

№1 ^{Том3}
2015

Фармакоэкономика
теория и практика

ФФЭ

Pharmacoeconomics
theory and practice

№1 ^{Volume3}
2015

- МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ АНАЛИЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
- IX НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «РАЗВИТИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ И ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ» – «ФАРМАКОЭКОНОМИКА – 2015» 16-17 марта 2015 г., УФА, AZIMUT ОТЕЛЬ УФА

ПРИМЕНЕНИЕ ОЦЕНКИ ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ К ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНОЙ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОЙ И МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЫ

Серпик В.Г., Куликов А. Ю., Почуприна А.А.

Лаборатория фармакоэкономических исследований, ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», Москва

Резюме: Базальноклеточная карцинома (БКК) является наиболее распространенным немеланоцитарным раком кожи и представляет собой опухоль базального слоя эпидермиса и волосяных фолликулов. Пациентам, имеющим в анамнезе местно-распространенную или метастатическую формы БКК, проводят хирургическое лечение или лучевую терапию. До настоящего момента в случае отсутствия эффективности указанных методов больному БКК оказывалась паллиативная медицинская помощь. Появление нового препарата молекулярно-направленного действия висмодегиб (ЭриведжTM) открывает новые перспективы для лечения указанных форм БКК и требует обоснования его применения у больных БКК с помощью оценки технологий здравоохранения (ОТЗ). В процессе принятия решений относительно внедрения данного метода лечения для пациентов с местно-распространенной и метастатической формой БКК необходимо учитывать, как экономическую, клиническую составляющие, так и социальную значимость, так как применение висмодегиба представляет единственную возможность лечения пациентов с данными формами БКК, для которых использование хирургического метода и лучевой терапии неприменимо.

Ключевые слова: Базальноклеточный рак кожи, базалиома, базальноклеточная карцинома, висмодегиб, таргетная терапия, оценка технологий здравоохранения, сигнальный путь Хэджджог.

Введение:

В последние годы наблюдается рост распространенности немеланоцитарных видов рака кожи среди населения России. В 2002 году она составила 214,9, а в 2012 году - 252,7 человек на 100 тыс. человек. Данные показывают, что за 10 лет численность больных с данными видами рака выросла на 17,6 % [3,11].

Базальноклеточный рак кожи или базалиома представляет собой медленно развивающуюся злокачественную опухоль базального слоя эпидермиса и волосяных фолликулов кожи и составляет до 80 % всех немеланоцитарных форм рака кожи [3,5,6].

Для БКК характерен комплексный патогенез, который обусловлен сочетанием нескольких этиологических факторов: генетических и факторов окружающей среды. В 90 % случаев зафиксирована активация молекулярного механизма Хэджджог, инициация которого в норме наблюдается в эмбриональном периоде и способствует пролиферации и повышению устойчивости клеток к апоптозу [6,12,13].

К группе риска возникновения БКК относят людей со светлой кожей,

белым или рыжим цветом волос, имеющих частые эпизоды обгорания на солнце. Воздействие мышьяка, полициклических ароматических углеводородов и лечение иммуносупрессорами - все это также может способствовать развитию БКК. Возникновению базалиом чаще всего подвержены мужчины пожилого возраста европеоидной расы [3,5,6,12,13].

Клиническая картина БКК характеризуется от незначительных проявлений в виде узелков небольшого диаметра розового или темно-коричневого цвета до образований БКК с изъязвлениями. Для последних видов характерен агрессивный рост, кровоточивость, высокая вероятность прорастания опухоли в прилегающие костные и хрящевые ткани (рис.1). Расположение опухолей в 80 % случаев находится в области кожи головы и шеи. Косметические дефекты, локализующиеся в данной области значительно снижают качество жизни и социальную адаптацию пациентов [3,4,5,6].



Рисунок 1. Язвенная форма БКК [3].

Методы лечения БКК

Все существующие методы лечения базалиомы можно разделить на две группы: хирургические и нехирургические. Методы криодеструкции, электрокоагуляции, фотодинамической терапии и лазерной деструкции применяются для лечения поверхностных форм БКК и не используются при местно-распространенных и метастатических формах (табл.1). Из табл.1. следует, что применение существующих методов лечения БКК имеет ряд ограничений, к которым главным образом относятся сложное анатомическое расположение, степень инвазии, а также развитие рецидивирующих форм [1,3,6,14].

Таблица 1. Сравнительная характеристика альтернативных методов лечения БКК [3,5,6,15,16].

Название метода	Область применения	Ограничения применения
1. Хирургический	При формах, локализующихся на туловище, конечности, редко на лице и шее	Преклонный возраст, тяжелые сопутствующие заболевания, сложная анатомическая локализация, возможно появление функциональных и косметических дефектов
2. Криодеструкция	Поверхностные формы БКК, локализация на веках и носу, диаметром до 3 см.	Опухоли более 3 см в диаметре, локализация вблизи хрящевой ткани или в области внутреннего угла глаза, рецидивирующие формы
3. Электрокоагуляция	Опухоли диаметром до 2 см с незначительной инфильтрацией	Локализация на веках, губах, рецидивирующие формы опухоли, сложное анатомическое расположение
4. Лазерная деструкция	Единичные или немногочисленные формы в диаметре до 2 см	Диаметр более 2 см, локализация в периорбитальной области, сложное анатомическое расположение, рецидивирующая форма
5. Лучевая терапия	Формы диаметром до 4 см, невозможность применения хирургического метода	Возраст до 60 лет, рецидивирующая форма на фоне радиорезистентности, локализация вблизи хрящевой ткани, способствует образованию рубцов, некротических изменений
6. Фотодинамическая терапия	Опухоли размером до 4 см, поверхностные формы БКК	Может вызывать некроз тканей и образование косметического дефекта

Лечение местно-распространенной и метастатической формы БКК у пациентов возможно хирургическим иссечением опухоли. При БКК с инвазивным ростом в хрящевые и костные ткани, проводят их удаление, что способствует появлению функциональных и косметических дефектов (рис.2). В случаях сложной анатомической локализации опухоли для оперативного вмешательства (нос, ушные раковины и периорбитальная область), высокой степени инвазии, наличия метастазирования, а также рецидивирования опухоль может считаться неоперабельной, и хирургические методы могут быть не применимы [3,5,6].

Альтернативным методом лечения данных форм базальноклеточно-го рака является лучевая терапия, использование которой может быть ограничено в связи с неэффективностью предыдущего лечения и высокой частотой возникновения косметических дефектов (рис.1). Появление внешних косметических недостатков является потенциальным риском развития нервно-психических расстройств и может способствовать снижению качества жизни пациентов [3,5,8,23].



А

Б

Рисунок 2. А. Местно-распространенная форма БКК с поражениями мягких тканей и костей лицевого скелета [6]; Б. Рецидивирующая форма БКК околоушной области [1].

Решение о возможности использования существующих методов выносится на консилиуме врачей. Таким образом, пациентам, которым не было показано проведение хирургического лечения и лучевой терапии, могла быть оказана только паллиативная медицинская помощь [3,6].

Новая медицинская технология

Появление нового лекарственного препарата висмодегиб (Эриведж™) открыло новые возможности для лечения пациентов с местно-распространенной и метастатической формами БКК. Препарат действует на механизм Хэджжог, активность которого выявлена более чем у 90 % пациентов с БКК. Таргетное действие препарата основано на связывании белка-мишени SMO, патологическая активация которого лежит в основе механизма развития БКК. При ингибировании трансмембранного белка SMO происходит снижение пролиферации и устойчивости клеток к апоптозу [3,5,6,12,16].

Данный препарат был одобрен в 2012 году Управлением по надзору за качеством продуктов питания и лекарственных средств Правительства США (Food and Drug Administration – FDA), а в 2013 году был зарегистрирован в Российской Федерации в качестве препарата, применяемого для лечения неоперабельной метастатической или местно-распространенной БКК [5,9,10,16].

Висмодегиб относится к жизнеподдерживающим технологиям и в соответствии с Конституцией РФ [27] пациенты в праве быть обеспечены им в рамках оказания бесплатной медицинской помощи. Однако, являясь инновационной технологией, лечение препаратом характеризуется значительной стоимостью, при которой доступность препарата для пациентов может быть ограничена. В этой связи, доступность данного препарата может быть обеспечена посредством принятия решения о его включении в государственные программы лекарственного обеспечения.

Согласно принципам доказательной медицины и текущим подходам в управлении, принятие решений, в том числе и в системе здравоохранения, должно быть обосновано проведенной оценкой последствий данного решения. В области здравоохранения, для этой цели существует комплексный подход – оценка технологий здравоохранения (ОТЗ). ОТЗ – это систематический мультидисциплинарный научный анализ технологии здравоохранения на различном этапе её жизненного цикла с изучением клинической и экономической эффективности, безопасности, этических, правовых и социальных аспектов для принятия оптимального решения по использованию технологии на различных административных уровнях [24].

Принимая во внимание тот факт, что висмодегиб, будучи жизнеподдерживающей технологией, не имеет альтернатив, возрастает роль социального и этического аспекта применения данного препарата, в связи с чем оптимальным представляется использование подхода ОТЗ при принятии решения о внедрении данной технологии.

Данные о клинической эффективности и безопасности применения висмодегиба

Для оценки эффективности применения висмодегиба при лечении БКК была проведена II фаза многоцентровых нерандомизированных клинических исследований ERIVANCE BCC, в которых участвовали 71 пациент с подтвержденным диагнозом местно-распространенной БКК и 33 пациента – с метастатической формой БКК. Режим дозирования висмодегиба в исследовании: 150 мг препарата в сутки. Прием препарата прекращали при возникновении неприемлемой токсичности или прогрессирования заболевания [3,5,6].

По данным ERIVANCE BCC, представленным на конгрессе Общества по исследованию меланомы (Society for Melanoma Research – SMR), частота общего ответа (ЧОО) в течение 24 месяцев местно-распространенной БКК составила 84,1 %, а ЧОО метастатической формы – 90,9 %. Медиана выживаемости при метастатической форме БКК составила 33,4 месяца, а в группе с местно-распространенной формой опухоли не была достигнута – более 50 % пациентов живы [5,19]. При этом, в отсутствие препарата медиана выживаемости при метастатической форме БКК не превышает 8 месяцев [30].

Применение висмодегиба приводило к снижению роста, размера опухоли, а также способствовало заживлению и эпителизации видимых повреждений (рис.3).



А **Б**
Рисунок 3. БКК мягких тканей головы; Б. Эпителизация после терапии висмодегибом в течение 5 месяцев [5].

В ходе проведенного клинического исследования были зарегистрированы нежелательные лекарственные реакции 3-5 степени у 52,9 % пациентов. Наиболее распространенными из побочных эффектов были мышечные спазмы, алопеция, дисгевзия, снижение массы тела, повышенная утомляемость и тошнота. На данный момент проводится открытое многоцентровое международное клиническое исследование безопасности применения висмодегиба STEVIE [5, 9, 20, 21].

Таким образом, исходя из механизма действия и результатов клинических исследований можно сделать вывод о высокой клинической эффективности и приемлемого профиля безопасности применения данного препарата.

Данные об экономической оценке применения висмодегиба

Экономическая составляющая ОТЗ, являясь наиболее традиционным подходом к принятию решений и характеризуясь высокой значимостью для лиц принимающих решения, в рамках концепции ОТЗ, обеспечивает организаторов здравоохранения пониманием влияния внедряемой технологии на бюджет системы здравоохранения.

В настоящее время, для препарата отсутствуют данные полноценных отечественных фармакоэкономических оценок. В этой связи для учета экономического аспекта, был проведен расчет курсовой стоимости приема висмодегиба, который показал, что затраты составят на одного пациента 1 469 160 рублей при использовании 6 упаковок и цены за упаковку, равной 244 860 руб. В соответствии с подходами ОТЗ, представляется целесообразным соотнести полученную курсовую стоимость препарата со стоимостью других жизнеспасающих технологий здравоохранения, применяющихся в российской практике при терапии онкологических заболеваний в настоящий момент. Так, стоимость годового курса терапии хронического миелолейкоза в хронической фазе препаратами ингибиторов тирозинкиназ составляет 1 787 713 руб. [25]; курсовая стоимость лечения HER2+ рака молочной железы препаратом трастузумаб – 1 209 298 руб. [26]. Приведенные данные демонстрируют, что в системе здравоохранения уже применяются технологии здравоохранения [28,29], стоимость которых сопоставима с таковой для висмодегиба.

Вместе с тем, целью проведения экономической оценки в рамках ОТЗ, является не только расчет курсовой стоимости лечения препаратом, но определение экономического воздействия на бюджет системы здравоохранения применения технологии. Последнее предполагает учет пенетрации (объем внедрения) рассматриваемой технологии в здравоохранение, который в данном случае определяется численностью целевой группы пациентов (пациентов с неоперабельной местно-распространенной или метастатической формой БКК). Низкая распространенность форм БКК (неоперабельная местно-распространенная БКК составляет 1,3% от всех случаев БКК, а метастатическая – 0,3% [5,8]), которые являются показанием к применению висмодегиба, может ограничивать воздействие данной технологии на бюджет системы здравоохранения.

Отдельно, в рамках проводимой экономической оценки необходимо акцентировать внимание на эффективности расходования средств. С этой точки зрения, расходование средств на таргетную терапию, может рассматриваться как более эффективное, при условии возможностей бюджета для её финансирования. Применение паллиативной терапии подразумевает направление средств системы здравоохранения на облегчение страданий пациента, в случаях, когда методы, сохраняющие жизнь (подавляющие заболевание), недоступны. В то время как, финансирование патогенетической терапии следует рассматривать как использование средств системы здравоохранения на улучшение прогноза пациента при заболевании. Другими словами, направление средств на обеспечение пациентов патогенетической терапии означает более высокое качество их использования в сравнении с паллиативной терапией.

Социально-этическая характеристика применения висмодегиба

Важность социально-этического аспекта оценки применения висмодегиба в лечении пациентов с местно-распространенными и метастатическими формами БКК обусловлена высокими показателями морбидности данного заболевания, а также отсутствием альтернативных методов его эффективного лечения. Висмодегиб может характеризоваться как жизнеспасающая технология здравоохранения – медиана выживаемости в отсутствие препарата составляла 8 месяцев [30], в то время как при назначении препарата она превышает 33,4 месяцев, в связи с чем, можно сказать, что вопрос доступности препарата для пациентов является вопросом жизни и смерти. При этом согласно 43 статья Конституции РФ пациенты с местно-распространенными и метастатическими формами БКК, являющиеся гражданами РФ, как и любые другие группы пациентов, имеют право на бесплатную медицинскую помощь. Таким образом, обеспечение пациентов с местно-распространенными и метастатическими формами БКК эффективным лечением соответствует государственным гарантиям в рамках действующего основного закона страны. Обращая внимание на социально-этический аспект лекарственного обеспечения данной категории пациентов рассматриваемым препаратом, нельзя не отметить, что система здравоохранения ранее уже обеспечивала пациентов с тяжелыми онкологическими заболеваниями (хронический миелолейкоз, рак молочной железы) инновационными препаратами, стоимость курса лечения которыми сопоставима с таковой для висмодегиба. Также, оценивая социально-этический аспект применения данного препарата важно отметить такую его характеристику, как минимальную инвазивность, что предотвращает возникновение или минимизирует косметические дефекты у пациентов и тем самым существенно повышает их качество жизни [5].

Заключение

Использование подхода ОТЗ позволило более взвешенно проанализировать возможность включения в государственные программы лекарственного обеспечения препарата висмодегиб для лечения пациентов с местно-распространенными и метастатическими формами БКК. Результаты клинических исследований характеризуют его, как эффективное лекарственное средство для лечения заболевания, которое позволяет существенно увеличить медиану выживаемости пациентов в сравнении с историческим контролем. Принимая во внимание, что ранее для пациентов с данными формами БКК отсутствовала эффективная терапия, а лечение включало лишь паллиативную терапию, можно сказать, что висмодегиб является жизнеспасающей технологией, не имеющей в настоящее время альтернатив. Из этого следует значимость социально-этического аспекта обеспечения пациентов с местно-распространенными и метастатическими формами БКК препаратом висмодегиб, как единственной эффективной существующей терапии данного заболевания, которая также позволяет избежать или минимизировать вызываемые заболеванием косметические дефекты у пациента, тем самым повышая качество жизни последних. Экономический анализ курсовой стоимости терапии препаратом висмодегиб выявил, что в государственных программах лекарственного обеспечения в других нозологиях присутствуют препараты, имеющие близкие стоимостные характеристики. Учет фактора численности популяции пациентов с рассматриваемыми формами БКК, которая не превышает 2% от всех пациентов с БКК, также может ограничить влияние на бюджет от включения препарата висмодегиб в программы лекарственного обеспечения.

Литература

1. MadanV., LearJ.T., SzeimiesR.M. Non-melanomaskincancer.- InTech.:Rijeka, 2010.- p.126.
2. AHRQ Healthcare Horizon Scanning System – Potential High-Impact Interventions Report.- 2013.-p. 48.
3. Снарская Е.С. Современные стратегии терапии неоперабельного и метастатического базально-клеточного рака кожи. 2014. URL: <http://www.sop-med.ru> (Дата обращения 16.04.2014.).
4. Каприна А.В., Старинский В.В., Петрова Г.В.Состояние онкологической помощи населению России в 2012 г. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. – С. 231.
5. Решетов И.В., Маторин О.В., Бабаскина Н.В. Клинические характеристики и возможности лекарственной терапии неоперабельного местно-распространенного и метастатического базальноклеточного рака кожи// Онкология. Журнал им. П.А. Герцена – 2014. – № 2. – С.44-48.
6. Левченко Е.В.Возможности лекарственной терапии неоперабельной и метастатической базально-клеточной карциномы кожи//Современная



онкология. – 2013.– №3.– Том 15. – С.44–47.

7. Lear J.T. Oral Hedgehog-Pathway Inhibitors for Basal-Cell Carcinoma//The New England Journal of Medicine.–2012.–Vol. 361(23). –P. 2225-2226.
8. Von Hoff D.D., LoRusso P.M., Rudin C.M. et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal cell carcinoma// New England Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 361(12). – P.1164-11729.
9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эриведж.2014. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru> (Дата обращения 16.04.2014.).
10. FDA Approval for Vismodegib.2014. URL: <http://www.cancer.gov> (Дата обращения 16.04.2014.).
11. Демография: Федеральная служба государственной статистики. 2014. URL: <http://www.gks.ru> (Дата обращения 16.04.2014.).
12. Goppner D., Leverkus M., Basal Cell Carcinoma: From the Molecular Understanding of the Pathogenesis to Targeted Therapy of Progressive Disease// Journal of Skin Cancer.– 2011. – Vol.2011. – P.1-8.
13. Tilli C.M., et al. Molecular aetiology and pathogenesis of basal cell carcinoma//British Journal of Dermatology. – 2005. – Vol.152. – P.1108–1124.
14. Basal cell carcinoma. 2014. URL: www.skincancer.org (Дата обращения 16.04.2014.).
15. Basal cell carcinoma treatment options. 2014. URL: www.skincancer.org (Дата обращения 16.04.2014.).
16. Vismodegib, first hedgehog inhibitor, approved for BCC patients. 2014. URL: <http://www.onclive.com> (Дата обращения 16.04.2014.).
17. Оценка медицинских технологий и формирование политики здравоохранения в странах Европы. Современное состояние, проблемы и перспективы/Всемирная организация здравоохранения от имени Европейской обсерватории по системам и политике здравоохранения. -2010.-С.216.
18. Sekulic A., et al. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (aBCC): 18-month update of the pivotal ERIVANCE BCC study// ASCO.- 2013.- Abstract № 9037.
19. Grob J.J., Kunstfeld R., Dreno B., Jouary T., Mortier L., Basset- Seguin N. et al. Vismodegib, a Hedgehog Pathway Inhibitor, in Advanced Basal Cell Carcinoma: STEVIE Study Interim Analysis in 300 Patients. In: Presented at the 10th International Meeting of the Society for Melanoma Research.-2013.
20. Sekulic A., Migden M.R., et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma// New England Medical Journal.-2012.- Vol. 366.-P. 2171-2179.
21. Grob J.J., et al. Vismodegib, a Hedgehog pathway inhibitor (HPI), in advanced basal cell carcinoma (aBCC): STEVIE study interim analysis in 300 patients//ASCO.-2013.-Abstract № 9036.
22. Программа развития здравоохранения Иркутской области на 2013-2020 годы.2014. URL:www.minzdrav-irkutsk.ru (Дата обращения 16.04.2014.).
23. Каневская Я.А. Нервно-психические расстройства у лиц с косметическими дефектами. дис. канд. мед. наук: 14.00.18. – Оренбург, 2005.-184 с.
24. Ягудина, Р.И., Хабриев Р.У., Правдюк Н.Г. Оценка технологий здравоохранения. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. – 416 с.
25. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Комаров И.А. Анализ «затраты-полезность» лечения пациентов, которым за последние 6 месяцев был поставлен диагноз хронический миелолейкоз в хронической фазе, лекарственными средствами группы тирозинкиназы – нилотинибом в сравнении с иматинибом. //Фармакоэкономика. Том 5, №3.- 2013. с. 10-15.
26. Куликов А.Ю., Нгуен Т. Фармакоэкономический анализ одногодичной адьювантной терапии трастузумабом при HER2-положительном раке молочной железы ранней стадии. //Фармакоэкономика. Том 3, №4.- 2010. с. 28-34.
27. Конституция Российской Федерации
28. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 18 сентября 2006 №665 «Об утверждении перечня лекарственных препаратов, в том числе перечня лекарственных препаратов, назначаемых по решению врачебной комиссии лечебно- профилактических учреждений, обеспечение которыми осуществляется в соответствии со стандартами медицинской помощи по рецептам врача (фельдшера) при оказании государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг».
29. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 2 октября 2007 г. N 1328-р
30. Domarus H, Stevens PJ. Metastatic basal cell carcinoma: report of five cases and review of 170 cases in the literature// J Am Acad Dermatol.- 1984. - vol.10.-P.1043-1060.

www.pharmaco-econom.com