проводилось ли обсуждение результатов, сравнение с предыдущими исследованиями и т.д.?	+	+	+
Обнародован ли источник финансирования?	-	-	+
Исследование клинически уместно?	+	+	+
Н/Д = не доступно; + = да; - = нет; +/- = в определенной степени			

Таблица 5.

Контрольная таблица основных критериев фармакоэкономического анализа золедроновой кислоты в лечении пациентов с костными метастазами.

в 2000 г., а оценка затрат – в 2002 г., в Великобритании – в 2003–2004 гг., соответственно. Временные рамки анализов составляли 13 и 12 месяцев, поэтому дисконтирование не применялось. Данные об использовании ЛС собирали проспективно, при этом результаты лечения установлены по данным первых 13 месяцев рандомизированного многоцентрового исследования у пациентов с РМЖ и миомой матки, где частота костных осложнений была одинаковой при применении золедроновой и памидроновой кислоты [52]. При сравнении пациенток с РМЖ (США) общие затраты в обеих группах были примерно одинаковыми: 15 703 долл. США при использовании золедроновой кислоты и 15 680 долл. США – памидроновой кислоты, разница составила 23 долл. США [53].

В английском исследовании применение памидроновой кислоты было связано с меньшими затратами, чем использование золедроновой кислоты. Это было связано с более низкой стоимостью ЛС и меньшими затратами на лабораторные исследования до назначения препарата. У пациентов, получающих гормональную терапию, общие затраты за 12 месяцев при применении золедроновой кислоты составили 6043 фт.ст. по сравнению с 5401 фт. ст. при применении памидроновой кислоты. У пациентов, получавших химиотерапию, общие затраты составили 6981 фт. ст. и 6046 фт. ст. соответственно [36].

Обсуждение

Все приведенные фармакоэкономические анализы, выполненные методом моделирования, требуют некоторой предосторожности при интерпретации результатов. Тем не менее, анализы стоимости и эффективности, представленные в данном обзоре, были проведены с использованием современного методического аппарата (таблица 5). Анализ чувствительности показал, что результаты исследований были устойчивы к вероятным изменениям в ключевых параметрах. Спорные результаты в исследованиях, сравнивающих бисфосфонаты в лечении костных метастазов у онкологических пациентов, объясняются влиянием различных допущений, особенно основанных на ограниченных данных об эффективности ретроспективного анализа. Фактически, в большей части литературы, использованной для построения моделей принятия решений, имеется только одно непосредственное сравнение – эффективности золедроновой и памидроновой кислоты.

К моменту опубликования исследований Де Кока и др. [27,28] у пациенток с РМЖ еще не были доступны результаты японского исследования, проведенного Коно и др. [19], в котором сравнивали золедроновую кислоту и плацебо в данной группе пациенток. В результате в исследовании Де Кока была недооценена эффективность золедроновой кислоты. В исследовании было сделано предположение о том, что золедроновая кислота и пероральный прием ибандроновой кислоты одинаково эффективны в профилактике костных осложнений по сравнению с отсутствием лечения, а также то, что применение золедроновой кислоты связано с более выраженным болевым синдромом, который требует большего применения анальгетиков, и большей частотой почечных нарушений, чем пероральный прием ибандроновой кислоты.

В исследовании Боттман и др. сделали предположение о немного большей эффективности золедроновой кислоты при внутривенном применении по сравнению с пероральным приемом ибандроновой кислоты и схожей частоте болей в костях через 3 месяца терапии. В исследовании пациентов с РПЖ, несмотря на тот факт, что данные были собраны проспективно, для анализа были отобраны данные только 85 % пациентов. Затраты оценивали в долларах США за 2000 год, в то время как приобретение препаратов оценивали за 2002 год (в 2000 году золедроновой кислоты не было). Более того, контрольный период составил более 15 месяцев, что может быть связано с более релевантной моделью [29].

Два исследования минимизации затрат у пациенток с РМЖ, проведенные Ридом и др. [35] и Гэст и др. [36] были основаны на результатах 25-месячного исследования [20]. Результаты анализа эффективности данного исследования показали, что к концу первого года значительных различий в эффективности между золедроновой и памидроновой кислотой не было отмечено, но к концу исследования у пациенток с РМЖ отмечалась большая эффективность золедроновой кислоты. Поэтому в данном анализе результаты этого исследования учтены ограниченно из-за того, что не оценивался конечный исход лечения.

Выводы:

Результаты исследований, рассматриваемых в данном анализе, продемонстрировали фармакоэкономическое преимущество использования золедроновой кислоты по сравнению с плацебо у пациентов с раком молочной железы, раком легкого и раком почки.

Литература:

1. Coleman RE. Should bisphosphonates be the treatment of choice for metastatic bone disease? *Semin Oncol* 2001 Aug; 28 (4 Suppl. 11): 3541
2. Lipton A. Management of metastatic bone disease and hypercalcemia of malignancy. *Am J Cancer* 2003; 2: 427–38
3. Cameron D. Patient management issues in metastatic bone disease. *Semin Oncol* 2004 Oct; 31 (5 Suppl. 10): 79–82
4. Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, et al. A systematic review of the role of bisphosphonates in metastatic disease. *Health Technol Assess* 2004; 8 (4): 1–176
5. Yuen KK, Shelley M, Sze WM, et al. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct 18; (4): CD006250
6. Pavlakakis N, Schmidt RL, Stockier M. Bisphosphonates for breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Jul; (3): CD003474
7. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21 (21): 4042–57
8. Saad F, Cleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002 Oct 2; 94 (19): 1458–68
9. Brown JE, Cook RJ, Major P, et al. Bone turnover markers as predictors of skeletal complications in prostate cancer, lung cancer, and other solid tumours. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (0:59–69)
10. McCloskey EV, Guest JF, Kanis JA. The clinical and cost considerations of bisphosphonates in preventing bone complications in patients with metastatic breast cancer or multiple myeloma. *Drugs* 2001; 61 (9): 1253–74
11. Zometa® (zoledronic acid injection): US prescribing information. East Hanover (NJ): Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2007 Sep
12. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997 Oct 15; 80 (8 Suppl): 1588–94
13. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics. 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55 (2): 74–108
14. DeleaT, McKiernan J, Brandman J, et al. Retrospective study of the effect of skeletal complications on total medical care costs in patients with bone metastases of breast cancer seen in typical clinical practice. *J Support Oncol* 2006; 4 (7): 341–7
15. Groot MT, Boeken Kruger CG, Pelger RC, et al. Costs of prostate cancer, metastatic to the bone, in the Netherlands. *Eur Urol* 2003 Mar. 43 (3): 226–32
16. Groot MT, Huijgens PC, Wijermans PJ, et al. Costs of multiple myeloma and associated skeletal-related events in The Netherlands. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2004; 4 (5): 565–72
17. Wellington K, Goa KL. Zoledronic acid: a review of its use in the management of bone metastases and hypercalcaemia of malignancy. *Drugs* 2003; 63 (4): 417–37

18. Perry CM, Figgitt DP. Zoledronic acid: a review of its use in patients with advanced cancer. *Drugs* 2004; 64 (11): 1197-211
19. Kohno N, Aogi K, Minami H, et al. Zoledronic acid significantly reduces skeletal complications compared with placebo in Japanese women with bone metastases from breast cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2005 May 20; 23 (15): 3314-21
20. Rosen LS, Cordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003 Oct 15; 98 (8): 1735-44
21. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004 Jun 15; 100 (12): 2613-21
22. Dimopoulos M, Berenson J, Shirina Y, et al. Survival in patients with multiple myeloma receiving zoledronic acid: stratification by baseline bone alkaline phosphatase levels [abstract no. 7505]. *J Clin Oncol* 2006; 24 (IS Suppl.): 423S
23. Lipton A, Colombo-Berra A, Bukowski RM, et al. Skeletal complications in patients with bone metastases from renal cell carcinoma and therapeutic benefits of zoledronic acid. *Clin Cancer Res* 2004 Sep 15; 10 Suppl.: 6397-403
24. Krueger CD, West PM, Sargent M, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Ann Pharmacother* 2007 Feb; 41 (2): 276-84
25. Wang EP, Kaban LB, Strewler CJ, et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2007 Jul; 65 (7): 1328-31
26. Botteman M, Barghout V, Stephens J, et al. Cost effectiveness of bisphosphonates in the management of breast cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2006 Jul; 17(7): 1072-82
27. De Cock E, Hutton J, Canney P, et al. Cost-effectiveness of oral ibandronate versus iv zoledronic acid or iv pamidronate for bone metastases in patients receiving oral hormonal therapy for breast cancer in the United Kingdom. *Clin Ther* 2005 Aug; 27(8): 1295-310
28. De Cock E, Hutton J, Canney P, et al. Cost-effectiveness of oral ibandronate compared with intravenous (i.v.) zoledronic acid or i.v. generic pamidronate in breast cancer patients with metastatic bone disease undergoing i.v. chemotherapy. *Support Care Cancer* 2005 Dec; 13 (12): 975-86
29. Reed SD, Radeva J I, Clendenning CA, et al. Cost-effectiveness of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with prostate cancer. *J Urol* 2004 Apr; 171 (4): 1537-42
30. Botteman M, Hay J, Stephens JM, et al. Cost effectiveness model of IV bisphosphonates in the prevention of bone complications in breast cancer patients with bone metastases: a German inpatient perspective [abstract no. PCN31]. *Value Health* 2005; 8 (6): A42-3
31. Botteman M, Hay JW, Stephens JM, et al. A markov model to evaluate the cost effectiveness of five bisphosphonate therapies in the prevention of bone complications in breast cancer patients with bone metastases: a German outpatient perspective [abstract no. 423]. *EJC Supplements* 2005; 3 (2): 119
32. El Ouagari L, Botteman M, Aapro M, et al. Cost-effectiveness of zoledronic acid vs. other bisphosphonate agents for the prevention of bone complications in breast cancer: an application to Canada [abstract no. 418]. *EJC Supplements* 2005; 3 (2): 117
33. Botteman MF, Foley I, Marfatia AA, et al. Economic value of zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer: the case in the United Kingdom (UK) [abstract no- 6617]. *J Clin Oncol* 2007 Jun 20; 25 (18 Suppl.): 351
34. Botteman M, Foley I, Marfan A, et al. Zoledronic acid is cost saving and improves quality-adjusted survival in the prevention of skeletal related events in patients with bone metastases secondary to advanced renal cell carcinoma: a German perspective [abstract no. 4515]. *EJC Supplements* 2007; 5 (4 Suppl.): 303. Plus poster presented at the 14th European Cancer Conference; 2007 Sep 23-27; Barcelona
35. Reed SD, Radeva JI, Glendenning CA, et al. Economic evaluation of zoledronic acid versus pamidronate for the prevention of skeletal-related events in metastatic breast cancer and multiple myeloma. *Am J Clin Oncol* 2005 Feb; 28 (1): 8-16
36. Guest JF, Clegg JP, Davie AM, et al. Costs and consequences of using pamidronate compared with zoledronic acid in the management of breast cancer patients in the UK. *Curr Med Res Opin* 2005 May; 21 (5): 805-15
37. Gammon DC, Le HT. Zoledronic acid vs pamidronate for the prevention of hypercalcemia of malignancy or bone metastases in hospital outpatients: time analysis and economic implications. *Hosp Pharm* 2003; 38 (12): 1148-50
38. DesHarnais Castel L, Bajwa K, Markle JP, et al. A microcosting analysis of zoledronic acid and pamidronate therapy in patients with metastatic bone disease. *Support Care Cancer* 2001 Oct; 9 (7): 545-51
39. Tripathy D, Budde M. Assessing the efficacy of ibandronate for the prevention of skeletal-related events (SREs) in metastatic bone disease: a methodological comparison [abstract no. 76]. *Bone* 2004; 34: S91-2
40. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomised, placebo-controlled trials. *Cancer* 2000; 88: 1082-90
41. Paterson AHC, Powles TJ, Kanis JA, et al. Double-blind controlled trial of oral clodronate in patients with bone metastases from breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 59-65
42. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer MR. Intravenous ibandronate reduces the incidence of skeletal complications in patients with breast cancer and bone metastases. *Ann Oncol* 2003; 14: 1399-405
43. Body JJ, Diel IJ, Lichinitzer M, et al. Oral ibandronate reduces the risk of skeletal complications in breast cancer patients with metastatic bone disease: results from two randomised, placebo-controlled phase III studies. *Br J Cancer* 2004; 90: 1133-7
44. Hillner BE, Weeks JC, Desch CE, et al. Pamidronate in prevention of bone complications in metastatic breast cancer: a cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18 (1): 72-9
45. Dranitsaris G, Hsu T. Cost utility analysis of prophylactic pamidronate for the prevention of skeletal related events in patients with advanced breast cancer. *Support Care Cancer* 1999; 7: 271-9
46. Coleman RE, Rubens RD. The clinical course of bone metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 1987; 55 (1): 61-6
47. Andersen PK, Gill RD. Cox's regression model for counting processes: a large sample study. *Ann Stat* 1982; 10 (4): 1100-20
48. Weinfurt KP, Castel LD, Li Y, et al. Health-related quality of life among patients with breast cancer receiving zoledronic acid or pamidronate disodium for metastatic bone lesions. *Med Care* 2004 Feb; 42 (2): 164-75
49. Wardley A, Davidson N, Barrett-Lee P, et al. Zoledronic acid significantly improves pain scores and quality of life in breast cancer patients with bone metastases: a randomised, crossover study of community vs hospital bisphosphonate administration. *Br J Cancer* 2005 May 23; 92 (10): 1869-76
50. G61 D, Hoer A, Brandman J. Poor persistency with oral bisphosphonates in cancer patients with bone metastasis. *Cancer Treat Rev* 2005; 31 Suppl. 1: 49-50
51. Devlin N, Parkin D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ* 2004; 13: 437-52

52. Rosen LS, Cordon D, Antonio BS, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001 Sep 31; 7 (5): 377-87

53. Jonsson B. Changing health environment: the challenge to demonstrate cost-effectiveness of new compounds. *Pharmacoeconomics* 2004; 22 Suppl. 4: 5-10

54. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007; 25 (17): E1-9

55. Major PP, Lipton A, Berenson J, et al. Oral bisphosphonates. *Cancer* 2000; 88 (1): 6-14

56. McConnack PL, Plosker CL. Ibandronic acid: a review of its use in the treatment of bone metastases of breast cancer. *Drugs* 2006; 66 (5): 711-28

57. Mangiapane S, Hoer A, Cot her H, et al. Higher persistency with i.v. bisphosphonates in patients with bone metastasis [abstract no. 18623]. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18 Suppl.): 1

58. Chern B, Joseph D, Joshua D, et al. Bisphosphonate infusions: patient preference, safety and clinic use. *Support Care Cancer* 2004 Jun; 12 (6): 463-6

59. Aredia® (pamidronate disodium for injection): US prescribing information. East Hanover (NJ): Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2007

60. Gralow J, Tripathy D. Managing metastatic bone pain: the role of bisphosphonates. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33 (4): 462-72

61. Pectasides D, Nikolaou M, Farmakis D, et al. Clinical value of bone remodelling markers in patients with bone metastases treated with zoledronic acid. *Anticancer Res* 2005; 25: 1457-63

THE PHARMACOECONOMIC REVIEW OF APPLICATION ZOLEDRONIC ACID AT TREATMENT OF BONE METASTASISES

R. I. Yagudina

Professor, Laboratory of pharmacoeconomics Moscow medical academy, Moscow

L.V. Bolotina

MNIOI named Herzen, Moscow

A recent economic analysis suggests that intravenous zoledronic acid 4 mg is dominant relative to no treatment in the management of bone metastases in patients with advanced breast cancer. In patients with prostate cancer, the incremental cost per QALY gained for zoledronic acid 4 mg versus no treatment was predicted to be higher than commonly accepted thresholds. Compared with other bisphosphonates in the setting of breast cancer, intravenous zoledronic acid was more cost effective than oral or intravenous ibandronic acid and intravenous pamidronate, but less cost effective than oral ibandronic acid. Further efficacy and economic data comparing intravenous zoledronic acid with oral ibandronic acid are needed.

Keywords: *zoledronic acid, cost-effectiveness, cost minimization, breast cancer, prostate cancer, lung cancer, kidney cancer.*