

Сравнительный фармакоэкономический анализ комбинированного препарата оксикодон/налоксон и трансдермальной формы фентанила

Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

Резюме. Хронический болевой синдром (ХБС) — сложное, полиэтиологическое заболевание, трудно поддающееся лечению. Хотя спектр возможных причин ХБС достаточно широк, особое значение ХБС имеет в онкологической практике, так как ХБС может быть вызван как самим опухолевым процессом, так и побочными эффектами его лечения. Обезболивающая терапия является основным методом коррекции ХБС и эффективна примерно в 90% случаев. Тем не менее, пациенты, требующие назначения сильных опиоидов, для достижения клинического эффекта (III ступень «лестницы обезболивания» ВОЗ) сталкиваются с рядом трудностей, связанных с нежелательными явлениями (НЯ), такими как угнетение дыхательного центра, тошнота, рвота и запоры. Хотя сами по себе рвота и запоры подлежат терапевтической коррекции, при высокой выраженности они могут не только снизить качество жизни, но и потребовать смены схемы лечения, что может привести к утрате контроля за ХБС. Потребность в опиоидах с лучшим профилем безопасности и переносимости привело к созданию трансдермальных систем доставки фентанила, а также комбинированного препарата оксикодона и налоксона, что позволило добиться благоприятного, по сравнению с другими опиоидами, профиля безопасности и высокой эффективности. Таким образом, представляется целесообразным произвести сравнительную фармакоэкономическую оценку данных препаратов с целью установления наиболее экономически рационального из этих двух лекарственных средств в контексте здравоохранения РФ, чему и посвящён данный анализ. *Цель.* Оценить фармакоэкономические свойства комбинированного препарата оксикодон/налоксон (Таргин®) в сравнении с трансдермальной системой доставки фентанила (Фендивия®) у онкологических пациентов с ХБС. *Методология.* Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции организации здравоохранения РФ на федеральном и региональном уровне. Горизонт исследования составил 25 нед. В качестве препаратов сравнения выступили комбинированный препарат налоксона и оксикодона и трансдермальная система доставки фентанила. В качестве источника данных о безопасности и клинической эффективности использованы результаты рандомизированных клинических исследований, в которых изучалась эффективность, безопасность и переносимость опиоидных анальгетиков, включая препараты сравнения. Была построена модель Маркова, на основании которой был проведён расчёт затрат системы здравоохранения и исходов лечения. Число пациентов в каждой симулируемой группе составило 100 человек. В качестве критерия эффективности было выбрано количество пациентов, сохраняющих контроль за ХБС без потребности в смене режима терапии и увеличении дозы, так как данная «суррогатная» конечная точка является наиболее клинически релевантной и отражает способность препарата полностью контролировать болевой синдром. После этого результаты моделирования были использованы для проведения следующих видов фармакоэкономического анализа: анализ эффективности затрат (СЕА), анализ «влияния на бюджет» (ВИА), анализ фармакоэкономической целесообразности с позиции «готовности общества платить». *Результат.* Оксикодон/налоксон доминирует по показателю СЕА, его применение ассоциировано со снижением затрат (2,091 млн руб. у комбинации оксикодон/налоксон, 3,747 млн руб. у фентанила). Показатель CER для комбинации оксикодон/налоксон составил 51 218 руб., для трансдермального фентанила — 317 409 руб. В ходе анализа «влияния на бюджет» было показано, что применение препарата оксикодон/налоксон приводит к снижению бюджетного бремени на 44% (что связано с резким снижением потерь ВВП ввиду нетрудоспособности). Анализ фармакоэкономической целесообразности показал, что оба сравниваемых препарата являются экономически приемлемыми в рамках системы лекарственного возмещения в РФ. Тем не менее, оксикодон/налоксон доминирует ввиду большего индекса WTP/CER (32,1 — у оксикодон/налоксон, 5,1 — у трансдермального фентанила). Анализ чувствительности подтверждает устойчивость результата, доминирование оксикодон/налоксон в плане СЕА и ВИА сохранялось даже при повышении цены на препарат на +25%. *Вывод.* Установлено, что применение комбинированного препарата, содержащего оксикодон и налоксон является наиболее фармакоэкономически целесообразным, сопряжено с большей эффективностью расходования средств

системы здравоохранения и существенной экономией бюджетных средств в целом ввиду снижения потерь от утраты полной нетрудоспособности, что приводит к экономии до 44% средств государственного бюджета.

Ключевые слова: онкология, Таргин, хронический болевой синдром, запор, оксикодон, налоксон, фентанил, фармакоэкономика, анализ эффективности затрат, анализ влияния на бюджет

Comparative pharmacoeconomic analysis of oxycodone/naloxone combination analgesic and fentanyl transdermal delivery system

Cheberda A.E., Belousov D.U.

LLC «Center for pharmacoeconomics research», Moscow

Abstract. Chronic pain syndrome (CPS) is a complex, hard to treat polyetiological condition. While there is a wide array of possible causes for CPS, it is most important in oncological context, since within oncological setting it may be induced both by the tumor itself and by the treatment modalities used against it. Analgesic therapy is, according to WHO, the primary method of managing CPS, and is effective in approximately 90% of cases. However, patients requiring strong opioids for pain management (III step of WHO's "analgesic ladder") face a number of complications associated with adverse events (AE), such as inhibition of respiratory control center, nausea, vomiting, and constipation. While constipation and vomiting are themselves amenable to therapeutic management, they can both significantly reduce quality of life and even require alteration of analgesic medication regime, thus potentially compromising the management of chronic pain. This has necessitated the creation of painkiller medication that would have a more favorable gastrointestinal AE profile while maintaining analgesic efficacy, such as fentanyl transdermal delivery systems (TDS) and oral formulations combining oxycodone and naloxone. The pharmacoeconomic comparison of these two medications in order to determine which of them is more economically rational within context of Russian healthcare is thus justified, and is the subject of this research effort. *Aim.* To perform evaluation of pharmacoeconomic (PHe) properties of combined naloxone/oxycodone formulation (Targin®) compared to fentanyl TDS (Fendivia®) in Russian oncological patients with CPS. *Methodology.* This PHe is conducted perspective of public health organizations of the RF at federal and national levels. The modelling horizon was 25 weeks. Comparator drugs were Targin® and Fendivia®. Randomized controlled clinical trials investigating safety and efficacy of these drugs were used as data source on safety and efficacy. A Markov model was constructed in order to estimate healthcare costs and patients outcomes. Each simulated patient group contained 100 patients. Retention of patients with adequate pain management in main treatment regime without dose increase was used as efficacy criterion, since this surrogate endpoint is most clinically relevant, reflecting ability of a given modelled treatment regimen to control chronic pain. These modelling results were used to perform the following types of pharmacoeconomic analysis: carrying out cost-effectiveness analysis (CEA), budget impact analysis (BIA), and evaluation of pharmacoeconomic expediency based on willingness-to-pay ratio (WTP). *Result.* Naloxone/oxycodone formulation dominates in CEA analysis (direct costs were 2,091 mln. rub. for naloxone/oxycodone versus 3,747 mln. rub. for fentanyl TDS). The CER indicator for oxycodone/naloxone was 51 218 rub., while fentanyl TDS had CER of 317 409 rub. BIA revealed considerable budgetary burden reduction for oxycodone/naloxone, which was due to considerable reduction of GDP losses and expenses associated with disability and loss of working capacity. The resultant economy of government funds reached 44%. According to PHe analysis, both drugs are attractive for purposes of drug reimbursement system, but oxycodone/naloxone is dominant due to WTP/CER indicator of 32,1 (fentanyl TDS had WTP/CER of 5,1). Sensitivity analysis confirmed the robustness of these findings — CEA and BIA results remained stable even in case of 25% oxycodone/naloxone price increase. *Conclusion.* Oxycodone/naloxone combination has been determined to be most pharmacoeconomically attractive due to higher efficiency of healthcare spending (due to domination in terms of CER) and reduction of GDP losses associated with complete disability which resulted in government budgetary savings of up to 44%.

Keywords: oncology, chronic pain syndrome, Targin, oxycodone, constipation, naloxone, fentanyl, pharmacoeconomics, cost effectiveness analysis, budget impact analysis

Автор, ответственный за переписку:

Чеберда Алексей Евгеньевич — к.м.н., MBA, исполнительный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва; e-mail: aecheberda@healthconomics.ru; www.HealthEconomics.ru

Введение

Хронический болевой синдром (ХБС) — сложное, полиэтиологическое заболевание, трудно поддающееся лечению [6, 29]. Спектр возможных причин ХБС достаточно широк [6, 28], а распространённость — высока (так, в мире, не менее 20% лиц трудоспособного возраста страдают от хронически протекающих болевых синдромов) [6]. Особое значение ХБС име-

ет в онкологической практике, где болевые синдромы могут являться следствием непосредственного деструктивного воздействия самой опухоли и её метастазов, результатом астенизации, а также осложнением терапии (лучевой фиброз, нейропатии в результате химиотерапии) [38]. Так, например, в российской практике частота ХБС у пациентов, получающих лечение в связи с раком молочной железы, варьируется от 76,3 до 88,8% [29, 31]. Обезболиваю-

щая терапия является, по мнению ВОЗ, основным методом коррекции ХБС, в особенности у онкологических больных [25], эффективность лечения при этом может достигать до 90% случаев [19, 25, 38]. Для обеспечения клинически рационального назначения обезболивающих препаратов ВОЗ была разработана т.н. «лестница обезболивания», представляющая собой совокупность методических рекомендаций и трёхступенчатую шкалу, позволяющих связать назначение конкретного класса обезболивающих препаратов с тяжестью болевого синдрома [22]. Следует заметить, что назначение адьювантных препаратов (антидепрессантов, антиэметиков, слабительных препаратов и др.) возможно на каждой ступени. Препараты I ступени представляют собой ненаркотические обезболивающие средства, как то нестероидные противовоспалительные препараты и анальгетики-антипиретики. Вторая ступень назначается при неэффективности лечения препаратами I ступени, при сохранении интенсивных болей, увеличении их интенсивности. Препараты II ступени включают слабые опиоиды, такие как кодеин и трамадол. В случае, если назначение препаратов II ступени не увенчалось успехом, происходит назначение препаратов III ступени — сильных опиоидов, таких как морфин, фентанил и налоксон. Сильные опиоиды являются высокоэффективными инструментами контроля боли, обладающими гибким режимом назначения [12, 14, 19, 25, 38] с возможностью взаимной конверсии доз различных препаратов и ротации для уменьшения выраженности НЯ и явлений развития толерантности [16, 20]. По фармакодинамическим свойствам эти препараты подразделяются на агонисты опиоидных рецепторов, частичные агонисты, агонисты-антагонисты и антагонисты. Хотя эффективность сильных опиоидов достаточно высока, их применение сопряжено с существенными нежелательными явлениями (НЯ), среди которых особо обращают на себя внимание угнетение функции дыхательного центра, рвота и запор [4, 7, 12, 14, 15, 19, 26, 38]. Хотя рвота и запор представляют собой НЯ, в принципе подлежащие терапевтической и фармакологической компенсации и не требующие немедленной отмены опиоидного анальгетика [15], при высокой степени выраженности эти НЯ, в особенности запоры [4, 5, 7], могут привести к существенным нарушениям и потребовать смены схемы обезболивающей терапии [7, 15]. Это обуславливает развитие потребности в опиоидных препаратах, достаточно сильных для применения на III ступени «лестницы обезболивания» ВОЗ, но обладающих более благоприятным профилем безопасности и переносимости. Хорошо изученными препаратами такого рода, с доказанной более низкой частотой запоров, являются трансдермальные системы доставки фентанила, которым присущ специфический профиль НЯ, характеризующийся существенным снижением

частоты запоров и некоторым увеличением частоты рвоты [1, 18]. Также на рынке имеется комбинированный пероральный препарат, содержащий одновременно оксикодон и налоксон. Комбинация оксикодон/налоксон позволяет осуществлять лечение болевого синдрома одновременно с этиотропной [8] профилактикой НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Она показала достаточную обезболивающую эффективность при меньшей частоте НЯ со стороны ЖКТ, и, как правило, благоприятно воспринимается пациентами [2, 9, 11]. Таким образом, представляется целесообразным произвести сравнительную фармакоэкономическую оценку данных препаратов с целью установления наиболее экономически рационального из этих двух препаратов в контексте здравоохранения РФ, чему и посвящён данный анализ.

Цель исследования

Оценить фармакоэкономические свойства комбинированного препарата оксикодон/налоксон (Таргин®) в сравнении с трансдермальной системой доставки фентанила (Фендивия®) у онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом.

Задачи исследования

1. Определить современные подходы к лечению пациентов с ХБС.
2. Провести информационный поиск результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ) об эффективности современных методов лечения данной нозологии.
3. Провести информационный поиск проведённых фармакоэкономических исследований лекарственных средств, используемых для лечения данной нозологии.
4. Провести фармакоэкономический анализ лекарственных средств путём моделирования с использованием анализа затрат, анализа эффективности затрат (СЕА), «влияния на бюджет» (ВИА), фармакоэкономической целесообразности и чувствительности полученных результатов (СА).

Методология исследования

Анализ был выполнен согласно отраслевому стандарту «Клинико-экономические исследования», применяемому в Российской Федерации (РФ) [30]. Применяли следующую методологическую схему: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержек); определение критериев безопасности; выбор исходов; проведение анализа эффективности затрат; анализа чувствительности; анализ «влияния на бюджет», формирование выводов и рекомендаций.

Был проведён поиск научных публикаций, посвящённых РКИ, сетевым мета-анализам и систематическим обзорам лечения ХБС у онкологических больных. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевым словам были: «clinical trials», «meta-analysis», «economics», «pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «oncology», «chronic», «pain», «oxycodone», «fentanyl» и другие.

Критерии включения. В анализ вошли публикации, в которых описывались РКИ, изучавшие эффективность и безопасность применения опиоидных анальгетиков при ХБС с интенсивностью болей, соответствующих III ступени по «лестнице обезболивания» ВОЗ.

Критерии исключения. В анализ не вошли исследования, целью которых была только сравнительная экономическая оценка методов терапии ХБС.

Целевой популяцией являются российские онкологические пациенты старше 18 лет с ХБС, достигающим выраженности, соответствующей III ступени по «лестнице обезболивания» ВОЗ, не отвечающие на препараты, применяемые на I и II ступенях и требующие назначения опиоидных анальгетиков.

Количество анализируемых пациентов: в каждой моделируемой альтернативной группе по 100 больных.

Перспектива анализа. Фармакоэкономический анализ осуществлен с позиции российской системы здравоохранения в рамках системы обязательного медицинского страхования (ОМС).

Основной аудиторией являются терапевты, онкологи, организаторы здравоохранения, специалисты по экономике здравоохранения.

Временной горизонт. Исследование охватывает период назначения альтернативных схем терапии в течение 25 нед, что связано с характерной продолжительностью многих клинических исследований, посвящённых исследуемым препаратам, а также тем фактом, что в подавляющем большинстве случаев этого времени достаточно для реализации всех наиболее вероятных клинических событий, влияющих на состояние пациента (включая развитие наиболее распространённых НЯ).

Препараты сравнения. В рамках данного фармакоэкономического анализа препаратами сравнения являются:

- Фендивия® (фентанил, трансдермальная система);
- Таргин® (налоксон + оксикодон).

Источники данных о сравнительной клинической эффективности: подборка РКИ, мета-анализов, изучавших эффективность и безопасность перечисленных терапевтических альтернатив ХБС, соответствующих третьему шагу по «лестнице обезболивания» ВОЗ [22].

Критерии клинической эффективности:

- продолжение терапии пациентом по текущей схеме лечения, что предполагает отсутствие не поддающихся контролю НЯ и эффективный контроль болевого синдрома (3 и менее по шкале PIS, 5 и менее по шкале BPI-SF).

Критерии безопасности:

- частота отказа от терапии из-за развития НЯ;
- частота развития НЯ.

Источник данных о ценах на сравниваемые препараты:

- зарегистрированные цены на лекарственные средства, входящие в перечень жизненно-необходимых и важнейших лекарственных средств (ПЖНВЛП);
- прайс-листы дистрибьюторов, данные о стоимости в розничных аптечных сетях и др.;
- другие публичные открытые источники информации.

Параметры использования ресурсов здравоохранения. Были рассчитаны прямые медицинские затраты, включающие следующие компоненты:

- стоимость фармакотерапии НЯ (в качестве цен на препараты рассматривались средневзвешенные цены тендеров, проведённых в РФ в 2015 году, на основе данных IMS Health Russia [23]);
- стоимость введения лекарственных препаратов;
- стоимость, ассоциированная с визитами в дневной стационар, консультациями специалистов [34].

В качестве цен на диагностику, лабораторные и инструментальные методы исследований были взяты тарифы на медицинские услуги, утверждённые приказом Московского городского ФОМС в 2015 г. [34].

Непрямые (косвенные) немедицинские затраты. Учитывались непрямые затраты, связанные с преждевременной смертностью и недополученным валовым внутренним продуктом (ВВП), которые рассчитывались методом человеческого капитала («human capital approach»).

Обзор клинико-экономической модели. С помощью программного обеспечения Microsoft Excel была разработана Марковская модель (рис. 1), отражающая упрощённую схему терапии ХБС. Данное решение учитывало современные рекомендации по использованию моделей Маркова в биологии и медицине, включая коррекцию полуциклов [13]. Для нужд данной модели временной горизонт исследования был разбит на циклы длиной в одну неделю, что было целесообразно с клинической точки зрения, так как данный период достаточен для регистрации возникающих НЯ, а также практично ввиду общего временного горизонта данного исследования.

В ходе моделируемого курса терапии для каждой симулируемой группы регистрируется набор параметров клинической эффективности и безопасности.

Модель оценивает экономическую эффективность препаратов сравнения и основана на результатах РКИ и мета-анализов. Модель учитывает вероятности возникновения наиболее распространённых и значимых НЯ, а также обобщённую вероятность утраты контроля над течением болевого синдрома.

Модель включает шесть взаимоисключающих состояний:

- 1) пациент получает лечение, без НЯ;
- 2) у пациента развивается *рвота*, но отсутствует запор, НЯ компенсируются, лечение продолжается;
- 3) у пациента развивается *запор*, но отсутствует рвота, НЯ компенсируются, лечение продолжается;
- 4) у пациента имеется *запор и рвота*, НЯ компенсируются, лечение продолжается;
- 5) терапевтический контроль над болевым синдромом утрачивается, возникает потребность в смене режима терапии;
- 6) пациент сменил терапию, получает более интенсивную терапию с неполным контролем над ХБС.

Модель учитывает затраты, связанные со сменой терапии, и затраты на коррекцию НЯ.

Ключевые допущения модели

- Основная цель назначения препаратов — устранение болевого синдрома (лечение основного заболевания не учитывается).
- Рвота может возникнуть только один раз (в самом первом цикле либо после возникновения запора) и продолжается не более 1 нед.
- Запор не требует хирургической коррекции.
- Переход на другой режим терапии связан с болевым синдромом.
- Возможность перехода на другие опиоиды не рассматривалась ввиду ограниченного числа препаратов, целесообразных на данной ступени анальгетической «лестницы» и обладающих доказательно меньшей выраженностью НЯ.
- Ввиду сохранения болевого синдрома пациенты, сменившие терапию, продолжают получать опиоидные анальгетики, но в более высокой дозе, при этом не могут полностью контролировать болевой синдром. Возможность нейрохирургической коррекции выходит за рамки данной модели, при этом предполагается, что статус пациентов, более не получающих терапию препаратами сравнения, соответствует среднему

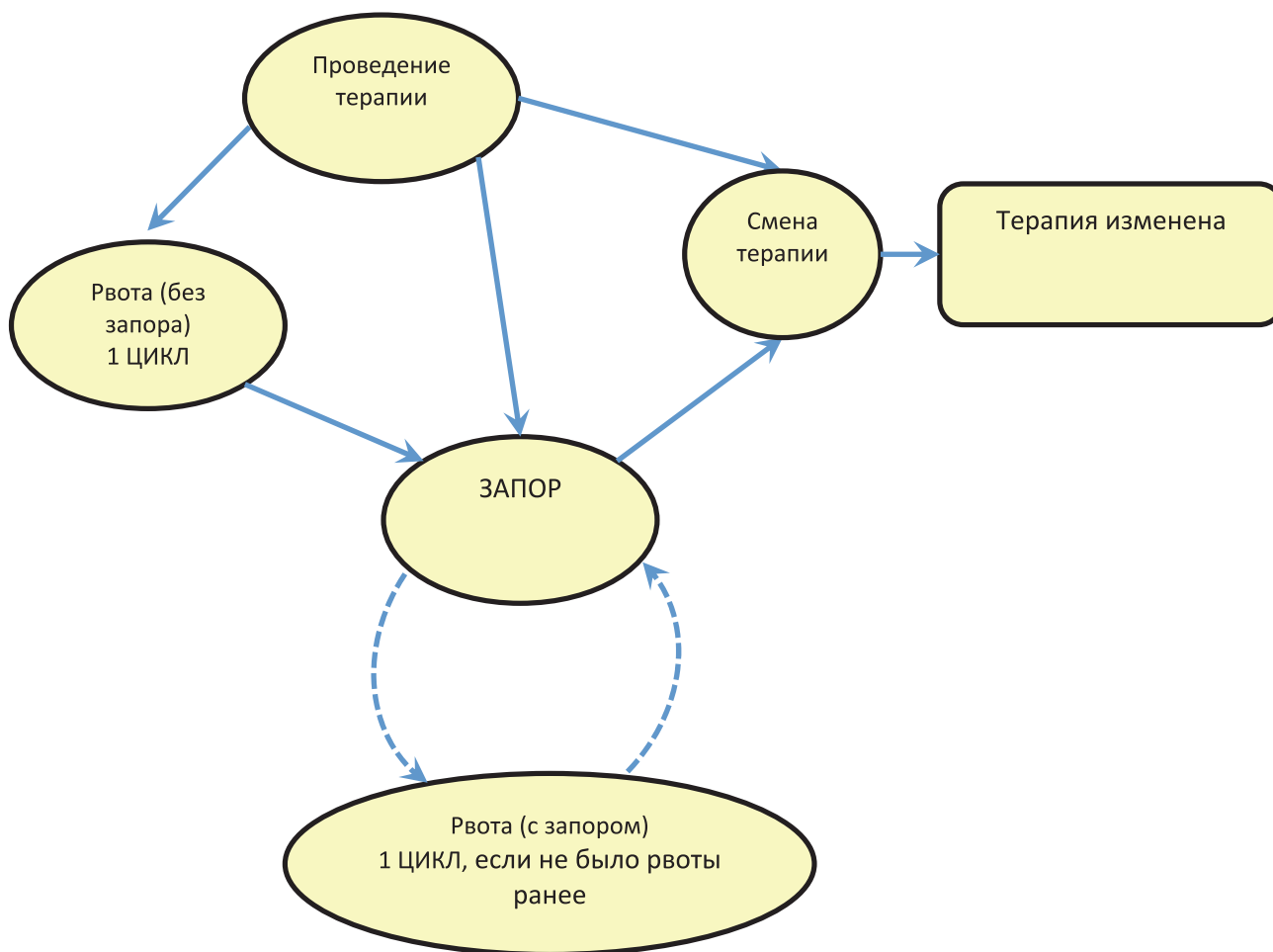


Рис. 1. Обзор Марковской модели

между «Контролируемым болевым синдромом» и «Неконтролируемым болевым синдромом» по *M.Bala et al* [3], что отражает ухудшение состояния, но не полную утрату эффекта.

- Во время смены терапии контроль за болевым синдромом отсутствует, статус пациентов соответствует «Неконтролируемому болевому синдрому» по *M.Bala et al* [3].

Пациенты, находящиеся на основной схеме терапии (хорошо контролируемые ХБС) являются частично трудоспособными и имеют вторую группу инвалидности. Пациенты, потребовавшие смены терапии ввиду НЯ или неэффективности не могут осуществлять трудовую деятельность.

После осуществления моделирования были проведён ряд анализов.

Анализ прямых медицинских затрат (Direct medical Costs / DC). Ввиду того, что лечение основного заболевания выходит за рамки данного исследования, основным источником прямых медицинских затрат были затраты непосредственно на сами препараты сравнения, а также затраты, связанные с коррекцией возникающих НЯ.

Ввиду отсутствия чётких, однозначных стандартов коррекции НЯ при применении опиоидных анальгетиков для терапии ХБС, в рамках данной модели эти параметры установлены на основании литературных источников [1, 2, 17, 21] и сбора экспертного мнения (опрошено 15 врачей-онкологов и 21 врач-терапевт).

Анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis / SEA). Для каждого из исследуемых опиоидных анальгетиков был проведён расчёт показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio / CER). Показатель CER выражает затраты, понесённые системой здравоохранения для достижения определённых показателей эффективности. В рамках данного анализа эффективность (действенность) была выражена с помощью «суррогатной» точки, представляющей собой количество пациентов, не отменивших сравнимые анальгетики на момент останова модели Маркова.

Доминирующим считался препарат, обладающий наименьшим показателем CER. Расчёт показателя CER осуществлялся по следующей формуле [40]:

$$CER = DC \div Ef,$$

где: CER — показатель эффективности затрат;
DC — прямые медицинские затраты;
Ef — эффективность (действенность, efficacy).

В случаях, когда применение более эффективного препарата сопряжено с увеличением затрат, целесообразен расчёт показателя ICER (incremental cost-effectiveness ratio) — инкрементального (добавленного) соотношения затраты/эффективность, отражающего стоимость каждой дополнительной

единицы эффективности, связанной с применением более эффективного метода [40].

Временной горизонт анализа SEA равен горизонту моделирования.

Анализ чувствительности. Устойчивость полученных результатов проверялась путём изменения показателя стоимости исследуемого препарата в модели на +25%, что отражает пессимистичный сценарий динамики цен на рынке (с позиции организации здравоохранения РФ) и позволяет достаточно хорошо оценить устойчивость полученного результата.

Анализ фармакоэкономической целесообразности. В анализ был также включён расчёт порогового значения «готовности общества платить» (willingness-to-pay ratio / WTP) за улучшение клинических исходов, рассчитанный как размер трёхкратного ВВП на душу населения. В РФ в 2015 г. WTP составлял: $80\,412\,544\,788\,880$ руб. (ВВП) \div $146,3$ млн человек (численность населения) = $549\,641$ руб./чел./год \times $3 = 1\,648\,924$ руб./год [35, 36].

Применительно к данному фармакоэкономическому анализу WTP отражает ту сумму, которую российское общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения препаратов, т.е. является экономически приемлемым в рамках системы лекарственного возмещения в РФ [24, 40].

Анализ «влияния на бюджет» (budget impact analysis / BIA) показывает сэкономленные материальные средства (прямые медицинские и непрямые немедицинские затраты) при замене одной схемы анальгетической терапии на другую и влияние, оказываемое на бюджет страны. Расчёт проводился на популяцию, численно равную моделируемым группам, однако временной горизонт для BIA составлял 1 год.

Дисконтирование. Ввиду того, что временной горизонт модели и последующих анализов не превысил 1 года, дисконтирование не проводилось [24, 39].

Прочее. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах на середину 2015 г., производились с помощью математического моделирования в программном обеспечении MS Excel (2010 г.), доступны и «прозрачны» для анализа. Окончательные показатели выражены в рублях, показателях CER и экономии затрат бюджета.

Результаты исследования

Показатели клинической эффективности и безопасности

Оба исследуемых препарата демонстрируют близкие показатели клинической эффективности и безопасности. Тем не менее, проведённые РКИ позволяют говорить о некотором различии данных препаратов в отношении вероятности возникновения рвоты, запора, а также отмены препарата ввиду любых причин (включая СНЯ и отсутствие эффективности).

Установление терапевтически эквивалентных доз препаратов осуществлялось в соответствии с принятыми в современной клинической практике алгоритмами [12, 16, 20]. Следует отметить, что на настоящий момент нет достаточных оснований считать, что различные трансдермальные системы доставки фентанила от разных производителей обладают существенно различающимися профилями эффективности и безопасности [10, 33].

Данные относительно сравнительной вероятности развития НЯ, а также относительно вероятности утраты контроля над ХБС и смены режима терапии представлены в табл. 1.

Таблица 1

Вероятность развития НЯ, вероятность смены режима терапии для трансдермальной формы фентанила и комбинированного препарата оксикодон/налоксон

| Вид НЯ | Оксикодон/налоксон | Трансдермальная форма фентанила |
|---|--------------------|---------------------------------|
| Запор | 5,50% [2] | 6,24% [17] |
| Рвота | 6,30% [2] | 8,00% [1] |
| Вероятность смены режима терапии | 3,10% [2] | 17,00% [21] |
| Дополнительная вероятность смены режима терапии у пациентов с запором | 4,06% [5] | 4,06% [5] |

Стоимость препаратов сравнения

На основании проведенного моделирования, данных ПЖНВП [27], а также данных, предоставленных Представительством компании с ограниченной ответственностью «Мундифарма Гезельшафт М.Б.Х.» (Австрия) в г. Москва был проведен расчёт стоимости терапии для комбинированного препарата «оксикодон/налоксон» (Таргин®) и трансдермальной системы доставки фентанила (Фендивия®). Непосредственно стоимость лечения данными препаратами в рамках основного курса терапии составила 1 923,4 руб. в неделю для комбинированного препарата оксикодон/налоксон и 848,08 руб. в неделю для трансдермального фентанила.

Прямые медицинские затраты

По результатам моделирования, стоимость 25-недельного курса лечения с учётом стоимости диагностических мероприятий и коррекции НЯ составила 6,777 млн руб. для комбинации оксикодон/налоксон и 3,747 млн руб. для трансдермального фентанила при численности каждой симулируемой группы равной 100 человек.

Непрямые немедицинские затраты

Для расчёта затрат, связанных с частичной нетрудоспособностью, учитывался полный объём социальных выплат по инвалидности для инвалидов

II группы [32, 37]. Для лиц, утративших трудоспособность полностью, учитывался объём выплат по инвалидности для I группы и потери ВВП [32, 35, 37].

Для группы оксикодон/налоксон общий объём непрямых немедицинских затрат за весь моделируемый период составил 29,136 млн руб., для группы трансдермального фентанила — 51,988 млн руб.

Анализ эффективности затрат

После этого был проведен анализ эффективности затрат. В качестве показателя эффективности было выбрано число пациентов, оставшихся на исходном режиме терапии в конце 25-й недели моделирования, так как данная «суррогатная» конечная точка является наиболее клинически релевантной и отражает способность препарата полностью контролировать болевой синдром. Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Анализ эффективности затрат

| Показатели | Оксикодон/налоксон | Трансдермальный фентанил |
|--|--------------------|--------------------------|
| Затраты за период в 25 нед, руб. | 2 091 559 | 3 747 519 |
| Эффективность (число пациентов с контролируемой болью на базовой терапии, на момент остановки) | 41 | 12 |
| CER, руб. | 51 218 | 317 409 |
| | доминирует | |

Как видно из табл. 2, данный препарат доминирует в плане эффективности затрат, при этом ввиду того, что наблюдается как снижение затрат, так и увеличение эффективности, расчёт ICER не потребовался.

Анализ «влияния на бюджет»

После проведения анализа эффективности затрат был выполнен анализ «влияния на бюджет» для численности пациентов, равной численности симулируемой группы. Результаты анализа приведены в табл. 3.

Проведенный анализ указывает, что применение комбинации оксикодон/налоксон приводит к экономии бюджетных средств за счёт резкого снижения бюджетного бремени, связанного с непрямыми немедицинскими затратами.

Анализ фармакоэкономической целесообразности

В дополнение к вышеприведённым видам анализа, был выполнен анализ фармакоэкономической целесообразности двух исследуемых схем лечения. Результаты сравнения этих двух схем по показателю WTP приведены в табл. 4.

Анализ «влияния на бюджет»

| Показатели | Оксикодон/ налоксон | Трансдермальный фентанил |
|--|------------------------|-----------------------------|
| Прямые затраты (руб.), на пациента | 43 624 | 78 163 |
| Непрямые затраты (руб.), на пациента | 291 362 | 519 886 |
| Итого экономия бюджета на 1 пациента, только прямые затраты, руб. | 34 538,6 | |
| Итого экономия бюджета на 1 пациента, только непрямые затраты, руб. | 228 524,8 | |
| Итого экономия бюджета на 1 пациента (прямые + непрямые затраты), руб. | 263 063,4 | |
| Итого экономия бюджета на популяцию, только прямые затраты, руб. | 3 453 859,5 | |
| Итого экономия бюджета на популяцию, только непрямые затраты, руб. | 22 852 483,2 | |
| Итого экономия бюджета на популяцию (прямые + непрямые затраты), руб. | 26 306 342,7 | 44% |

Таблица 4

Результаты сравнения двух схем терапии по показателю WTP

| Показатели | Оксикодон/ налоксон | Трансдермальный фентанил |
|---------------------------|------------------------|-----------------------------|
| Значение WTP, руб. | 1 648 924 | |
| Затраты на пациента, руб. | 20 915 | 37 475 |
| CER на пациента, руб. | 51 218 | 317 409 |
| WTP/CER | 32,2 | 5,2 |

Данный анализ указывает на то, что схема лечения использующая оксикодон/налоксон, так и схема, использующая трансдермальный фентанил, являются экономически приемлемыми в рамках системы лекарственного возмещения в РФ. Тем не менее, оксикодон/налоксон доминирует ввиду большего индекса WTP/CER.

Анализ чувствительности

Для проверки робастности результатов моделирования к изменению рыночной обстановки был проведён однофакторный анализ чувствительности. Для этого цена комбинированного препарата оксикодон/налоксон поднималась с последующим перерасчётом показателей CER и экономии затрат. В результате было установлено, что полученные результаты устойчивы к колебаниям цены на препарат, достигающей 25%. Это является хорошим показателем для дорогостоящего сильного опиоидного анальгетика, и позволяет говорить об устойчивости результатов моделирования к изменениям рыночной конъюнктуры.

Основные выводы

Проведённое моделирование применения комбинированного препарата оксикодон/налоксон и трансдермальной системы доставки фентанила в условиях РФ указывает на то, что применение комбинированного препарата оксикодон/налоксон позволяет:

- добиться более эффективного расходования средств, так как оксикодон/налоксон доминирует по показателю CER;
- увеличить общую эффективность лечения ввиду большей абсолютной эффективности;
- оба препарата целесообразны в рамках системы лекарственного возмещения, однако оксикодон/налоксон обладает большей привлекательностью ввиду соотношения WTP/ICER равного 32,2;
- снизить бюджетное бремя из расчёта на 100 пациентов на 44%, что означает экономию 26 306 342 руб. бюджетных средств;
- эти результаты позволяют говорить о фармакоэкономической целесообразности применения комбинации оксикодон/налоксон для терапии хронического болевого синдрома у онкологических больных в РФ.

Ограничения исследования

Представленное фармакоэкономическое исследование имеет ряд ограничений:

- исследование не включает моделирование нейрохирургических возможностей коррекции болевого синдрома у больных, потребовавших смены терапии ввиду НЯ или неэффективности;
- ввиду отсутствия РКИ, осуществляющих прямое сравнение препаратов, данное фармакоэкономическое исследование представляет собой не прямое сравнение;
- данные о безопасности и эффективности основаны на зарубежных РКИ, схемы лечения в которых не всегда соответствуют российской клинической практике.

Конфликт интересов

Данное фармакоэкономическое исследование было профинансировано Представительством компании с ограниченной ответственностью «Мундифарма Гезельшафт М.Б.Х.» (Австрия) в г. Москва, однако это не оказало влияние на полученные результаты.

Литература

1. Ahmedzai S., Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *J Pain Symptom Manage.* 1997; 13 (5): 254—261.
2. Ahmedzai S.H., Leppert W., Janek M. et al. Long-term safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate-to-severe chronic cancer pain // *Support Care Cancer.* 2015;23:823—830.
3. Bala M.V., Wood L.L., Zarkin G.A., et al. Valuing outcomes in health care: a comparison of willingness-to-pay and quality-adjusted life-years. *J. Chin Epidemiol.* 1998; 51: 667—676.
4. Bell T., Annunziata K., Leslie J.B. Opioid-induced constipation negatively impacts pain management, productivity, and health-related quality of life: findings from the National Health and Wellness Survey. *J Opioid Manag.* 2009; 5 (3): 137—144.
5. Belsey J., Greenfield S., Candy D., Geraint M. Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2010; 31 (9): 938—949.
6. Goldberg D.S., McGee S.J. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health.* 2011; 11.
7. Grunkemeier D.M., Cassara J.E., Dalton C.B., Drossman D.A. The Narcotic Bowel Syndrome: Clinical Features, Pathophysiology and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5 (10): 1126—1122.
8. Leppert W. Dyspepsia and Opioid—Induced Bowel Dysfunction: The Role of Opioid Receptor Antagonists // In: Shaffer E, Curley M, editors. *Dyspepsia — Advances in Understanding and Management: InTech;* 2013. p. 183-201.
9. Leppert W. The place of oxycodone/naloxone in chronic pain management. *Contemporary Oncology.* 2013; 17 (2): 128—133.
10. Margetts L., Sawyer R. Transdermal drug delivery: principles and opioid therapy. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2007; 7 (5): 171—6.
11. Nadstawek J., Leyendecker P., Hopp M. et al. Patient assessment of a novel therapeutic approach for the treatment of severe, chronic pain. *Int J Clin Pract.* 2008; 62: 1159—67.
12. Ripamonti C.I., Santini D., Maranzano E., Berti M., Roila F. ESMO Guidelines Working Group Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2012; 23: Suppl 7.
13. Schwartz R. *Biological Modeling and Simulation: A Survey of Practical Models, Algorithms and Numerical Methods* 2008. The MIT Press.
14. Swam R.A., Abernethy A.P., Angheliescu D.L. Adult cancer pain. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2013; 11 (8): 992—1022.
15. Swegle J.M., Logemann C. Management of common opioid-induced adverse effects. *Am Fam Physician.* 2006; 74 (8): 1347—1354.
16. Syrnis W., Good P., Wootton J. Opioid conversion ratios used in palliative care: Is there an Australian consensus? *Intern Med J.* 2014; 44 (5): 483—489.
17. Tassinari D., Sartori S., Tamburini E., Scarpi E., Raffaelli W., Tombesi P., Maltoni M. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: A meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med.* 2008 Apr; 11 (3): 492—501.
18. Tassinari D., Sartori S., Tamburini E., Scarpi E., Tombesi P., Santelmo C., Maltoni M. Transdermal fentanyl as a front-line approach to moderate-severe pain: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Palliat Care.* 2009; 25 (3): 172—180.
19. Teoh P.J., Camm C.F. NICE Opioids in Palliative Care (Clinical Guideline 140) — A Guideline Summary. *Annals of Medicine and Surgery.* 2012; 1: 44—48.
20. Wong E., Walker K.A. A review of common methods to convert morphine to methadone. *J Commun Hosp Intern Med Perspect.* 2012; 2: 19541.
21. Woodroffe M.A., Hays H. Fentanyl transdermal system: pain management at home. *Can Fam Physician.* 1997; 43: 268—272.
22. World Health Organization. *Cancer pain relief: with a guide to opioid availability.* 2nd ed Geneva: WHO; 1996.
23. Аналитическая информация, IMS Россия, 2015 г. [Электронный ресурс]. URL:<http://www.ims.ru/>.
24. Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю. Учебное пособие «Основы фармакоэкономических исследований». М.: 2000 г. Национальный фонд содействия научным и клиническим исследованиям при РГМУ.
25. Брюзгин В.В. Лечение хронического болевого синдрома у больных раком молочной железы. *Практическая онкология.* 2000; 2 (июнь): 50—53.
26. Голикова Т.А., Левина Т.А., Трубников Г.А. Этиопатогенез хронической боли у онкологических больных и методы её лечения. *Паллиативная медицина и реабилитация.* 1997; 2: 23—26.
27. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Электронный ресурс] <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
28. Кукушкин М.Л. Хронический болевой синдром. Лечащий врач. 2010; 4: 20—23.
29. Новиков А.В., Алексеев В.В., Яхно Н.Н. Комплексный регионарный болевой синдром. Клинические, патогенетические и терапевтические аспекты. *Неврологический журнал.* 2000; 5: 7—12.
30. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002¹ 163 вместе с ост 91500.14.0001-2002 [Электронный ресурс]. http://www.healthconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104.
31. Пассов В.В., Бардычев М.С. Комплексное лечение лучевых повреждений плечевого сплетения и его длинных ветвей. Методическое пособие для врачей. Обнинск. 1998; 24.
32. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 29 сентября 2014 г. N 664н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».
33. Рязенов В.В., Абузарова Г.Р., Горохова С.Г., Емченко И.В., Матвеев Н.В. Фармакоэкономические аспекты применения трансдермальной терапевтической системы фендивия у российских пациентов со злокачественными новообразованиями на этапе паллиативной помощи. *Терапевтический архив.* 2014; 2: 63—68.
34. Тарифы на медицинские услуги Московского городского фонда ОМС, введенные в действие в 2015 г. [Электронный ресурс]. <http://www.mgfoms.ru>.
35. Федеральная служба государственной статистики, 2015 г. [Электронный ресурс]. [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/accounts/#\(дата обращения: 07.03.2016\)](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/accounts/#(дата%20обращения:07.03.2016)).
36. Федеральная служба государственной статистики, 2015 г. [Электронный ресурс]. [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#\(дата обращения: 10.03.2016\)](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#(дата%20обращения:10.03.2016)). Численность и состав населения в 2015 г.
37. Федеральный закон от 24.11.1995 N 181-ФЗ (ред. от 29.06.2015) «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации».
38. Чиссов В.И., Давыдов М.И. *Онкология: Национальное руководство.* М.: ГЭОТАР—МЕДИА; 2008.
39. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика.* 2009; 4: 10—13.
40. Ягудина Р.И., Юсупова С.Д., Назаренко П.В. Использование фармакоэпидемиологических методов в современной фармации: Учебное пособие. М., Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, 2003; 64.