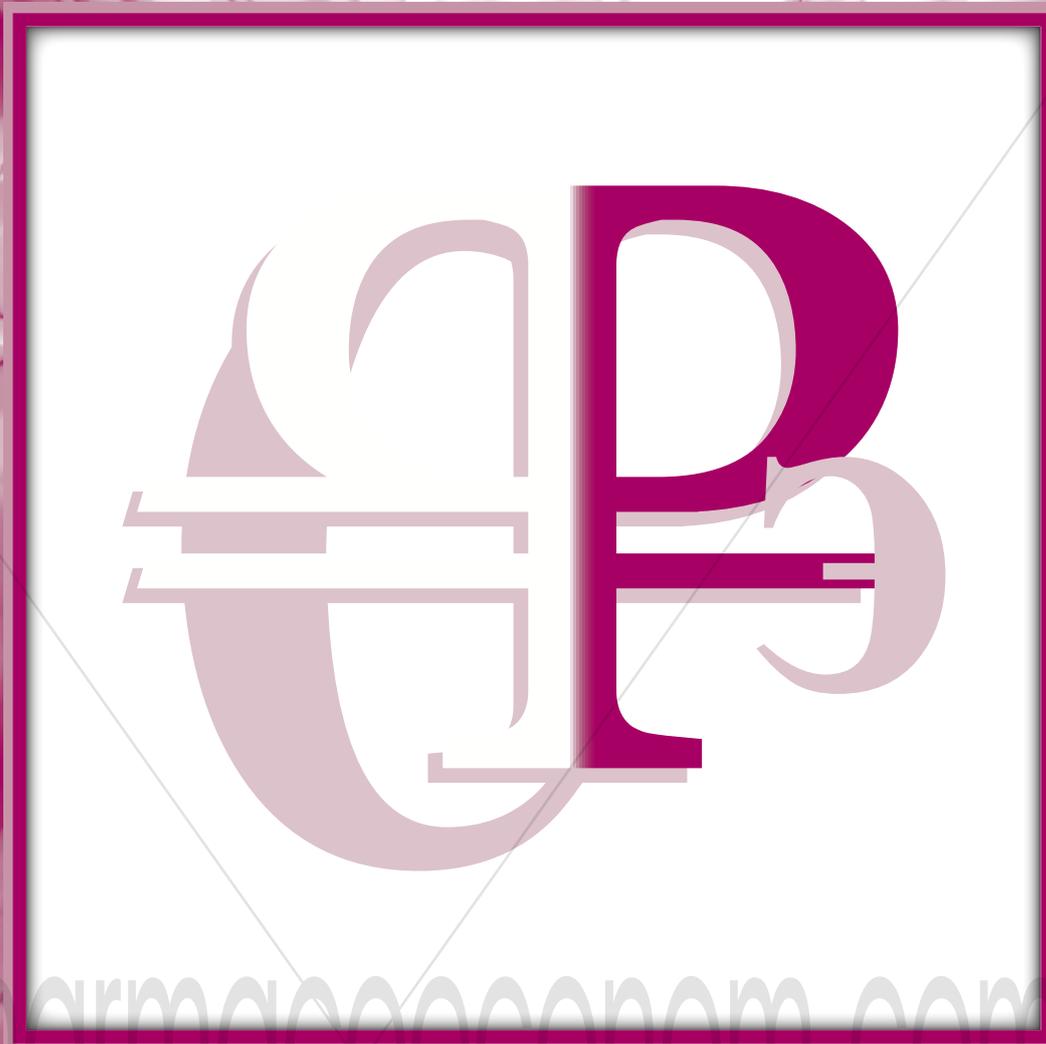


№1 ^{Том 6}
2018

Фармакоэкономика

теория и практика



Pharmacoeconomics
theory and practice

№1 ^{Volume 6}
2018

- МЕТОДОЛОГИЯ РАСЧЕТА QALY В ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОМ МОДЕЛИРОВАНИИ: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОПРОСНИКОВ ИЗУЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТА
- РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКИХ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
- XII НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «РАЗВИТИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ И ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ» «ФАРМАКОЭКОНОМИКА 2018» 26-27 МАРТА 2018 г., ТЮМЕНЬ

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЦИРАМЗА (РАМУЦИРУМАБ) ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ РАКА ЖЕЛУДКА

Ягудина Р.И., Серпик В.Г.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

DOI: <https://doi.org/10.30809/phe.1.2018.5>

Аннотация: методом анализа «относительной ценности», как одного из сценариев анализа «затраты-эффективность», а также методом «анализа влияния на бюджет» проведена фармакоэкономическая оценка лечения рака желудка во второй линии терапии лекарственным средством рамуцирумаб. Рамуцирумаб является единственным антиангиогенным препаратом, зарегистрированным на данный момент для терапии рака желудка поздних стадий.

По сравнению со стандартными режимами второй линии химиотерапии рака желудка применение лекарственного препарата рамуцирумаб обладает статистически значимым преимуществом, увеличивает медиану общей выживаемости на 30%. Рамуцирумаб может характеризоваться как приемлемая технология с клинико-экономической точки зрения, так как результаты проведенного анализа «затраты-эффективность» в сценарии «относительной ценности» показали, что по уровню стоимости дополнительной единицы эффективности рамуцирумаб оказывается сопоставимым или даже ниже других противоопухолевых лекарственных средств моноклональных антител, уже включенных в перечень ЖНВЛП. Проведенный анализ «влияния на бюджет» показал, что обеспечение пациентов, страдающих раком желудка поздних стадий, лекарственным препаратом рамуцирумаб, сопровождается меньшей нагрузкой на бюджет лекарственного обеспечения онкологических пациентов, нежели ЛПП бевацизумаб, трастузумаб и цетуксимаб в терапии соответствующих нозологий, в момент своего внедрения в перечни льготного лекарственного обеспечения. Согласно результатам анализа «влияния на бюджет» на лекарственное обеспечение 200 пациентов, страдающих раком желудка, которым показано лечение лекарственным препаратом рамуцирумаб, дополнительно потребуется 329 млн. руб. в год, что соответствует увеличению бюджета на фармакотерапию всех онкологических заболеваний в РФ в год всего лишь на 0,64%.

Ключевые слова: рак желудка, фармакоэкономика, клинико-экономический анализ, анализ «затраты-эффективность», анализ «относительной ценности», анализ «влияния на бюджет», бевацизумаб, рамуцирумаб, трастузумаб, цетуксимаб.

Введение

Область лечения онкологических заболеваний на протяжении нескольких последних десятилетий остается одной из наиболее актуальных задач для здравоохранения во всем мире. Такое положение предопределяется сочетанием высокой летальности при онкологических заболеваниях, их выраженной социально-экономической значимостью, а также ростом затрат, связанным прежде всего с развитием технологий лечения онкологических заболеваний. В России, по данным Федеральной службы государственной статистики онкологические заболевания занимают 2 место в структуре смертности и первичной инвалидности взрослого населения [1]. Злокачественные новообразования признаны

социально-значимыми заболеваниями в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 01.12.2004 г. N 715, входят в перечень заболеваний, при лечении которых лекарственные препараты отпускаются бесплатно, утвержденный Постановлением Правительства РФ от 30 июля 1994 г. N 890. Снижение смертности по причине злокачественных новообразований является одной из ключевых задач системы здравоохранения РФ, утвержденных Указом Президента РФ от 07.05.2012 N 598 «О совершенствовании государственной политики в сфере здравоохранения». Рак желудка (РЖ) является вторым по уровню летальности онкологическим заболеванием, уступая лишь раку легких. В РФ, по данным Федеральной службы государственной статистики, заболеваемость злокачественными новообразованиями в 2014 году составила 388,1 на 100 000 населения [2]. РЖ занимает ведущее место в структуре онкологической заболеваемости в России; 3-е у мужчин, 5-е у женщин. В России каждый год РЖ заболевает более 36 тыс. чел., а также регистрируется более 37 тыс. смертей по причине РЖ [3]. Особое внимание при этом обращает на себя высокая доля пациентов, у которых РЖ впервые выявляется на поздних стадиях (более 66% пациентов), что обуславливает малую эффективность оперативного лечения [3]. Вместе с тем, усредненная неэффективность традиционной химиотерапии, выраженная уровнем резистентности к ней ЗНО по оценке [4], проведенной в 2001 году достигала 75%. Особо остро эти обстоятельства проявляются в случае поздних стадий РЖ, протекающих на фоне неэффективности первой линии терапии. Так, на протяжении долгого времени пациентам с РЖ были доступны только традиционные схемы химиотерапии, лишь в конце первой декады третьего тысячелетия в качестве первой линии терапии РЖ было зарегистрировано современное ЛС моноклональных антител (МАТ) – трастузумаб [5]. Во второй линии терапии РЖ до недавнего времени полностью отсутствовали современные опции по лечению заболевания [5]. В этой связи, регистрация в России в 2017 году первого современного ЛС МАТ рамуцирумаба по показанию второй линии терапии местнораспространенного и метастатического РЖ открывает новые возможности в лечении данной группы пациентов [5]. Рамуцирумаб – человеческое моноклональное антитело, относящееся к классу иммуноглобулинов IgG1, антагонист VEGFR-2, предотвращает связывание с лигандом и активацию сигнальных путей, опосредованных рецепторами, в эндотелиальных клетках. Применение рамуцирумаба у данной группы пациентов с сильно выраженным неблагоприятным прогнозом течения заболевания, увеличивает их продолжительность жизни (медиану общей выживаемости) по результатам проведенных клинических исследований на 2,2 месяца или 30% [6].

Доступность пациентам современных ЛС в России определяется прежде всего на федеральном уровне системы здравоохранения включением указанных ЛС в государственные перечни (прежде всего перечнем ЖНВЛП), а также наличием ЛС в региональных перечнях ЛС

в случае финансирования за счет средств бюджетов субъектов РФ. По этой причине, вопрос о рассмотрении возможности включения в перечень ЛС рамуцирумаба представляется весьма актуальным, учитывая его уникальное значение для пациентов с РЖ с развитием резистентности к первой линии терапии. С точки зрения системы здравоохранения анализ возможности включения данного ЛС в государственный перечень также представляется обоснованным, так как в рамках реализуемой государственной программы развития здравоохранения до 2020 [7] года отдельно выделен показатель эффективности онкологической помощи. Учитывая клиническое значение РЖ в структуре заболеваемости и смертности ЗНО, обеспечение доступа пациентов, страдающих раком желудка, к инновационной терапии окажет положительное эффект на достижение поставленных ключевых показателей эффективности государственной программы. В настоящее время включение ЛС в государственные перечни осуществляется в соответствии с процедурой оценки ЛС, утвержденной Постановлением Правительства РФ №871 от 28.08.2014 [8]. Одним из ключевых элементов данной процедуры является фармакоэкономическая (клинико-экономическая) оценка ЛС, которая включает в себя расчет стоимости курса лечения, анализы «затраты-эффективность» и «влияния на бюджет». В этой связи было проведено фармакоэкономическое исследование применения ЛС рамуцирумаба в качестве второй линии терапии распространенного и/или метастатического рака желудка.

Настоящая статья посвящена описанию полученных результатов проведенной фармакоэкономической оценки

Выбор технологии сравнения в фармакоэкономическом исследовании

Выбор технологии сравнения является одним из ключевых этапов проведения фармакоэкономического исследования, так как методология фармакоэкономического анализа предполагает сравнительный конкурентный подход. Применительно к предмету описываемой фармакоэкономической оценки выбор технологий сравнения был весьма ограничен: помимо оцениваемого инновационного препарата моноклонального антитела (МАТ) рамуцирумаба (ТН Цирамза) в качестве второй линии терапии согласно клиническим рекомендациям используются «традиционные» химиотерапевтические ЛС иринотекана, доцетаксела, паклитаксела, этопозида, лейковорина (фолината), 5-фторурацила, капецитабина и митомицина [9]. Все они характеризуются ограниченной эффективностью, но в тоже самое время и относительно низкой стоимостью. Помимо этого, вследствие инновационности анализируемого ЛС рамуцирумаба (ТН Цирамза), данные по его эффективности также характеризуются рядом ограничений. Так, к настоящему времени проведено два РКИ III фазы по оценке рамуцирумаба в лечении РЖ: рамуцирумаба в комбинации с паклитакселом в сравнении с паклитакселом [6] и монотерапия рамуцирумабом в сравнении с плацебо. В этой связи, принимая во внимание проблематику выбора технологий сравнения в фармакоэкономическом исследовании [10], было принято решение сопоставить ЛС рамуцирумаба с другими инновационными ЛС, применяемыми в терапии злокачественных новообразований и включенных в перечень лекарственных препаратов для медицинского применения. При этом, предполагалось использование методологии анализа «затраты-эффективность» (в сценарии анализа «относительной ценности»). Указанный подход, означает не сравнение инновационных технологий между собой, а сопоставление результатов их фармакоэкономических оценок, для которых каждая инновационная технология сравнивалась с соответствующей ей традиционной технологией, например, как рамуцирумаба в комбинации с паклитакселом сравнивался с паклитакселом. Для большей убедительности предполагаемых фармакоэкономических заключений, в данном исследовании были введены следующие критерии отбора технологий сравнения: нахождение в перечне ЖНВЛП на момент проведения фармакоэкономического анализа; общая группа АТХ классификации. Первый критерий выбора технологий сравнения подразумевает, что присутствие ЛП в перечне ЖНВЛП подтверждает приемлемость фармакоэкономического профиля данного ЛП. Общая группа АТХ классификации предполагает схожие требования к оценке исследуемого ЛП и ЛП сравнения. Указанным критериям согласно Распоряжению Правительства РФ от 28.12.2016 N2885-р [11] соответствуют 5 ЛС (группа АТХ - L01XC):

- Бевацизумаб;
- Пертузумаб + трастузумаб [набор];
- Ритуксимаб;
- Трастузумаб;
- Цетуксимаб.

В описываемое фармакоэкономическое исследование в качестве технологий сравнения были включены ЛС:

- Бевацизумаб;
- Трастузумаб;
- Цетуксимаб.

Исключение ЛС пертузумаб + трастузумаб [набор] было обусловлено неясным правовым статусом ЛС. ЛП ритуксимаб, главным образом, применяется в онкогематологии, тогда как рамуцирумаб предназначен для лечения солидных опухолей. Обозначенные нозологические области характеризуются значительными различиями в течении и прогнозе заболеваний, в связи с чем было принято решение также отказаться от включения ЛС ритуксимаба в качестве технологии сравнения в фармакоэкономическое исследование.

Материалы и методы исследования

Сложившаяся ситуация при выборе технологии сравнения при проведении фармакоэкономического исследования обусловила использованные методологические подходы. В качестве основного метода анализа был выбран анализ «затраты-эффективность» в сценарии анализа «относительной ценности». В анализе «относительно ценности» исключается методологическое ограничение инкрементального анализа «затраты-эффективность» (влияние фактора стоимости технологии сравнения на результаты фармакоэкономического анализа), в результате чего критерием оценки в анализе «относительной ценности» стала стоимость дополнительной единицы эффективности на клинически более эффективной технологии. Такой подход создает возможность сместить фокус оценки именно на фактор инновационности и дополнительной ценности ЛС. Формула для расчета соответствующего коэффициента «относительной ценности» представлена ниже:

$$RVR = \frac{Cost(1)}{Ef(1) - Ef(2)}, \text{ где:} \quad (1)$$

RVR – коэффициент «относительной ценности»;

Cost(1), – затраты на анализируемый ЛП, руб.;

Ef(1), Ef(2) – соответственно показатели эффективности анализируемый ЛП и ЛП сравнения; при этом ЛП сравнения при расчете RVR для разных ЛП могут отличаться.

Рассчитанный коэффициент относительной ценности для изучаемой технологии сопоставляется с таковыми коэффициентами для других инновационных технологий из близких нозологических областей (которые уже получили положительное фармакоэкономическое заключение). Если значение коэффициента относительной ценности исследуемой технологии не превышает значения коэффициента для других инновационных технологий, то с позиции фармакоэкономического анализа данный препарат рассматривается как приемлемый. Такой вывод обосновывается тем, что стоимость дополнительной единицы эффективности на оцениваемой технологии не превышает таковую для уже одобренных технологий. Для большей убедительности при проведении анализа относительной ценности предлагается рассматривать несколько технологий сравнения, чтобы выносить суждение об исследуемой технологии не на основе отдельной точечной оценки, а на базе построенного тренда. Следовательно, эффективность использования ресурсов системы здравоохранения (на оценку которой, фактически и направлены фармакоэкономические анализы семейства «затраты-эффективность») при применении оцениваемой технологии не окажется ниже принятого в данной системе здравоохранения уровня. Также в рассматриваемом исследовании были представлены данные о значении инкрементального коэффициента «затраты-эффективность» для сопоставляемых ЛС МАТ.

Выбор критериев эффективности проводился в процессе ретроспективного анализа эффективности посредством информационного поиска. Принимая во внимание, что в фармакоэкономическом исследовании рассматривались ЛС, предназначенные для лечения различных онкологических заболеваний в качестве основного критерия эффективности была выбрана одна из наиболее распространенных конечных точек клинической оценки эффективности онкологических ЛС – медиана общей выживаемости. В анализе затрат с учетом сопоставления ЛС МАТ для лечения различных ЗНО в сравнении с различными схемами традиционной химиотерапии были включены только прямые затраты на исследуемые ЛС. Длительность лечения каждым из исследуемых ЛС, влияющая на величину затрат, определялась соответствующим значением медианы выживаемости без прогрессирования. Так как рассматриваемые при фармакоэкономической оценке ЛП назначаются в условиях стационара, то расчет затрат на них



производился по количеству необходимого действующего вещества ЛС. Описываемые в настоящей статье результаты основываются на усредненных данных реестра зарегистрированных предельных отпускных ценах производителя для ЛС бевацизумаба, трастузумаба и цетуксимаба, а также ЛС традиционной химиотерапии. Цена на ЛС рамуцирумаб была предоставлена компанией производителем. Анализ «влияния на бюджет» характеризовался традиционным дизайном и определял, как может повлиять включение ЛС рамуцирумаб в реальную клиническую практику лечения РЖ на бюджет системы здравоохранения РФ в части расходов на онкологические ЛС. В целях повышения возможностей практического использования результатов проведенного фармакоэкономического исследования была разработана интерактивная фармакоэкономическая модель, позволяющая обновлять стоимостные данные и характеристики пациентов и, таким образом, рассчитывать фармакоэкономические показатели на основе актуальных данных [12, 16].

Результаты фармакоэкономической оценки применения лекарственного препарата цирамза (рамуцирумаб) во второй линии терапии метастатического/распространенного рака желудка

Информационный поиск проводился, по ключевым словам, «bevacizumab», «cetuximab», «trastuzumab», «ramucirumab», «overall survival», «progression free survival», «gastric cancer», «breast cancer», «colorectal cancer», «rectal cancer» в базах данных Pubmed, Embase, elibrary. В результате информационного поиска было обнаружено 4 РКИ III фазы, посвященных оценке ЛС рамуцирумаб, из которых в двух изучалась эффективность и безопасность рамуцирумаба в лечении колоректального рака (КРР) [18] и немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) [17], еще в одном оценивалось применение рамуцирумаба в лечении рака желудка в качестве монотерапии (в сравнении с плацебо) [19]. В этой связи, единственным РКИ, отвечающим требованиям настоящего фармакоэкономического анализа оказалась работа Wilke H. et al. 2014 (RAINBOW) [6], в котором изучалась комбинация рамуцирумаба и паклитаксела в сравнении с монотерапией паклитакселем пациентов с РЖ или пищевода в качестве второй линии терапии. В рандомизированное плацебоконтролируемое двойное слепое многоцентровое исследование III фазы, проведенное в 27 странах было включено 665 пациентов, из которых 330 пациентов получали рамуцирумаб + паклитаксел, а 335 пациентов – паклитаксел + плацебо. В результате данного РКИ было установлено, что схема рамуцирумаб + паклитаксел обладает статистически значимым преимуществом в сравнении с паклитакселем как по показателю медианы общей выживаемости (9,6 мес. против 7,4 мес.), так и по показателю медианы выживаемости без прогрессирования (4,4 мес. против 2,9 мес.). Данные о значении критериев эффективности медианы общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования для бевацизумаба были получены из работы Hurwitz HI et al. 2005 [20], которая описывала результаты плацебо-контролируемого РКИ III фазы применения бевацизумаба в сочетании с иринотеканом, фторурацилом и фолиноматом в сравнении со схемой иринотекан + фторурацил + фолиномат в качестве первой линии терапии метастатического КРР на 923 пациентах. В результате исследования было установлено, что медиана общей выживаемости на схеме с бевацизумабом составляет 18,1 мес., а на схеме без бевацизумаба – 15,3 мес. Разница между сравниваемыми схемами по показателю медиана выживаемости без прогрессирования составила 2 месяца – 8,8 мес. на схеме с бевацизумабом и 6,8 мес. на схеме без МАТ. Подтверждают данные указанного РКИ результаты

проведенного Kabbinar FF et al. 2005. [21] Комбинированного анализа 3 клинических исследований применения бевацизумаба в лечении метастатического КРР. Данные о клинической эффективности цетуксимаба были получены из открытого рандомизированного многоцентрового клинического исследования III фазы Eric Van Cutsem et al. 2011 [22], в котором оценивалась эффективность и безопасность цетуксимаба в комбинации со схемой FOLFIRI в сравнении со схемой FOLFIRI без МАТ в лечении пациентов с метастатическим КРР с мутациями KRAS и BRAF. В исследование было включено 1198 пациентов. Результаты исследования показали, что медиана общей выживаемости на схеме с цетуксимабом составляет 23,5 мес., а без него 20 мес.; значение медианы выживаемости без прогрессии на схеме с МАТ оказалось равно 9,9 мес., а на схеме FOLFIRI – 8,4 мес. Преимущество схемы цетуксимаб + FOLFIRI было статистически значимым. Данные исследования фазы Eric Van Cutsem et al. 2011 [22] уже ранее служили источником данных для проведения анализа «относительной ценности» [23]. При поиске данных по клинической эффективности ЛС трастузумаб мы воспользовались результатами отечественного фармакоэкономического исследования Куликов А.Ю. и соавт. 2015 [24], в котором проводилась клиничко-экономическая оценка лечения РМЖ HER2+, в том числе с использованием сочетания трастузумаба и капецитабина и монотерапии капецитабином. Было установлено, что медиана общей выживаемости при лечении комбинацией трастузумаб + капецитабин составляет 22,3 мес., а на монотерапии капецитабином – 21,4 мес. Данные по медиане выживаемости без прогрессирования также отражали преимущество схемы с МАТ – 10,7 мес. для комбинации трастузумаба и капецитабина и 7,9 мес. для монотерапии капецитабином. Основой данных об эффективности в фармакоэкономическом исследовании Куликов А.Ю. и соавт. 2015 послужила работа Von Minckwitz, G. Et al. 2008 [25], текст которой в открытом доступе оказался недоступным. Сводные результаты проведенного анализа эффективности представлены в таблице 2.

Основываясь на представленной методологии был проведен анализ затрат. Была рассчитана курсовая стоимость всех рассматриваемых ЛС. Расчет производился на основе данных о зарегистрированных предельных отпускных ценах. При этом, для ЛС МАТ (бевацизумаб, трастузумаб, цетуксимаб) использовались цены оригинальных препаратов, как и должно было быть, если бы при их включении в ЖНВЛП производилась фармакоэкономическая оценка (табл. 2). Цену на ЛП рамуцирумаба предоставила компания производитель.

Таблица 2. Цены за единицу действующего вещества на препараты моноклональных антител

МНН	ТН	Цена за единицу действующего вещества (мг), руб.
Рамуцирумаб	Цирамза	334,00
Бевацизумаб	Авастин	187,82
Трастузумаб	Герцептин	241,27
Цетуксимаб	Эрбитукс	161,70

В тоже самое время расчет затрат на ЛС химиотерапии (паклитаксел, капецитабин, иринотекан, фолиномат, фторурацил) производился на основе усредненных цен на все зарегистрированные ТН ЛП. Данные об усредненной стоимости указанных ЛС представлены в таблице 3.

Таблица 1. Результаты анализа эффективности

МНН	Показание	Медиана PFS	Медиана OS	Технология сравнения (ТС)	Медиана PFS	Медиана OS
Рамуцирумаб + ТС	II линия терапии метастатического рака желудка	4,4 мес.	9,6 мес.	Паклитаксел	2,9 мес.	7,4 мес.
Цетуксимаб + ТС	I линия терапии колоректального рака	9,9 мес.	23,5 мес.	FOLFIRI	8,4 мес.	20 мес.
Трастузумаб + ТС	РМЖ HER2+	10,7 мес.	22,3 мес.	Капецитабин	7,9 мес.	21,4 мес.
Бевацизумаб + фолиномат + фторур	I линия терапии колоректального рака	8,8 мес.	18,1 мес.	FOLFIRI	6,8 мес.	15,3 мес.

Таблица 3. Цена за единицу действующего вещества ЛП химиотерапии

МНН	Цена за единицу действующего вещества (мг), руб.
Паклитаксел	80,45
Капецитабин	0,21
Иринотекан	57,79
Фолинат	4,66
Фторурацил	0,25

В описываемом фармакоэкономическом исследовании было сделано допущение, что расчет затрат производился на усредненного пациента с массой тела 70 кг и площадью поверхности тела 1,7м². На первом этапе была определена стоимость цикла каждой схемы терапии на основании данных о кратности и частоте приема ЛС, в соответствии с инструкциями по применению, режимами дозирования соответствующих РКИ и клиническими рекомендациями (табл. 4).

На основе данных о цене единицы действующего вещества и характеристики рассматриваемых схем химиотерапии была рассчитана цикловая¹ стоимость каждого режима на лечение одного пациента (рис. 1).

Следующим этапом анализа затрат было определение курсовой стоимости каждой схемы химиотерапии в расчете на одного пациента. Для этого использовались результаты расчета цикловой стоимости каждой их схем, а также данные о количестве циклов каждой из схем, которое согласно введенному допущению определялось на основе выживаемости без прогрессии на каждой их схем и продолжительности одного цикла каждой из схем. Таким образом, среднее количество циклов составило:

- На схеме рамуцирумаб + паклитаксел в лечении рака желудка II линии – 4,4 [6];
- На схеме паклитаксел в лечении рака желудка II линии – 2,9 [6];
- На схеме цетуксимаб + FOLFIRI в лечении колоректального рака I линии – 19,8 [22];
- На схеме FOLFIRI в лечении колоректального рака I линии – 16,8 [22];
- На схеме бевацизумаб + иринотекан + фолинат + фторурацил в лечении колоректального рака I линии – 19,2 [20];
- На схеме FOLFIRI в лечении колоректального рака I линии – 14,8 [20];
- На схеме трастузумаб + капецитабин в лечении РМЖ HER2+ – 15,5 [24];
- На схеме капецитабин в лечении РМЖ HER2+ – 11,5 [24].

Курсовая стоимость лечения на каждой из схем представлена на рисунке 4.

¹ С учетом наличия в режиме дозирования цетуксимаба и трастузумаба повышенной стартовой дозы, их цикловая стоимость определялась как среднее арифметическое стоимости повышенной стартовой дозы и поддерживающей дозы.

Таблица 4. Характеристика рассматриваемых схем химиотерапии (один цикл)

Нозология, линия терапия	МНН	Дозирование	Кратность введения на цикл	Доза на один цикл, мг.
Рак желудка, II линия	Рамуцирумаб	8 мг/кг	1 и 15 день 28 дневного цикла	1120
	Паклитаксел	80 мг/м ²	1, 8 и 15 день 28 дневного цикла	408
Колоректальный рак, I линия	Цетуксимаб	400 мг/м ² ; 250 мг/м ²	1 раз в 2 недели (400 мг/м ² – стартовая доза)	680 425
	Иринотекан	180 мг/м ²	1 раз в 2 недели	306
	Фолинат	200 мг/м ₂		340
	Фторурацил	2800 мг/м ²		4760
Колоректальный рак, I линия	Бевацизумаб	400 мг/кг;	1 раз в 2 недели	350
	Иринотекан	180 мг/м ²		306
	Фолинат	200 мг/м ₂		340
	Фторурацил	2800 мг/м ²		4760
РМЖ, HER2+	Трастузумаб	8 мг/кг 6 мг/кг	Каждый 21 день (8 мг/кг – стартовая доза)	560 420
	Капецитабин	2000 мг/м ²	С 1 по 14 день каждого 21 дневного цикла	47600

Результаты проведенного анализа затрат приведены на рис. 2. Как следует из представленных данных, наибольшей курсовой стоимостью характеризовалась схема цетуксимаб+FOLFIRI в лечении колоректального рака, которая составила 3 098 766 руб., а наименьшей – 95 154 руб. – схема лечения РЖ паклитакселом. ЛП рамуцирумаб характеризуется сопоставимой курсовой стоимостью в сравнении с ЛП трастузумаба; она ниже таковой для схемы лечения с ЛП цетуксимаба и выше в сравнении с курсовой стоимостью ЛП бевацизумаба.

Результаты анализа «затраты-эффективность»

В качестве критерия эффективности при проведении анализа «затраты-эффективность» была использована конечная точка – значение медианы общей выживаемости. На первом этапе анализа был рассчитан инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность» для каждого из рассматриваемых МАТ. В скобках указаны дисконтированные под 3% результаты анализа для ЛП бевацизумаба, трастузумаба и цетуксимаба, так как для них медиана общей выживаемости превышала один год.

Для пары рамуцирумаб+паклитаксел/паклитаксел его значение составило 9 246 493 руб. за год медианы общей выживаемости: ((1790385 – 95 194) / (9,6 – 7,4)) * 12 = 9 246 493 руб.

Для пары цетуксимаб+FOLFIRI/ FOLFIRI его значение составило 9 446 743 руб. за год медианы общей выживаемости: ((3 098 766 – 343 466) / (23,5 – 20)) * 12 = 9 446 743 руб. (9 163 341 руб.)

Для пары бевацизумаб+иринотекан+фолинат+фторурацил/ FOLFIRI его значение составило 4 329 873 руб. за год медианы общей выживаемости: ((1 313 173 – 302 869) / (18,1 – 15,3)) * 12 = 4 329 873 руб. (4 459 769 руб.)

Для пары трастузумаб+капецитабин/капецитабин его значение составило 21 933 441 руб. за год медианы общей выживаемости: ((1 761 564 – 116 556) / (22,3 – 21,4)) * 12 = 21 933 441 руб. (21 275 438руб.)

При этом, значение порога «готовности платить» (ПГП) в России в 2016 году, рассчитанное на основе данных о величине подушевого ВВП [26], составило 1 759 890 руб.: 586630 * 3 = 1 759 890 руб.

Таким образом, все рассматриваемые МАТ характеризуются инкрементальным коэффициентом «затраты-эффективность», превышающим действующий ПГП. Прежде всего это говорит о том, что использование инкрементального анализа «затраты-эффективность» для сравнительной оценки инновационных ЛС в онкологии и традиционных химиотерапевтических ЛС, оказывается малоприменимым. Так, ЛС МАТ (бевацизумаб, трастузумаб, цетуксимаб), которые успешно вошли в практику лечения онкологических заболеваний в России, а также характеризуются относительно высоким уровнем доступности для пациентов благодаря включению в перечень ЖНВЛП, в тоже самое время в рамках инкрементального анализа «затраты-эффективность» не показывают себя фармакоэкономически эффективными в сравнении с устаревающими химиотерапевтическими ЛС. Отдельно следует отметить, что значение инкрементального коэффициента «затраты-эффективность» для ЛП рамуцирумаб оказалось выше такого для цетуксимаба, бевацизумаба

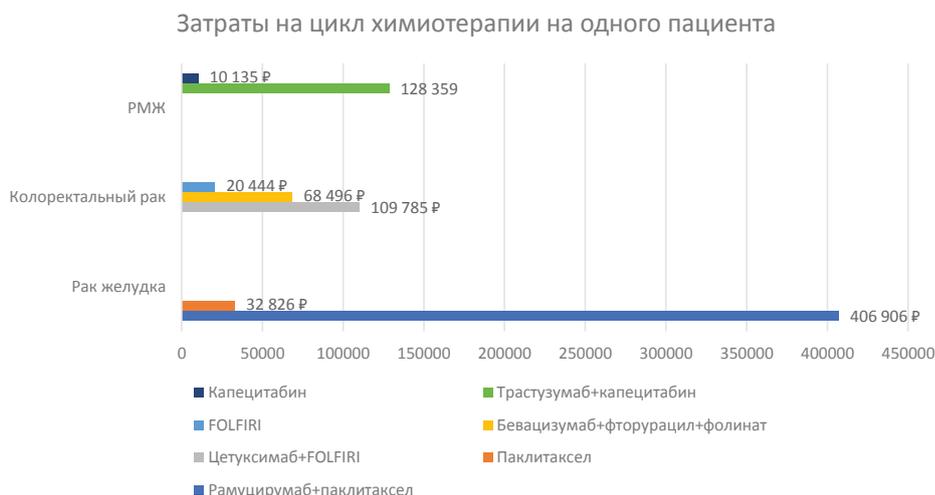


Рисунок 1. Цикловая стоимость каждой схемы химиотерапии в расчете на одного пациента

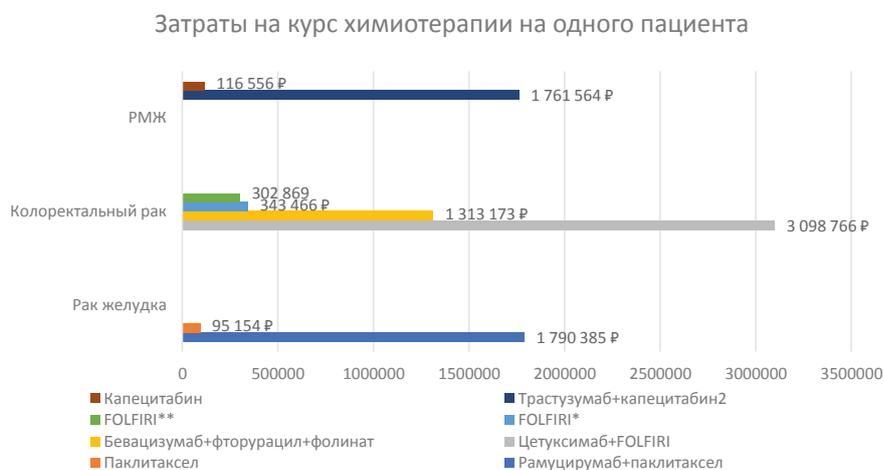


Рисунок 2. Курсовые затраты на каждую из схем химиотерапии в расчете на одного пациента

* - на основе данных исследования [10]
** - на основе данных исследования [8].

и трастузумаба на 93%, 112% и 30%, но в тоже время рамуцирумаб является в настоящее время единственным инновационным ЛП для II линии терапии рака желудка.

На следующем этапе был проведен анализ «относительной ценности». По формуле (1) был рассчитан соответствующий коэффициент, значение которого для каждого из рассматриваемых ЛП МАТ составило:

Для пары рамуцирумаб+паклитаксел/паклитаксел он составил 9 765 735 руб. за год медианы общей выживаемости: $((1790385) / (9,6 - 7,4)) * 12 = 9 765 735$ руб.

Для пары цетуксимаб+FOLFIRI/FOLFIRI он составил 10 624 340 руб. за год медианы общей выживаемости: $((3 098 766) / (23,5 - 20)) * 12 = 10 624 340$ руб. (10 305 610 руб.)

Для пары бевацизумаб+иринотекан+фолинат+фторурацил/ FOLFIRI он составил 5 627 884 руб. за год медианы общей выживаемости: $((1 313 173) / (18,1 - 15,3)) * 12 = 5 627 884$ руб. (5 459 048 руб.)

Для пары трастузумаб+капецитабин/капецитабин он составил 23 487 515 руб. за год медианы общей выживаемости: $((1 761 564) / (22,3 - 21,4)) * 12 = 23 487 515$ руб. (22 782 889 руб.)

Рассчитанное значение коэффициента «относительной ценности» ЛС рамуцирумаб оказалось ниже такового для ЛП трастузумаба и цетуксимаба, но выше чем для ЛП бевацизумаба. Представленный на рисунке 3 график демонстрирует, что по коэффициенту «относительной ценности» ЛП рамуцирумаб оказывается ниже тренда для ЛП МАТ в онкологии, входящих в ЖНВЛП, и, следовательно, ЛП рамуцирумаб может рассматриваться как приемлемый ЛП с точки зрения системы здравоохранения, так как его значение стоимости дополнительной эффективности не превышает среднее значение, рассчитанное на основе линии тренда построенной по данным уже включенных в

ЖНВЛП ЛС МАТ. Также проведенный анализ «относительной ценности» подчеркивает важность выбора технологии сравнения при проведении фармакоэкономической оценки инновационных ЛП в онкологии, так как самое высокое значение коэффициента «относительной ценности» оказалось у ЛП трастузумаба, когда он сравнивался с ЛП капецитабина.

Анализ «влияния на бюджет» проводился в расчете на 200 пациентов с РЖ. Численность пациентов в анализе была обусловлена проведенным анализом о применении инновационных препаратов при выводе на рынок.

При проведении анализа «влияния на бюджет» были определены затраты на обеспечение указанного числа пациентов ЛП рамуцирумаб и соотнесены с затратами на все онкологические ЛП в России в рамках сектора ЛЛО и госпитального сегментов рынка в 2016 году. Лечение 200 пациентов с РЖ на схеме рамуцирумаб+паклитаксел будет сопровождаться затратами в размере 358 млн. руб. (рис. 4)

По данным компании DSM-group [27] объем потребления всех онкологических ЛП в 2016 году в России (за исключением розничного аптечного сегмента) составил 51,79 млрд. руб. (рис. 4). Таким образом, планируемые затраты на обеспечение 200 пациентов с РЖ терапией на схеме ЛС рамуцирумаб+паклитаксел составляют 0,635% от общего бюджета на онкологические ЛП в 2016 году.

Также в рамках проводимого анализа «влияния на бюджет» были определены показатели «влияния на бюджет» при обеспечении 200 пациентов с соответствующими онкологическими заболеваниями ЛП трастузумаба, бевацизумаба и цетуксимаба в 2010 году. Выбор периода времени был обусловлен тем, что именно в это время была зарегистрирована цена на указанные ЛП (табл. 5) [5].

RVR (ПОКАЗАТЕЛЬ ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ЦЕННОСТИ)



Рисунок 3. Результаты анализа «относительной ценности»

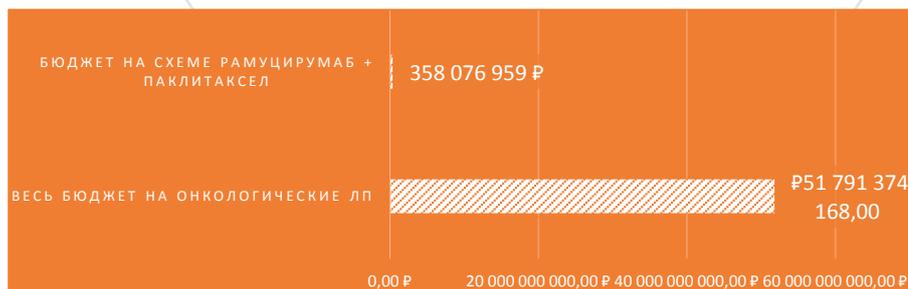


Рисунок 4. Результаты анализа «влияния на бюджет»

Таблица 5. Зарегистрированные в 2010 году цены на ЛП

МНН	Форма выпуска	Цена за уп., руб.
Бевацизумаб	400 мг/16 мл	61536,82
Бевацизумаб	100 мг/4 мл	16409,99
Тростузумаб	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 440 мг	69589,96
Тростузумаб	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 150 мг	23392,41
Цетуксимаб	раствор для инфузий 5 мг/мл, 20 мл - флаконы	16170,27

Бюджет на лечение каждым из ЛП 200 пациентов определялся как произведение курсовой стоимости каждого ЛС и заданного числа пациентов и составил соответственно 538 млн. руб. для цетуксимаба, 320 млн. руб. для тростузумаба и 252 млн. руб. для бевацизумаба. Расчеты представлены ниже: 2 693 967 руб. * 200 = 538 793 396 руб.

1 604 467 руб. * 200 = 320 893 398 руб.

1 262 126 руб. * 200 = 252 425 187 руб.

По данным агентства ДСМ-групп бюджет на льготное лекарственное обеспечение (включая госпитальный сегмент) пациентов с онкологическими заболеваниями составил в 2010 году 31,342 млрд. руб. [27]. Следовательно, обеспечение в 2010 году 200 пациентов каждым из ЛП бевацизумаба, тростузумаба и цетуксимаба потребовало бы средств в размере 0,80%, 1,02% и 1,71% от годового бюджета на онкологические ЛП в 2010 году. Реальное потребление указанных ЛП в денежном выражении в 2010 году составило 261,5 млн. руб. для цетуксимаба, 1,783 млрд. руб. для тростузумаба и 1,155 млрд. руб. для бевацизумаба или 0,83%, 5,69% и 3,69% от всего бюджета на онкологические ЛП в 2010 году [27]. Приведенные расчеты позволяют сопоставить эффект на бюджет лекарственного обеспечения от внедрения в практику ЛП рамуцирумаба и широко используемых в настоящее время других онкологических ЛП МАТ на момент их появления на российском рынке. В частности, результаты демонстрируют, что лечение 200 пациентов с РЖ ЛП рамуцирумаб будет сопровождаться меньшей нагрузкой на бюджет лекарственного обеспечения онкологических пациентов, нежели ЛП бевацизумаб, тростузумаб и цетуксимаб в момент своего внедрения в практику отечественного здравоохранения.

Результаты проведенного одностороннего анализа чувствительности показали, что при увеличении цены рамуцирумаба на 10% значения его RVC продолжают оставаться ниже линии тренда для онкологических ЛП МАТ, входящих в ЖНВЛП.

Заключение

Был проведен анализ «затраты-эффективность» в сценарии «относительной ценности» ЛС рамуцирумаб (Цирамза) в качестве второй линии терапии РЖ, который показал, что применение рассматриваемого лекарственного препарата во второй линии терапии РЖ является приемлемым с клинико-экономической точки зрения, так как фармакоэкономические показатели данного ЛП находятся ниже линии тренда коэффициентов «относительной ценности» других онкологических ЛП МАТ, входящих в перечень ЖНВЛП (бевацизумаб (с 2006 года), тростузумаб (с 2005 года), цетуксимаб (с 2012 года)). Согласно результатам анализа «влияния на бюджет» на лекарственное обеспечение 200 пациентов, страдающих РЖ, которым показано лечение ЛП рамуцирумаб, дополнительно потребуется 329 млн. руб. в год, что соответствует увеличению бюджета на фармакотерапию всех онкологических заболеваний в РФ в год всего лишь на 0,64%.

Список литературы

1. Данные Федеральной службы государственной статистики 2016г. www.gks.ru.
2. Здравоохранение в России. 2015: Стат.сб./Росстат. - М., 2015. – 174 с.
3. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. илл. 250 с.
4. Spear BB et al. Clinical application of pharmacogenetics. Trends in Molecular Medicine 2001; 7:201-204.
5. Государственный реестр лекарственных средств.
6. Ramucicirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Hansjochen Wilke, Kei Muro, Eric Van Cutsem, Sang Cheul Oh, György Bodoky, Yasuhiro Shimada, Shuichi Hironaka, Naotoshi Sugimoto, Oleg Lipatov, Tae-You Kim, David Cunningham, Philippe Rougier, Yoshito Komatsu, Jaffer Ajani, Michael Emig, Roberto Carlesi, David Ferry†, Kumari Chandrawansa, Jonathan D Schwartz, Atsushi Ohtsu. The Lancet Oncology Volume 15, No. 11, p1224–1235.



7. Постановление Правительства Российской Федерации от 15 апреля 2014 г. N 294 г. Москва «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения»
8. Постановление Правительства Российской Федерации от 28 августа 2014 г. N 871 г. Москва «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»
9. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком желудка. Общероссийский союз общественных объединений ассоциация онкологов России. Москва 2014.
10. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Крылов А.Б., Скулкова Р.С. Выбор технологии сравнения при проведении фармакоэкономического анализа инновационных лекарственных препаратов // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2017. - Т.5, №4. - С.5-11
11. Распоряжение Правительства РФ от 28.12.2016 N 2885-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год».
12. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Фармакоэкономика: учебное пособие. Ростов н/Д: Феникс, 2017. — 237 С.
13. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Бабий В.В., Угрехелидзе Д.Т. Критерии эффективности в фармакоэкономическом анализе // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2017. - Т.5, №3. - С.5-10
14. Ягудина Р.И., Серпик В.Г. Методология анализа затрат // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2016. - Т.4, №2. - С.5-9
15. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Угрехелидзе Д.Т. Методологические основы анализа «влияния на бюджет» // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2015. - Т.3, №4. - С.5-8.
16. Ягудина Р.И., Серпик В.Г. Методологические основы фармакоэкономического моделирования // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2016. - Т.4, №1. - С.7-12
17. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Edward B Garon, Tudor-Eliade Ciuleanu, Oscar Arrieta, Kumar Prabhath, Konstantinos N Syrigos, Tunçay Goksel, Keunchil Park, Vera Gorbunova, Ruben Dario Kowalyszyn, Joanna Pikiel, Grzegorz Czyzewicz, Sergey V Orlov, Conrad R Lewanski, Michael Thomas, Paolo Bidoli, Shaker Dakhil, Steven Gans, Joo-Hang Kim, Alexandru Grigorescu, Nina Karaseva, Martin Reck, Federico Cappuzzo, Ekaterine Alexandris, Andreas Sashegyi, Sergey Yurasov, Maurice Pérol. The Lancet. Volume 384, No. 9944, p665–673.
18. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. Josep Taberner, Takayuki Yoshino, Allen Lee Cohn, Radka Obermannova, Gyorgy Bodoky, Rocio Garcia-Carbonero, Tudor-Eliade Ciuleanu, David C Portnoy, Eric Van Cutsem, Axel Grothey, Jana Prausová, Pilar Garcia-Alfonso, Kentaro Yamazaki, Philip R Clingan, Sara Lonardi, Tae Won Kim, Lorinda Simms, Shao-Chun Chang, Federico Nasroulah, and the RAISE Study Investigators. Lancet Oncol 2015. Volume 16, No. 5, p499–508.
19. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Charles S Fuchs, Jiri Tomasek, Cho Jae Yong, Filip Dumitru, Rodolfo Passalacqua, Chanchal Goswami, Howard Safran, Lucas Vieira dos Santos, Giuseppe Aprile, David R Ferry, Bohuslav Melichar, Mustapha Tehfe, Eldar Topuzov, John Raymond Zalcborg, Ian Chau, William Campbell, Choondal Sivanandan, Joanna Pikiel, Minoru Koshiji, Yanzi Hsu, Astra M Liepa, Ling Gao, Jonathan D Schwartz, Josep Taberner, for the REGARD Trial Investigators. The Lancet .Volume 383, No. 9911, p31–39.
20. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, Hambleton J, Novotny WF, Kabbinar F. J Clin Oncol. 2005 May 20;23(15):3502-8.
21. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. Kabbinar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. J Clin Oncol. 2005 Jun 1;23(16):3706-12.
22. Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor KRAS and BRAF Mutation Status. Eric Van Cutsem, Claus-Henning Köhne, István Lá ng, Gunnar Folprecht, Marek P. Nowacki, Stefano Cascinu, Igor Shchepotin, Joan Maurel, David Cunningham, Sabine Tejpar, Michael Schlichting, Angela Zubel, Ilhan Celik, Philippe Rougier, and Fortunato Ciardiello. Journal Of Clinical Oncology. Volume 29 Number 15 May 20 2011.
23. Куликов А.Ю., Скрипник А.П. Анализ относительной ценности применения лекарственного препарата ипилимумаб у пациентов с метастатической меланомой кожи // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2016. - Т.4, №4. - С.121-127
24. Куликов А.Ю., Комаров И.А. Фармакоэкономический анализ лекарственного средства кадсила (трастузумаб эмтанзин) в лечении рака молочной железы у больных с HER2+ формой заболевания // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2015. - Т.3, №2. - С.24-27
25. Von Minckwitz, G. (2008) Capecitabine vs. capecitabine + trastuzumab in patients with HER2-positive metastatic breast cancer progressing during trastuzumab treatment: The TBP phase III study (GBG 26/BIG 3–05). Journal Clinical Oncology 26: (May 20 suppl); abstr 1025).
26. Федеральная служба государственной статистики. 2017.
27. Данные агентства DSM-group. 2017.

PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF TREATMENT OF GASTRIC CANCER WITH RAMUCIRUMAB IN SECOND LINE

Yagudina R.I., Serpik V.G.

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of The Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract: We provided a pharmacoeconomic evaluation of the treatment of gastric cancer in the second line of therapy with ramucirumab, using the relative value analysis method. Ramucirumab is the only anti-angiogenic drug registered for the treatment of advanced gastric cancer.

In comparison with the standard regimens of the second line of chemotherapy for gastric cancer, the use of the ramucirumab has a statistically significant advantage, increasing the median overall survival by 30%. Ramucirumab (Cyramza) cost of treating per one patient is 1 761 564 RUB. From the perspective of relative value analysis the cost of an additional unit of effectiveness of ramucirumab is comparable or even lower than the same criteria of other antitumor drugs of monoclonal antibodies already included in the national EDL. Consequently, ramucirumab can be characterized as an acceptable technology. The budget impact analysis showed that providing patients with advanced gastric cancer with the ramucirumab is characterized by a lower burden on the drug support budget for oncological patients than bevacizumab, trastuzumab and cetuximab in the therapy of the oncology nosologies, at the their approval date. According to the results of the budget impact analysis on the drug supply of ramucirumab, 200 patients will additionally require 329.19 million rubles, which is only 0.64% of the budget for the treatment of cancer in 2016.

Key words: gastric cancer, pharmacoeconomics, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis, relative value analysis, bevacizumab, cetuximab, ramucirumab, trastuzumab.