

Клинико-экономическая оценка доцетаксела тригидрата (таксотер) при адъювантной и химиотерапии первой линии рака молочной железы

А.С. Колбин, К.А. Горячкина, С.А. Стрекопытов, О.А. Королева

*Санкт-Петербургский государственный университет,
Медицинский факультет и Факультет прикладной математики – процессов управления*

CER (cost-effectiveness ratio) — коэффициент стоимость — эффективность

ICER (incremental cost-effectiveness ratio) — инкрементальный коэффициент стоимость-эффективность

в/в — внутривенное введение

ПЗ — прямые затраты

СБ — стоимости болезни

ЭФ — эффективность

РМЖ — рак молочной железы

МРРМЖ — местно-распространенный рак молочной железы

МРМЖ — метастатический рак молочной железы

ХТС — химиотерапевтические средства

Т — доцетаксела тригидрат (Таксотер)

П — паклитаксел

Д — доксорубицин

Ц — циклофосфамид

Ф — 5-фторурацил

Э — эпирубицин

Тз — трастузумаб

Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (ленограстим)

За последние десять лет таксаны наряду с антрациклинами прочно заняли лидирующие позиции в лечении рака молочной железы (РМЖ) — как диссеминированного, так и раннего.

Доцетаксела тригидрат (Таксотер®) — полусинтетическое соединение, обладающее антиапоптотическим эффектом. Многочисленные клинические исследования применения доцетаксела тригидрата при метастатическом РМЖ доказали его высокую эффективность в отношении числа объективных ответов. Наиболее изученными являются комбинации доцетаксела тригидрата и антрациклинов вследствие отсутствия к ним перекрестной резистентности. Поэтому большое значение приобретает оптимизация режимов адъювантной химиотерапии РМЖ, применение которых позволит улучшить показатели

выживаемости. В последние годы доцетаксела тригидрат активно исследуется в качестве компонента адъювантной химиотерапии РМЖ. При планировании исследований адъювантного лечения РМЖ применяются две основные стратегии: последовательная и комбинированная полихимиотерапия доцетаксела тригидратом и антрациклинами.

Учитывая, что стоимость любой полихимиотерапии высокая, в подавляющем большинстве случаев бремя расходов на нее берут на себя государственная или страховая медицина. Поэтому актуальным является предоставление фармакоэкономических доказательств оправданности той или иной схемы. Не является исключением и Таксотер, экономические характеристики которого в Российской Федерации до настоящего времени не изучались. Знание уровня расходования средств на схемы адъювантной химиотерапии и химиотерапии первой линии рака молочной железы, в которых этот препарат с клиническим успехом применяется в нашей стране в течение ряда лет, позволит обосновать и экономическую целесообразность его использования.

ЦЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Провести клинико-экономическую экспертизу целесообразности адъювантной химиотерапии комбинации таксотер + доксорубицин + циклофосфан (ТДЦ) в сравнении с комбинацией 5-фторурацил + доксорубицин + циклофосфан (ФДЦ) с добавлением гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) при операбельном раке молочной железы с поражением регионарных лимфоузлов.

2. Провести клинико-экономическую экспертизу целесообразности адъювантной химиотерапии последовательного применения комбинации 5-фторурацил + эпирубицин + циклофосфан и таксотер (ФЭЦ-Т) в сравнении с комбинацией 5-фторурацил + эпирубицин + циклофосфан (ФЭЦ) при операбель-

ном раке молочной железы с поражением регионарных лимфоузлов.

3. Установить клинико-экономическую целесообразность химиотерапии комбинации таксотер + доксорубин (ТД) в сравнении с комбинацией доксорубин + циклофосфан (ДЦ) в качестве первичного лечения (1-ая линия) местно- распространенного или метастатического рака молочной железы.

4. Доказать клинико-экономическую целесообразность химиотерапии таксотер+ трастузумаб (ТТз) в сравнении с комбинацией паклитаксел+ трастузумаб (ПТз) у пациентов с метастатическим раком молочной железы с опухолевой экспрессией HER2 в случае отсутствия предшествующей химиотерапии.

МЕТОДЫ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Использована общепринятая методика клинико-экономического анализа, отраженная в отраслевых стандартах «Клинико-экономического исследования» (Общее положение ОСТ 91500.14.0001-2002) [1;2]. При проведении клинико-экономической оценки использовали два метода: описательный анализ и фармакоэкономический анализ.

Под описательным анализом понимали метод определения стоимости болезни (cost of illness — СБ). Формула для расчета СБ = сумма прямых затрат (ПЗ).

При проведении фармакоэкономического анализа был применен анализ эффективности затрат (cost-effectiveness) с определением коэффициента CER (cost-effectiveness ratio).

Формула $CER = ПЗ/ЭФ$,

где CER — коэффициент стоимость-эффект;
ПЗ — прямые затраты на химиотерапию (руб);
ЭФ — эффективность лечения (%).

При различиях в эффективности и стоимости одного из исследуемых режимов по сравнению с другим режимом был проведен инкрементальный анализ стоимости (incremental cost-effectiveness ratios — ICERs).

Формула $ICER = ПЗ 1 \text{ метода} -$

$ПЗ 2 \text{ метода} / ЭФ 1 \text{ метода} - ЭФ 2 \text{ метода}$,
где ICER — инкрементальный коэффициент;

$ПЗ 1 \text{ метода} / 2 \text{ метода} -$ прямые затраты на химиотерапию 1 метода / 2 метода;

$ЭФ 1 \text{ метода} -$ эффективность лечения 1 метода / эффективность лечения 2 метода.

Данный анализ проводили для определения дополнительных затрат (стоимости) для предотвращения 1 случая неэффективности химиотерапии и/или 1 года сохраненной жизни [1;2].

При проведении вероятностного анализа чувствительности применяли такой показатель, как

порог готовности общества платить (порог фармако-экономической целесообразности — cost-effectiveness threshold) — отражает ту сумму, которую общество готово потратить для достижения определенного терапевтического эффекта или суррогатных точек для данной категории больных, рассчитывали, как трехкратный внутренний валовый продукт (ВВП) на душу населения [1-4].

СТОИМОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

Прямые затраты (ПЗ) включали:

- клинико-лабораторные процедуры, проведенные при постановке диагноза РМЖ;
- затраты на химиотерапевтические средства (ХТС) при лечении РМЖ;
- затраты на введения ХТС.

При определении ПЗ на одно введение ХТС, помимо его цены из расчета дозы, так же учитывали ПЗ на растворы, системы для введения, катетеры, перевязочный материал.

Стоимость доцетаксела тригидрата (Таксотера) определена на основании средневзвешенной стоимости препарата по результатам аукционов и тендеров в 10 регионах РФ, проведенных в первой половине 2009 г. Затраты на приобретение дексаметазона, доксорубина, ленограстима, капецитабина, трастузумаба, фторурацила, циклофосамида, эпирубина были оценены на основании данных «Фарминдекс» [5]. Затраты на антиэметики оценены не были, т.к. сравниваемые режимы относят к категории одинаково эметогенных [6].

При диагностике основного заболевания в ПЗ были учтены стоимости следующих процедур [7,8]:

- маммография;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез;
- клиническое обследование;
- диагностическая биопсия молочных желез, лимфоузлов;
- гистологическое исследование ткани опухоли;
- определение рецепторов к эстрогенам/прогестерону в опухолевой ткани;
- иммуногистохимическое определение экспрессии рецептора HER2/neu;
- остеосцинтиграфия;
- рентгенологическое исследование скелета, легких;
- компьютерная томография скелета, головного мозга, органов брюшной и грудной полости.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ

В качестве эффективности определены:

- (1) безрецидивная выживаемость (в процентах);
- (2) общая выживаемость (в процентах).

АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Был проведен систематический анализ клинических исследований применения доцетаксела тригидрата (Таксотера) в лечении операбельного РМЖ с метастазами в лимфоузлы, МРРМЖ и МРМЖ. При проведении данного исследования использовали базы данных «Medline» (с 1966 по февраль 2009 гг), Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Review (опубликованных на февраль 2009 г.), Clinical trials.gov. При поиске информации использовали следующие ключевые слова: docetaxel, breast cancer, adjuvant chemotherapy, metastatic breast cancer, node-positive breast cancer с ограничением поиска по критериям: randomized clinical trial, humans, hospital, в ряде случаев — clinical recommendations.

Критерии включения в анализ. В анализ вошли клинические исследования по лечению операбельного РМЖ с метастазами в лимфоузлы, МРРМЖ и МРМЖ.

Критерии исключения из анализа. В анализ не вошли исследования по лечению неинвазивного РМЖ *in situ*, а также исследования у пациенток, ранее получавших химиотерапию по поводу метастатического рака, пациентки с тяжелой соматической патологией, беременные и кормящие женщины.

Анализируемые данные. Для последующего систематического анализа в базу данных заносили следующие параметры клинических исследований: дизайн; количество исследуемых пациентов; используемые лекарственные средства; показания к использованию; доза; длительность приема; критерии эффективности использования; смертность; выживаемость; частота развития осложнений в связи с токсическими эффектами химиотерапии.

Затем проводили анализ полученных данных с позиций доказательной медицины. Применяли клас-

сификацию категорий надежности доказательств, используемую Формулярным комитетом Российской академии медицинских наук (РАМН) и в российской системе стандартизации в здравоохранении (см. табл. 1).

В результате, основные клинические исследования, на которых основывалось построение моделей, соответствующие шкале «А», приведены в табл.2. Результаты исследований, используемые при построении моделей, приведены в табл. 3- 5.

Характеристика клинических исследований. Как видно из представленных в табл.2 данных, в анализ вошли следующие клинические исследования:

(1) многоцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование III фазы эффективности и безопасности применения схемы ТДЦ в сравнении со схемой ФДЦ в качестве адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ с метастазами в лимфоузлы. В исследование включали женщин 18-70 лет с односторонним РМЖ, после первичного хирургического лечения с диссекцией подмышечных лимфоузлов [9]. Лечение состояло из 6 циклов. В 1-ый день каждого цикла пациентки получали внутривенно ТДЦ (50 мг/м² Д, 500 мг/м² Ц, и 75 мг/м² Т) или ФДЦ (50 мг/м² Д, 500 мг/м² Ц и 500 мг/м² Ф). Перерывы между циклами составляли 21 день. Средняя длительность наблюдения составила 55 месяцев;

(2) многоцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование III фазы эффективности и безопасности применения схемы ФЭЦ-Т в сравнении со схемой ФЭЦ в качестве адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ с метастазами в лимфоузлы. В исследование входили женщины 18-64 лет с односторонним РМЖ, после первичного хирургического лечения с диссекцией подмышечных лимфоузлов [10]. Пациентки получали

Таблица 1

Шкала доказательств клинических исследований

Категория шкалы	Уровень доказательств	Виды исследований
А	Доказательства убедительны: есть веские доказательства предлагаемому утверждению	<ul style="list-style-type: none"> Высококачественный систематический обзор, мета-анализ Большие РКИ с низкой вероятностью ошибок и однозначными результатами
В	Относительная убедительность доказательств: есть достаточно доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать данное предложение	<ul style="list-style-type: none"> Небольшие РКИ с неоднозначными результатами и средней или высокой вероятностью ошибок Большие проспективные сравнительные, но нерандомизированные исследования Качественные ретроспективные исследования на больших выборках больных с тщательно подобранными группами сравнения
С	Достаточных доказательств нет: имеющихся доказательств недостаточно для вынесения рекомендации, но рекомендации могут быть даны с учетом иных обстоятельств	<ul style="list-style-type: none"> Ретроспективные сравнительные исследования; Исследования на ограниченном числе больных или на отдельных больных без контрольной группы Личный неформализованный опыт экспертов

Таблица 2

Основные клинические исследования по применению доцетаксела тригидрата (Таксотера) в лечении операбельного РМЖ с метастазами в лимфоузлы, МРРМЖ и МРМЖ, соответствующие значению шкалы «А» (уровень доказательности А)

Автор, год	Химиотерапевтические средства	Количество пациенток	Номер ссылки
<i>Лечение операбельного РМЖ с метастазами в лимфоузлы</i>			
Martin, 2005	ТДЦ	745	9
	ФДЦ	746	
Roche, 2006	ФЭЦ	996	10
	ФЭЦ-Т	1 003	
<i>Лечение МРРМЖ или МРМЖ</i>			
Nabholtz, 2003	ТД	214	11
	ЦД	215	
Marty, 2005	Т	94	12
	ТТз	92	
Robert, 2006	ПТз	98	13
	ПТз + карбоплатин	98	

или 6 циклов ФЭЦ (500 мг/м² Ф, 100 мг/м² Э и 500 мг/м² Ц) или 3 цикла ФЭЦ + 3 цикла монотерапии Т 100 мг/м². Перерывы между циклами составили 21 день. Выживаемость оценивалась через 5 лет после рандомизации;

(3) многоцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование III фазы эффективности и безопасности применения схемы ТД в сравнении со схемой ЦД 1-ой линии терапии метастатического РМЖ. В исследование входили женщины 18-75 лет с метастатическим РМЖ, не получавшие терапию антрациклин-содержащими схемами [11]. Пациентки получали ТД (75 мг/м² Т + 50 мг/м² Д) или ДЦ (60 мг/м² Д + 600 мг/м² Ц) в первый день каждого из 3х-недельных циклов. Максимальное число циклов — 8. По окончании химиотерапии пациентки наблюдались каждые 2 месяца до смерти. Средний период наблюдения составил 49 месяцев;

(4) многоцентровое рандомизированное открытое клиническое исследование III фазы эффективности и безопасности применения ТТз в сравнении с Т в 1-ой линии терапии метастатического РМЖ. В исследование входили женщины 18-70 лет с МРМЖ с высокой степенью экспрессии HER2, не получавшие ранее химиотерапии по поводу МРМЖ [12]. Пациентки получали доцетаксела тригидрат (Т) 100 мг/м² в первый день каждого из 6 3х-недельных циклов, и трастузумаб (Тз) в нагрузочной дозе 4 мг/кг, а затем — поддерживающей дозе 2 мг/кг каждую неделю, или только Т. Наблюдение продолжалось в среднем 40,9 месяцев в группе ТТз и 35,9 месяцев в группе Т.

Для сравнения клинико-экономической целесообразности применения комбинации ТТз и ПТз брали данные из многоцентрового рандомизированного открытого клинического исследования III фазы по изучению эффективности и безопасности приме-

нения ПТз с карбоплатином или без него в качестве химиотерапии 1-го ряда метастатического РМЖ. В исследование входили женщины 18-70 лет с МРМЖ с высокой степенью экспрессии HER2. Пациентки получали паклитаксел (П) 175 мг/м² во второй день каждого из 6 3х-недельных циклов, и трастузумаб (Тз) в нагрузочной дозе 4 мг/кг, а затем — поддерживающей дозе 2 мг/кг каждую неделю [13].

В проводимых клинических исследованиях регистрировали следующие исходы: прогрессирующее заболевание; летальный исход, связанный с заболеванием; другой летальный исход (не связанный с заболеванием). Учитывали также вероятность развития серьезных токсических реакций.

Вероятность перехода в различные состояния при РМЖ (динамика и «развитие» метастазов с их переходов во времени и исходами) представлена на рис.1.

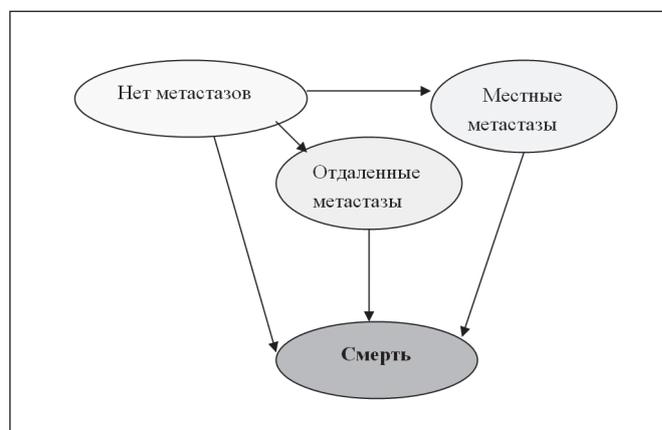


Рис. 1. Вероятность перехода в различные состояния при раке молочной железы.

Структура модели. При построении «модели анализа решений» были использованы рекомендации

международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [14].

В анализе использованы четыре модели:

(1) Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ТДЦ (рис.2. модель 1);

(2) Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ФЭЦ-Т (рис.3. модель 2);

(3) Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ схемой ТД (рис.4. модель 3);

(4) Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2 комбинацией ТТз (рис.5. модель 4).

«Модель анализа решений» была основана на клинических исследованиях, а также данных из дополнительных источников (табл. 2). Вероятность клинических исходов в каждой из исследуемых групп смоделирована в дереве решений. Выживаемость свыше периода наблюдения в клинических исследованиях смоделирована путем продления дерева решений с использованием модели Маркова на период 10 лет, т.к. имеющиеся данные позволяли экстраполировать не дольше этого периода, что для многих пациенток составляло весь период жизни.

Структура модели 1. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ТДЦ (рис.2. модель 1). Модель была основана на результатах клинического исследования [9].

Модель начиналась с выбора схемы химиотерапии пациенткам после первичного хирургического лечения. Пациентки, получавшие схему ТД, получали премедикацию в виде 8 мг дексаметазона внутрь трижды до, и трижды после инфузии Т. В случае развития токсических эффектов пациентки получали лечение Г-КСФ, который назначали в дозе 150 мкг/м² ленограстима с 4 по 11-ый день каждого цикла. Рассматривалась вероятность рецидива двух типов — локального/регионального и метастатического. В случае развития метастатического рецидива модель предусматривала возможность назначения химиотерапии 1-ой линии — капецитабин (в дозе 2 510 мг/м² 1-14 дней в среднем до 12 месяцев (средняя продол-

жительность жизни)) в группе, получавшей Т, и Т в группе сравнения [15,16]. На всех этапах пациентки были подвержены риску смерти от других причин (сопутствующие заболевания или токсические эффекты). Пациентки, выжившие в 5-летний период наблюдения, заносились в «поддерево Маркова», в котором они были проанализированы на предмет вероятности летального исхода в связи с основным заболеванием [9]. Данные по выживаемости в модели Маркова получали на основе международных и отечественных клинических исследований и рекомендаций [7,17].

Структура модели 2. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ФЭЦ-Т (рис.3. модель 2). Модель была основана на результатах клинического исследования [10].

Модель начиналась с выбора схемы химиотерапии пациенткам после первичного хирургического лечения. Пациентки, получавшие схему ТД, получали премедикацию в виде 8 мг дексаметазона внутрь трижды до, и трижды после инфузии Т. Модель предусматривала возможность развития фебрильной нейтропении на фоне химиотерапии, при возникновении которой пациенткам назначали профилактически Г-КСФ (ленограстим 150 мкг/м² с 4 по 11-ый день каждого цикла) при каждом новом цикле. В случае развития метастатического рецидива модель предусматривала возможность назначения химиотерапии 1-ой линии — капецитабин (в дозе 2 510 мг/м² 1-14 дней в среднем до 12 месяцев (средняя продол-

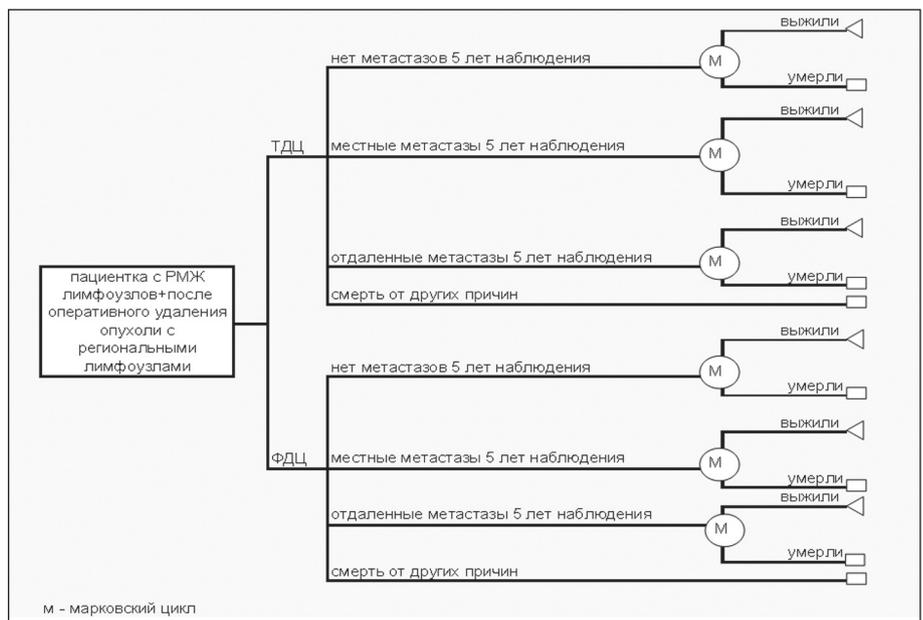


Рис.2. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой комбинации таксотер + доксорубицин + циклофосфан (ТДЦ) в сравнении с комбинацией 5-фторурацил + доксорубицин + циклофосфан (ФДЦ).

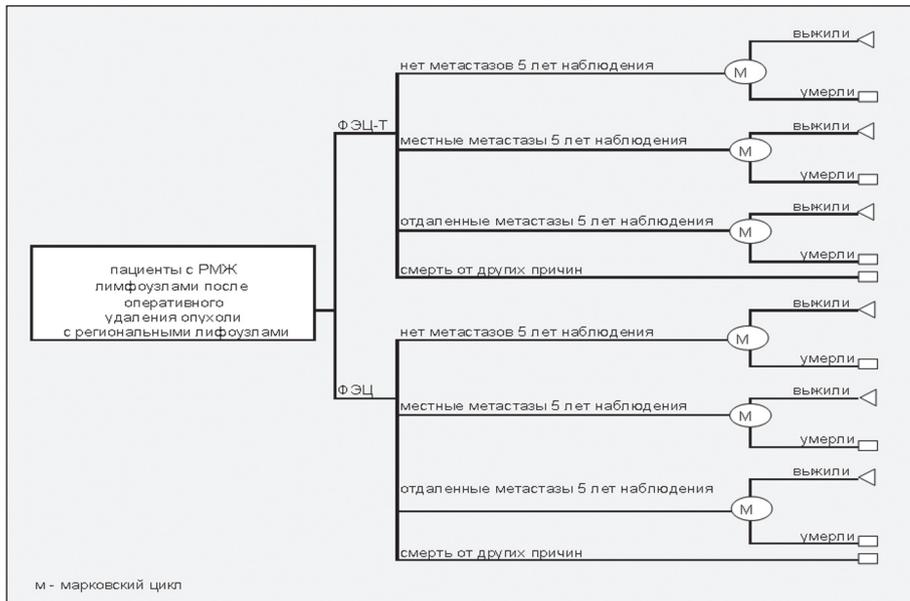


Рис. 3. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии оперебельного рака молочной железы (РМЖ) схемой комбинации 5-фторурацил + эпирубицин + циклофосфан и таксотер (ФЭЦ-Т) в сравнении с комбинацией 5-фторурацил + эпирубицин + циклофосфан (ФЭЦ).

тельность жизни) в группе, получавшей Т, и Т в группе сравнения [15,16]. На всех этапах пациентки были подвержены риску смерти от других причин (сопутствующие заболевания или токсические эффекты). В ходе химиотерапии рассматривалась возможность прогрессирования заболевания, при этом отдельно выделены случаи развития местных метастазов и отдаленных метастазов, поскольку данные категории имели различный прогноз и затратность химиотерапии. По истечении 5-летнего наблюдения выжившие пациентки входили в «поддереву Маркова», прогнозирующее вероятность летального исхода.

Структура модели 3. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ схемой ТД (рис.4. модель 3). Модель была основана на данных клинического исследования [11].

Модель начиналась с выбора схемы химиотерапии пациенткам с МРРМЖ/МРМЖ в качестве химиотерапии 1-ой линии. Пациентки получали ТД (75 мг/м² Т + 50 мг/м² Д) или ЦД (60 мг/м² Д + 600 мг/м² Ц) в первый день каждого из восьми 3х-недельных циклов. При этом

пациентки, получавшие схему ТД, получали премедикацию в виде 8 мг дексаметазона внутрь трижды до, и трижды после инфузии Т. При возникновении нейтропении, все последующие циклы сопровождалась назначением Г-КСФ. В каждом случае рассматривалась возможность полного (адекватного) ответа, или прогрессирования заболевания, которое могло потребовать дополнительной химиотерапии. По истечении 49 месяцев наблюдения в исследовании, пациентки входили в «поддереву Маркова», в котором были проанализированы на предмет продолжительности жизни. В качестве химиотерапии второй линии при неэффективности данных схем рассматривали Таксотер в дозе 100 мг/м² каждые 3 недели + метилпреднизолон 32 мг 2 раза в день в течение 3-х дней каждого цикла

в группе ЦД в качестве премедикации, и гемцитабин (350 мг/м² в течение 4-х часовой инфузии) + винорелбин (25 мг/м² 1 день и 8 день) каждую 3-тью неделю максимально 6 циклов в группе ТД [18,19].

Структура модели 4. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2

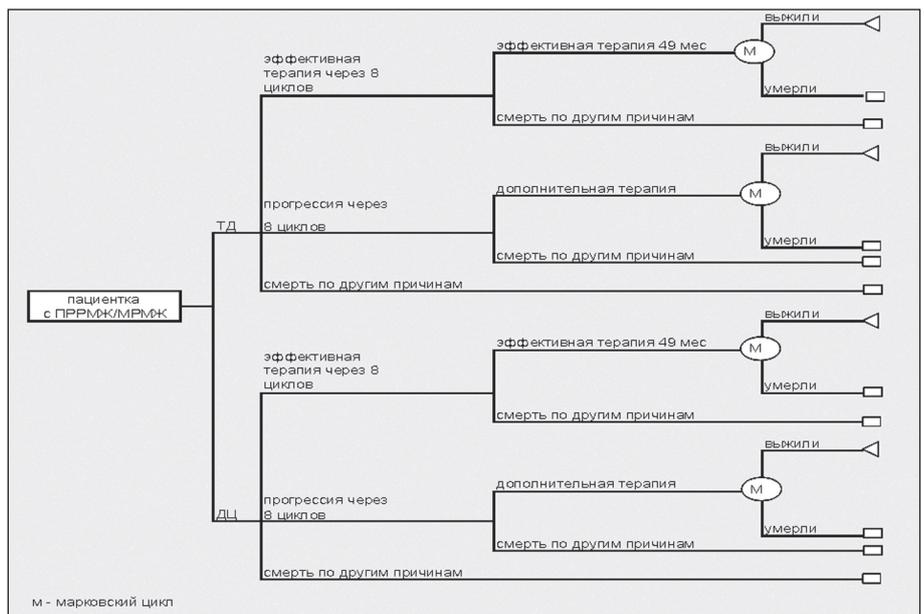


Рис. 4. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ схемой комбинации таксотер + доксорубин (ТД) в сравнении с комбинацией доксорубин + циклофосфан (ДЦ).

комбинацией ТТз (рис.5. модель 4). Модель была основана на данных клинических исследований [12, 13].

Модель начиналась с выбора схемы химиотерапии пациенткам с МРРМЖ/МРМЖ с высокой степенью экспрессии HER2 в качестве химиотерапии 1-ой линии. Пациентки получали Т (100 мг/м²) в первый день каждого цикла и Тз (нагрузочная доза 4 мг/кг с последующим переходом на 2 мг/кг каждую неделю) или трастузумаб (нагрузочная доза 4 мг/кг с последующим переходом на 2 мг/кг каждую неделю) и П 175 мг/м² во второй день каждого цикла. При этом пациентки в группе ТТз получали премедикацию кортикостероидами (в модели — дексаметазон 8 мг 6 введений в каждом цикле). При возникновении нейтропении, все последующие циклы сопровождалась назначением Г-КСФ (в модели — ленограстим 150 мкг/кг). В каждом случае рассматривалась возможность ответа на терапию, и прогрессирования заболевания, при котором пациентки могли изменить схему химиотерапии, добавив к таксотеру Тз (ТТз). По завершении наблюдения в исследовании, пациентки входили в «поддерево Маркова», в котором были проанализированы на предмет сроков выживаемости.

Источники данных для математического моделирования. Модели включали в себя данные по затратам каждого из возможных исходов и вероятность каждого исхода. Результаты моделирования выражали в общей стоимости (затраты), безрецидивной и общей выживаемости (табл. 3-6).

АНАЛИЗ

Основной сценарий. Стоимость болезни была оценена для каждой стратегии лечения. Если менее дорогостоящая стратегия была также более эффективна, то она считалась «доминирующей» альтернативой. Если более дорогая альтернатива была также более эффективна ($Ef_1 > Ef_2$ и $(DC_1 + IC_1) > (DC_2 + IC_2)$), то был проведен инкрементальный анализ путем расчета инкрементального коэффициента стоимость-эффективность (ICER) по формуле — отношение возрастающей стоимости к возрастающей эффективности.

$$ICER = \frac{(DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2)}{Ef_1 - Ef_2}, \text{ где}$$

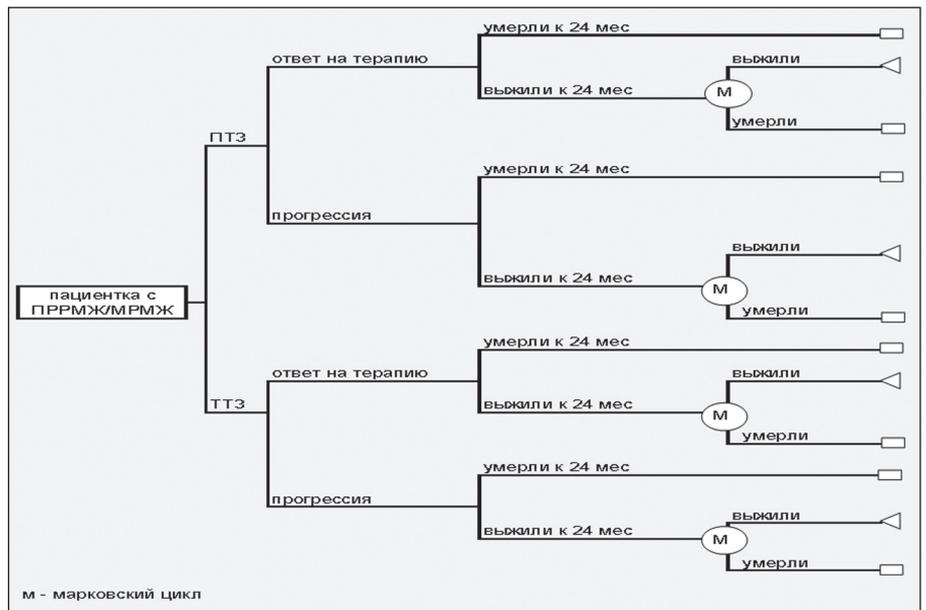


Рис. 5. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2 комбинациями паклитаксел + трастузумаб (ПТз) и таксотер + трастузумаб (ТТз).

DC — прямые затраты

IC — непрямые затраты

Ef — эффективность применения лекарства

Все затраты и результаты здоровья были дисконтированы в размере 5% за каждый год [1,2].

Коэффициенты эффективности затрат (ICERs) оценивали первичным упорядочиванием стратегий лечения по величине затрат. Если менее дорогостоящая стратегия была также более эффективной, то она является «доминирующей», и коэффициент эффективности затрат не вычисляется. Если более дорогое лечение является также более эффективным, то коэффициент эффективности был вычислен как отношение возрастающей стоимости к возрастающей эффективности [1,2].

Альтернативный сценарий. Был разработан альтернативный сценарий, в котором эффективность лечения и другие показатели были равноценными во всех группах для подтверждения (или отклонения) результатов, полученных в основном сценарии.

Анализ чувствительности. Были проведены многократные односторонние исследования чувствительности, для проверки устойчивости полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как эффективность лечения, смертность, частота рецидивов, токсичность химиотерапии, финансовые затраты. Это сделано с изменением параметров по одному от 75% до 125% их ценностей от полученного результата, при этом вычислялась рентабельность.

(Продолжение текста на стр. 11)

Таблица 3

Показатели для клинико-экономической оценки модели 1

Параметры модели (единицы измерения)	Значение	Источник
<i>События на момент 55 месяцев наблюдения (частота)</i>		
Локальные и региональные метастазы в группе ТДЦ	0,04	9
Локальные и региональные метастазы в группе ФДЦ	0,05	9
Отдаленные метастазы в группе ТДЦ	0,15	9
Отдаленные метастазы в группе ФДЦ	0,21	9
<i>Смертельный исход (частота)</i>		
Смерть по любым причинам в группе ТДЦ	0,01	9
Смерть по любым причинам в группе ФДЦ	0,005	9
Вероятность смерти в группе отдаленных метастазов после 55 месяцев наблюдения	1,0	17
Вероятность смерти в группе локальных и региональных метастазов после 55 месяцев наблюдения	0,49	7
<i>Стоимость (руб)*</i>		
Стоимость доцетаксела тригидрата (на 1 цикл, на 1,73м2 — 130 мг)	58 396	20
Стоимость доксорубина (на 1 цикл, на 1,73 м2 — 86,5 мг)	2 927	5
Стоимость циклофосфида (на 1 цикл, на 1,73м2 — 865 мг)	551	5
Стоимость фторурацила (на 1 цикл, на 1,73м2 — 865 мг)	80	5
Стоимость ленограстима (на 1 цикл, 260 мкг*8)	62 352	5
Стоимость дексаметазона (на 1 цикл Т — 48 мг)	89	5
Стоимость цикла терапии капецитабином	18 450	5
<i>Длительность химиотерапии (дни)</i>		
Длительность терапии ТДЦ	126	9
Длительность терапии ФДЦ	126	9
Коэффициент дисконтирования (%)	5	1
ВВП на душу населения (руб.)	232 302	3
Порог готовности общества платить (руб)	697 000	3,4

* март 2009 г (www.pharmindex.ru).

Таблица 3-1

Расчеты стоимости лекарственных средств в модели 1.

МНН	Доцетаксела тригидрат	доксорубин	циклофосфамид	фторурацил	ленограстим	дексаметазон	капецитабин
Торговое наименование	Таксотер, конц. д/инф. фл. 40 мг/мл 0,59 мл	Доксорубин-Эбеве — конц фл. 2мг/мл 25 мл	Эндоксан — пор д/инф фл 0,2 г	5-фторурацил — фл 50 мг/мл 5 мл	Граноцит фл 33,6 млн МЕ	Дексамед амп 4 мг/мл 1 мл	Кселода таб. п/обол 500 мг
Стоимость, руб.	8 984	1 224	127,5	7	7 794	7,42	151
Количество на курс терапии	130 мг	86,5 мг	865 мг	865 мг	2 076 мкг	48 мг	60 792 мг
Стоимость на цикл (месяц)* терапии, руб.	58 396	2 927	551	80	62 352	89	18 450
Продолжительность терапии	126 дней (6 циклов)	126 дней (6 циклов)	126 дней (6 циклов)	126 дней (6 циклов)	126 дней (6 циклов)	126 дней (6 циклов)	126 дней (6 циклов)
Стоимость всего лечения, руб	350 376	17 562	3 306	480	374 112	534	110 700
Общая стоимость схемы ТДЦ — 371 244				Общая стоимость схемы ФДЦ — 21 348			

* указано в табл.3

Таблица 4

Показатели для клинико-экономической оценки модели 2

Параметры модели (единицы измерения)	Значение	Источник
<i>События на момент 5 лет наблюдения (частота)</i>		
Локальные и региональные метастазы в группе ФЭЦ	0,055	10
Локальные и региональные метастазы в группе ФЭЦ-Т	0,04	10
Отдаленные метастазы в группе ФЭЦ	0,181	10
Отдаленные метастазы в группе ФЭЦ-Т	0,149	10
<i>Смертельный исход (частота)</i>		
Смерть по причине основного заболевания в группе ФЭЦ	0,123	10
Смерть по причине основного заболевания в группе ФЭЦ-Т	0,089	10
Вероятность смерти в группе отдаленных метастазов за 5 лет	1,0	17
Вероятность смерти в группе локальных и региональных метастазов за 5 лет	0,49	7
<i>Стоимость (руб.)*</i>		
Стоимость доцетаксела тригидрата (на 1 цикл, на 1,73м2 — 173 мг)	77 712	20
Стоимость эпирубина (на 1 цикл, на 1,73м2 — 173 мг)	7 437	5
Стоимость циклофосфида (на 1 цикл, на 1,73м2 — 865 мг)	551	5
Стоимость фторурацила (на 1 цикл, на 1,73м2 — 865 мг)	80	5
Стоимость ленограстима (Г-КСФ) (на 1 цикл, 260 мкг*8)	62 352	5
Стоимость дексаметазона (на 1 цикл Т — 48 мг)	89	5
Стоимость цикла терапии капецитабином	18 450	5
<i>Длительность химиотерапии (дни)</i>		
Длительность терапии ФЭЦ	126	10
Длительность терапии ФЭЦ + длительность терапии Т	63 + 63	10
Коэффициент дисконтирования (%)	5	1
ВВП на душу населения (руб.)	232 302	3
Порог готовности общества платить (руб)	697 000	3;4

** март 2009 г (www.pharmindex.ru).

Таблица 4-1

Расчеты стоимости лекарственных средств в модели 2

МНН	доцетаксела тригидрат	эпирубин	циклофосфамид	фторурацил	ленограстим	дексаметазон	капецитабин
Торговое наименование	Таксотер, конц. д/инф. фл. 40 мг/мл 0,59 мл	Эпирубин-эбеве фл 2 мг/мл 50 мл	Эндоксан — пор д/инф фл 0,2 г	5-фторурацил — фл 50 мг/мл 5 мл	Граноцит фл 33,6 млн МЕ	Дексамед амп 4 мг/мл 1 мл	Кселода таб. п/обол 500 мг
Стоимость, руб.	8 984	4 298	127,5	7	7 794	7,42	151
Количество на курс терапии	173 мг	173 мг	865 мг	865 мг	2 076 мкг	48 мг	60 792 мг
Стоимость на цикл (месяц) терапии, руб.*	77 712	7 437	551	80	62 352	89	18 450
Продолжительность терапии	63 дня (3 цикла)	126 дней (6 циклов) или 63 дня (3 цикла)	126 дней (6 циклов) или 63 дня (3 цикла)	126 дней (6 циклов) или 63 дня (3 цикла)	63 дня (3 цикла)	63 дня (3 цикла)	126 дней (6 циклов)
Стоимость всей продолжительности лечения, руб	233 136	44 622 или 22 311	3 306 или 1 653	480 или 240	187 056	267	110 700
Стоимость схемы ФЭЦ — 48 408				Стоимость схемы ФЭЦ-Т — 257 100			

* указано в табл.4

Показатели для клинко-экономической оценки модели 3

Параметры модели (единицы измерения)	Значение	Источник
<i>Эффективность химиотерапии (частота)</i>		
Эффективная терапия по окончании 8 циклов (18 мес) в группе терапии ТД	0,59	11
Эффективная терапия по окончании 8 циклов (18 мес) в группе терапии ДЦ	0,47	11
<i>Смертельный исход (частота)</i>		
Смерть через 49 месяцев наблюдения в группе терапии ТД	0,77	11
Смерть через 49 месяцев наблюдения в группе терапии ДЦ	0,82	11
<i>Прогнозируемая выживаемость (мес)</i>		
Средняя продолжительность жизни при химиотерапии 2й линии в случае прогрессии в группе ТД (гемцитабин + винорелбин)	14,5	19
Средняя продолжительность жизни при химиотерапии 2й линии в случае прогрессии в группе ДЦ (Т)	12	18
<i>Стоимость (руб.)*</i>		
Стоимость доцетаксела тригидрата (на 1 цикл на 1,73м2 130мг)	58 396	20
Стоимость доксорубицин в группе ТД (на 1 цикл на 1,73 м2 86,5мг)	2 927	5
Стоимость циклофосфида (на 1 цикл на 1,73 м2 1038 мг)	661	5
Стоимость доксорубицина в группе ДЦ (на 1 цикл на 1,73 м2 104 мг)	3519	5
Стоимость дексаметазона 48 мг в группе ТД	89	5
Стоимость ленограстима (Г-КСФ) (на 1 цикл, 260 мкг*8)5	62 352	5
Стоимость альтернативной химиотерапии при неэффективности терапии в группе ТД (гемцитабин 597 мг / сутки; винорелбин 42,5 мг / сутки)6,7	2838066	5
Стоимость альтернативной химиотерапии при неэффективности терапии в группе ДЦ (Т 173 мг на 1 цикл+метилпреднизолон 192 мг на 1 цикл)	78109	5
<i>Длительность химиотерапии (дни)</i>		
Длительность терапии ТД	168	11
Длительность терапии ДЦ	168	11
Длительность альтернативной терапии в группе ТД	210	19
Длительность альтернативной терапии в группе ДЦ	120	18
<i>Коэффициент дисконтирования (%)</i>	5	1
<i>ВВП на душу населения (руб)</i>	232 302	3
<i>Порог готовности общества платить (руб)</i>	697 000	3;4

* март 2009 г (www.pharmindex.ru).

Таблица 5-1

Расчеты стоимости лекарственных средств в модели 3

МНН	Схема ТД		Схема ДЦ		ленограстим	дексамета-зон
	Доцетаксела тригидрат	доксорубицин	доксорубицин	циклофосфамид		
Торговое наименование	Таксотер, конц. д/инф. фл. 40 мг/мл 0,59 мл	Доксорубицин-Эбеве — конц фл. 2мг/мл 25 мл	Доксорубицин-Эбеве — конц фл. 2мг/мл 25 мл	Эндоксан — пор д/инф фл 0,2 г	Граноцит фл 33,6 млн МЕ	Дексамед амп 4 мг/мл 1 мл
Стоимость, руб.	8 984	1 692	1 692	127,5	7 794	7,42
Количество на курс терапии	130 мг	86,5 мг	104 мг	1038 мг	2 076 мкг	48 мг
Стоимость на цикл (месяц) терапии, руб.*	58 396	2 927	3 519	661	62 352	89
Продолжительность терапии	168 дней (8 циклов)	168 дней (8 циклов)	168 дней (8 циклов)	168 дней (8 циклов)	168 дней (8 циклов)	168 дней (8 циклов)
Стоимость всей продолжительности лечения, руб	467 168	23 416	28 152	5 288	498 816	712
общая стоимость схемы	490 584		33 440			

* указано в табл.5

Таблица 6

Показатели для клинико-экономической оценки модели 4

Параметры модели (единицы измерения)	Значение	Источник
<i>Эффективность химиотерапии (частота)</i>		
Эффективная терапия в группе ПТз	0,40	13
Эффективная терапия в группе ТТз	0,61	12
Выживаемость к 24 месяцам наблюдения в группе ПТз	0,37	13
Выживаемость к 24 месяцам наблюдения в группе ТТз	0,41	12
<i>Прогнозируемая длительность выживаемости (месяцев)</i>		
В группе ПТз	32,2	13
В группе ТТз	31,2	12
<i>Стоимость (руб.)*</i>		
Стоимость доцетаксела тригидрата (на 1 цикл на 1,73 м2 173мг)	77 712	5
Стоимость трастузумаба 300 мг нагрузочная + 450 мг на цикл Т	99 279	5
Стоимость дексаметазона 32 мг на каждое введение Тз	59	5
Стоимость ленограстима (Г-КСФ) (на 1 цикл, 260 мкг*8)	62 352	5
Стоимость паклитаксел (на 1 цикл на 1,73 м2 303 мг)	48 910	5
<i>Длительность химиотерапии (дни)</i>		
ПТз	126	13
ТТз	126	12
<i>Коэффициент дисконтирования (%)</i>	5	1
<i>ВВП на душу населения (руб)</i>	232 302	3
<i>Порог готовности общества платить (руб)</i>	697 000	3;4

* март 2009 г (www.pharmindex.ru).

Таблица 6-1

Расчеты на лекарственные средства в модели 4

МНН	Доцетаксела тригидрат	трастузумаб	паклитаксел	ленограстим	дексаметазон
Торговое наименование	Таксотер, конц. д/инф. фл. 40 мг/мл 0,59 мл	Герцептин пор д/инф фл 150 мг	Таксол конц. д/инф. фл. 100 мг	Граноцит фл 33,6 млн МЕ	Дексамед амп 4 мг/мл 1 мл
Стоимость, руб.	8 984	33 093	16 140	7 794	7,42
Количество на курс терапии	173 мг	300 мг + 150 мг	303 мг	2 076 мкг	32 мг
Стоимость на цикл (месяц) терапии, руб.	77 712	66 186 ¹ + 33 093 ²	48 910	62 352	59
Продолжительность терапии	126 дней (6 циклов)	126 дней (6 циклов)	126 дней (6 циклов)	126 дней (6 циклов)	126 дней (6 циклов)
Стоимость всей продолжительности лечения, руб	466 272	264 744	293 460	187 056	354
Стоимость схемы ФЭЦ — 48 408, руб.					

¹ — стоимость нагрузочной дозы

² — стоимость дозы на цикл (без нагрузочной)

Генератор случайных чисел программы Microsoft Excel использован для получения значений параметров из каждого распределения. Далее эти значения применялись к модели и получали оценки затрат и эффективности для каждой стратегии лечения.

Марковское моделирование осуществлено на основе вероятностных данных представленных в табл. 3-6 на период 10 лет после окончания наблюдения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основной сценарий.

Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ТДЦ.

На рис.6 отражена стоимость лечения по каждой стратегии из расчета на одну пациентку в течение 5 лет.

Таблица 7

Стоимость лечебно-диагностических процедур

Лечебно-диагностическая процедура	Значение (диапазон), руб. ⁽¹⁾	Средняя частота	Источник
билатеральная маммография	830	9	5, 8-12
рентгенография легких	585	3	5, 8-12
остеосцинтиграфия	1 053	3	5, 8-12
ультразвуковое исследование лимфоузлов, печени, молочных желез	250	9	5, 8-12
гистологическое исследование ткани биоптата лимфоузлы	1 600	1	5, 8-12
морфологическое исследование ткани молочных желез	3 209	1	5, 8-12
определение рецепторов стероидных гормонов	1 600	1	5, 8-12
иммуногистохимическое исследование препарата опухолевой ткани	2 000	1	5, 8-12
<i>Затраты во время лечения</i>			
Койко-день для адъювантной химиотерапии РМЖ с метастазами в лимфоузлы (за одну госпитализацию)	28 428,26	15	5, 8-12

¹ — среднее значение по данным поисковых систем Интернета

Как видно из представленных рис. 6 данных, утилитарные суммарные ПЗ в группе, получавшей ТДЦ, были больше, чем в группе ФДЦ. Вместе с тем, вследствие различной эффективности схем, фармакоэкономические расчеты свидетельствуют в пользу ТДЦ. Затраты на стационар в группе ТДЦ составили 43,75% от общей суммы затрат, а в группе ФДЦ — 57,7%, что косвенно указывает на более высокую эффективность ТДЦ, приводившую к меньшей продолжительности госпитализации, а, следовательно, затрат на нее. В затраты на стационар включены затраты на гостиничные услуги, консультации специалистов, анализы, обследования. Затраты на лекарственные средства включают в себя только затраты на доцетаксела тригидрат (Т), доксорубин (Д), циклофосфамид (Ц), фторурацил (Ф), ленограстим (Г-КСФ), дексаметазон и капецитабин.

На рис. 7 отображена эффективность лечения в обеих группах (в качестве эффективности — показатель выживаемости).

Как видно из представленных на рис.7 данных, стратегия лечения ТДЦ была более эффективна, чем применение ФДЦ, а именно 0,81 и 0,76 соответственно (81% и 76%). В табл. 8 приведены данные по стоимости, частоте предотвращенных случаев летального исхода, и по сохраненным годам жизни, использованные для оценки эффективности затрат.

Как видно из представленных в табл.8 данных, преимущества лечения ТДЦ по сравнению с

ФДЦ были следующими — число предотвращенных случаев смерти за пять лет было больше на 0,06 и показатель сохраненных лет жизни больше на 0,74. Для определения стоимости года сохраненной жизни проведена коррекция параметров, поскольку очевидно, что стоимость лечения будет выше там, где продолжительность жизни больше. Следовательно, стоимость разницы в продолжительности жизни надо из расчетов исключить. Стоимость разницы для ТДЦ составила 330 753 руб. (244 689 руб.: 0,74 лет). Тогда одинаковая по продолжительности жизни с ФДЦ стоимость ТДЦ составит 679 482 руб. (1 010 235 руб. — 330 753 руб.). Средняя стоимость одного года жизни при 5-летнем наблюдении и с учетом сохраненных лет жизни после коррекции для ТДЦ составит 85 684 руб. (679 482 руб. : (5 лет + 2,93 лет)). Для схемы ФДЦ стоимость года сохраненной жизни выше — 96 538

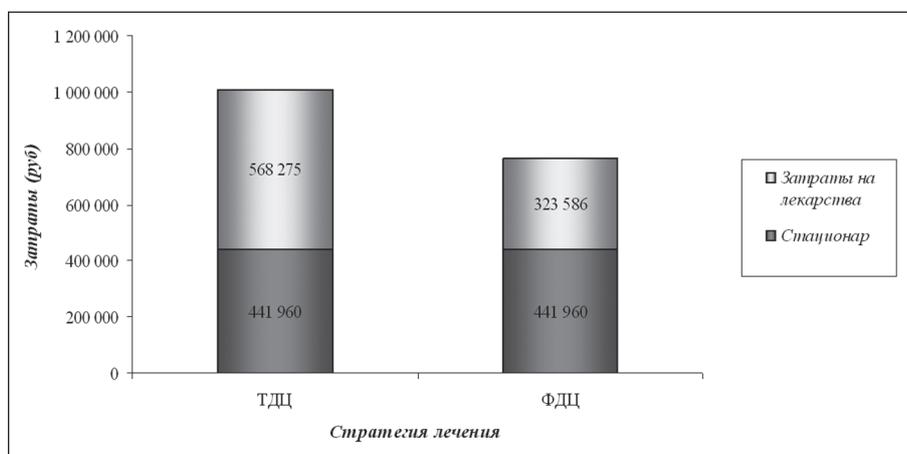


Рис 6. Структура затрат, связанных с адъювантной химиотерапией операбельного РМЖ схемой ТДЦ, в расчете на одного пациента.

руб. (765 547 руб.: (5 лет + 2,93 лет)), что выше на 12,7%.

Эти данные позволяют сделать вывод об экономическом преимуществе схемы ТДЦ (с Таксотером) перед ФДЦ при оценке затрат на один год сохраненной жизни при адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ.

Результаты по годам жизни, полученные из модели Маркова с прогнозированием на 10 лет, представлены в табл.9-10. Изначально в группу ТДЦ входило 100 человек, а по истечении пяти лет наблюдения выжили 81,24, которые и были включены в Марковскую модель.

Как видно из представленных в табл.9-10 данных, в течение десяти лет происходит постепенное угасание рассматриваемой популяции. По истечении периода Марковского моделирования (10 лет) общее количество сохраненных лет жизни в группе химиотерапии ТДЦ составило 335,6 лет.

Изначально в группу ФДЦ входило 100 человек, а по истечении пяти лет наблюдения выжили 75,68, которые и были включены в Марковскую модель.

По истечении периода Марковского моделирования (10 лет) общее количество сохраненных лет жизни при химиотерапии ФДЦ составило 262,58 лет, что на 21,8% меньше, чем для ТДЦ.

Следовательно, терапия ТДЦ значительно более эффективна, чем ФДЦ, и при рассмотрении большего горизонта времени (10-лет).

Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ФЭЦ-Т (с Таксотером).

На рис.8 отражены затраты на лечение по каждой стратегии из расчета на одного пациента в течение 5 лет.

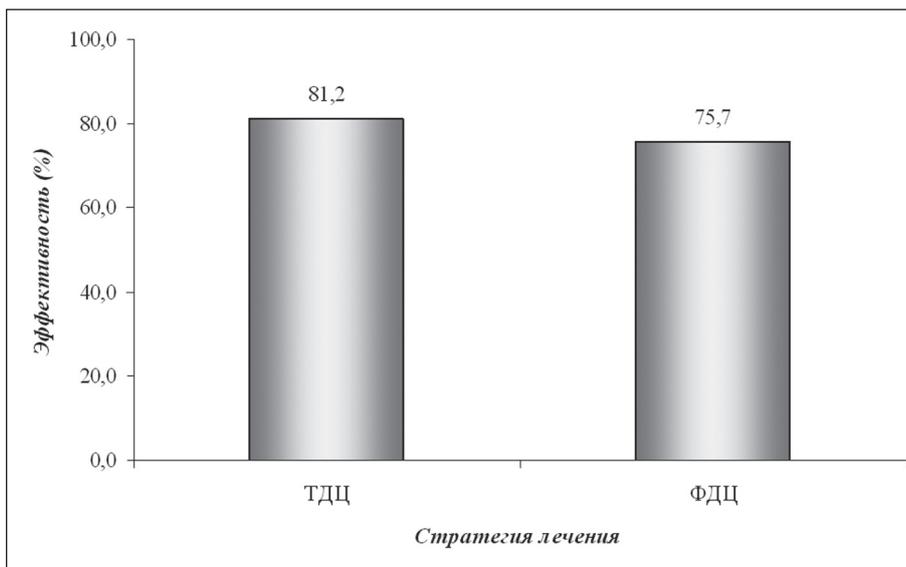


Рис 7. Показатели эффективности (выживаемости) при химиотерапии ТДЦ или ФДЦ (после 5 лет наблюдения).

Как видно из представленных рис. 8 данных, суммарные затраты в группе, получавшей ФЭЦ, были оценены как практически равнозначные по сравнению с группой ФЭЦ-Т. Затраты на стационар в группе ФЭЦ составили 60%, а в группе ФЭЦ-Т — 61%, то есть больше половины общей суммы затрат. В затраты на стационар включены ПЗ в том числе на консультации специалистов, анализы, обследования. Затраты на лекарственные средства включают в себя затраты на доцетаксела тригидрат (Т), эписурибин (Д), циклофосфамид (Ц), фторурацил (Ф), ленограстим (Г-КСФ), дексаметазон и капецитабин.

На рис. 9 отображены результаты по эффективности лечения в обеих группах.

Как видно из представленных на рис. 9 данных, стратегия лечения ФЭЦ-Т (с Таксотером) была более эффективна, чем применение ФЭЦ. Соотношение эффективности и затрат для терапии ФЭЦ и ФЭЦ-Т, в расчете на одну пациентку (после 5 лет наблюдения), представлено на рис.10.

Как видно из представленных на рис.10 данных, стратегия применения ФЭЦ-Т (с Таксотером) была

Таблица 8

Эффективность затрат, связанных с применением ТДЦ в сравнении с ФДЦ при адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ в течение 5 лет

Стратегия	Суммарные затраты (руб.)*	Разница в стоимости (руб.)*	Частота смерти	Разница в частоте смертельных исходов	Дополнительно сохраненные годы жизни (лет)*	Разница в сохраненных годах жизни (лет)*	Стоимость разницы сохраненных лет жизни (руб.)	Средние затраты на сохранение одного года жизни (руб.)
ФДЦ	765 547	--	0,24	--	2,93	--	--	96 538
ТДЦ	1 010 235	244 689	0,19	0,06	3,67	0,74	330 753	85 684

*- с учетом дисконтирования

Марковское моделирование 10-летней перспективы адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ТДЦ*

Годы		Нет метастазов	Местные метастазы	Отдаленные метастазы	Умерли	Живы	Дисконт. годы
1	начало	79,2	2,04	0	0	81,24	
	конец года	77,160	4,892	11,880	1,108	80,13	76,32
2	начало	77,160	4,892	11,880	1,108	80,13	
	конец года	61,728	7,220	11,812	13,172	66,96	63,77
3	начало	61,728	7,220	11,812	13,172	66,96	
	конец года	49,382	8,570	9,495	13,312	53,65	51,09
4	начало	49,382	8,570	9,495	13,312	53,65	
	конец года	39,506	9,217	7,597	11,128	42,52	40,50
5	начало	39,506	9,217	7,407	11,128	42,52	
	конец года	31,605	9,369	6,074	9,083	33,44	31,84
6	начало	31,605	9,369	5,926	9,083	33,44	
	конец года	25,284	9,181	4,859	7,576	25,86	24,63
7	начало	25,284	9,181	4,741	7,576	25,86	
	конец года	20,227	8,769	3,887	6,322	19,54	18,61
8	начало	20,227	8,769	3,793	6,322	19,54	
	конец года	49,382	8,219	3,110	5,278	14,26	13,58
9	начало	16,182	8,219	3,034	5,278	14,26	
	конец года	12,945	7,592	2,488	4,409	9,85	9,38
10	начало	12,945	7,592	2,427	4,409	9,85	
	конец года	10,356	6,933	1,990	3,685	6,17	5,87
Итого:							335,60

* Вероятность перехода из группы «нет метастазов» в «местные метастазы» 0,04
 Вероятность перехода из группы «нет метастазов» в «отдаленные метастазы» 0,15
 Вероятность смерти от местных метастазов 0,155 за год (0,49 за 5 лет)
 Вероятность смерти от отдаленных метастазов 1,0 за 5 лет
 Результаты дисконтированы (ставка 5%)

более эффективна и менее затратна, чем ФЭЦ, то есть доминировала. В табл. 10 приведены данные по стоимости, частоте предотвращенных случаев летального исхода, и по сохраненным годам жизни, которые использовали для оценки эффективности затрат.

Как видно из представленных в табл.10 данных, клинико-экономические преимущества лечения ФЭЦ-Т по сравнению с ФЭЦ заключаются в большем числе предотвращенных случаев смерти за пять лет наблюдения и большем показателе сохраненных лет жизни. Инкрементальный коэффициент эффективности затрат в связи с лечением ФЭЦ-Т в сравнении с лечением ФЭЦ не вычис-

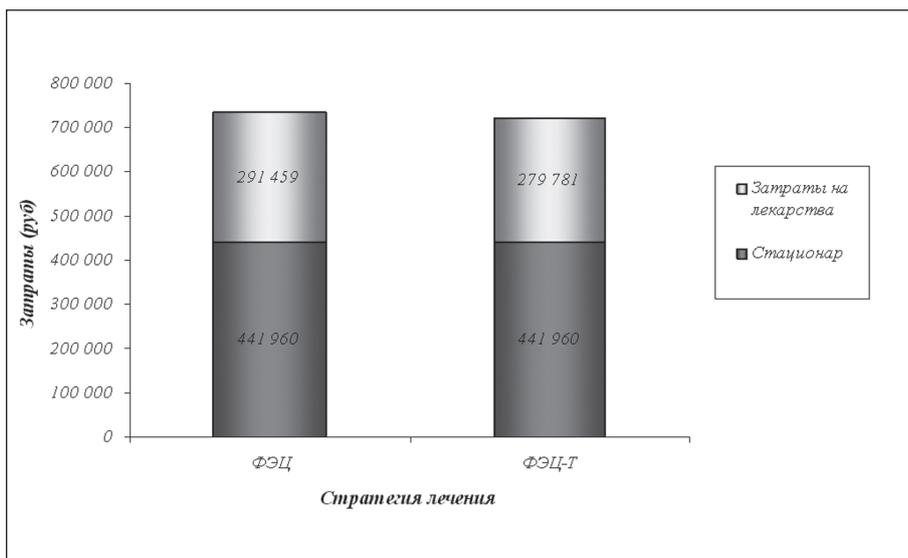


Рис 8. Структура затрат, связанных с адъювантной химиотерапией операбельного РМЖ схемой ФЭЦ-Т, в расчете на одну пациентку в течение 5 лет.

Таблица 10

Марковское моделирование 10-летней перспективы адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ФДЦ*

Годы		Нет метастазов	Местные метастазы	Отдаленные метастазы	Умерли	Живы	Дисконт.
1	начало	73,1325	2,55	0	0	75,68	
	конец года	70,583	5,811	15,358	0,761	74,92	71,35
2	начало	70,583	5,080	10,970	1,127	74,56	
	конец года	51,878	7,822	15,042	11,891	62,67	59,68
3	начало	56,466	7,116	15,042	12,244	62,31	
	конец года	41,503	8,836	12,159	16,126	46,19	43,99
4	начало	45,173	8,836	12,159	16,409	45,90	
	конец года	33,202	9,725	9,729	13,511	32,39	30,85
5	начало	36,138	9,274	6,776	13,737	32,17	
	конец года	26,562	9,643	7,725	8,258	23,91	22,77
6	начало	28,911	9,282	5,421	8,439	23,73	
	конец года	21,249	9,289	6,180	6,896	16,83	16,03
7	начало	23,128	8,999	4,337	7,040	16,69	
	конец года	16,999	8,761	4,944	5,760	10,93	10,41
8	начало	18,503	8,530	3,469	5,876	10,81	
	конец года	41,503	8,133	3,955	4,814	6,00	5,71
9	начало	14,802	7,948	2,775	4,907	5,90	
	конец года	10,880	7,456	3,164	4,026	1,88	1,79
10	начало	11,842	7,308	2,220	4,100	1,80	
	конец года	8,704	6,767	2,531	3,368	-1,56	
Итого:							262,58

*Вероятность перехода из группы «нет метастазов» в «местные метастазы» 0,05
 Вероятность перехода из группы «нет метастазов» в «отдаленные метастазы» 0,21
 Вероятность смерти от местных метастазов 0,155 за год (0,49 за 5 лет)
 Вероятность смерти от отдаленных метастазов 1,0 за 5 лет
 Результаты дисконтированы (ставка 5%)

лялся, так как стратегия применения ФЭЦ-Т доминировала.

Таким образом, адъювантная химиотерапия операбельного РМЖ с помощью ФЭЦ-Т (с Таксотером) имеет клинико-экономические преимущества по сравнению с ФЭЦ в период наблюдения 5 лет от начала лечения.

Десятилетняя перспектива применения рассматриваемых схем изучена с помощью модели Маркова (табл. 11). В первоначальную группу анализа для схемы ФЭЦ-Т входило 100 человек, а по истечении пяти лет наблюдения выжили 82,34, которые и были включены в Марковскую модель.

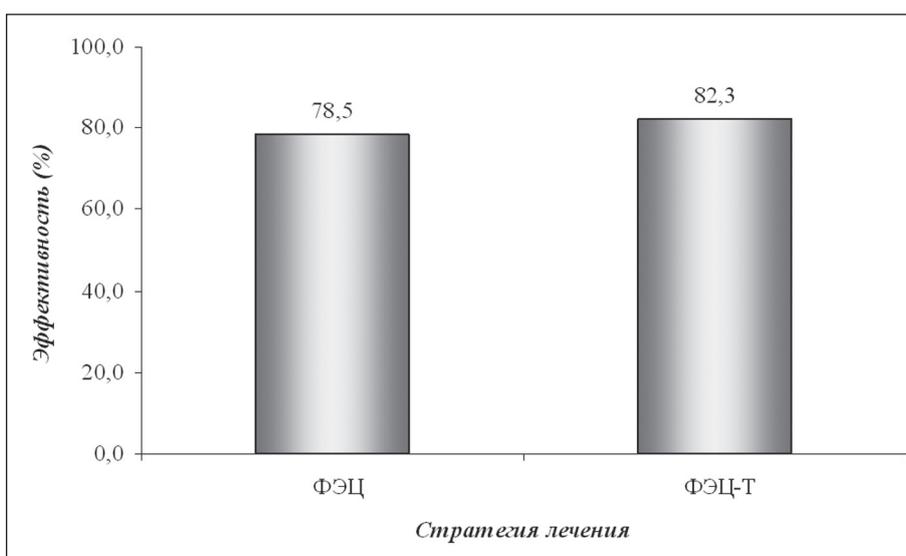


Рис 9. Показатели эффективности для терапии ТДЦ или ФДЦ, в расчете на одну пациентку (после 5 лет наблюдения).

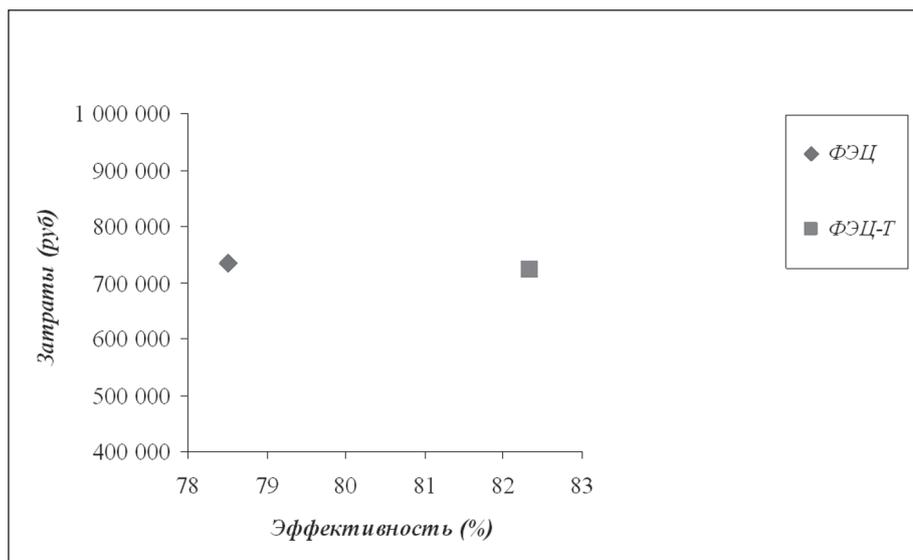


Рис 10. Соотношение эффективности и затрат для терапии ФЭЦ и ФЭЦ-Т, в расчете на одного пациента (после 5 лет наблюдения).

По истечении периода Марковского моделирования (10 лет) общее количество сохраненных лет жизни составило 324,8 лет.

В первоначальную группу анализа схемы ФЭЦ входило 100 человек, а по истечении пяти лет наблюдения выжили 78,5, которые и были включены в Марковскую модель.

По истечении периода Марковского моделирования схемы ФЭЦ (10 лет) общее количество сохраненных лет жизни составило 301,66 лет, что меньше, чем при добавлении Таксотера (схема ФЭЦ-Т) на 7,13%.

Следовательно, химиотерапия ФЭЦ-Т (с Таксотером) более эффективна, чем ФЭЦ, и при рассмотрении большего горизонта времени (10-летнего).

Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ схемами ТД и ДЦ.

На рис.11 отражена стоимость лечения по каждой стратегии из расчета на одного пациента.

Как видно из представленных на рис. 11 данных, суммарные затраты в группе, получавшей ДЦ, в 1,6 раза выше, чем в группе ТД, что отражает фармакоэкономические преимущества применения Таксотера. Затраты на стационар в группе ТД составили 24% от общей суммы затрат, а в группе ДЦ 15%, таким образом, основные затраты связаны с приобретением лекарств. В затраты на стационар включены ПЗ на госпитализацию, консультации специалистов, анализы, обследования. Затраты на лекарственные средства включают в себя затраты на доцетаксела тригидрат (Т), доксорубин (Д), циклофосфамид (Ц), ленограстим (Г-КСФ), дексаметазон, капецитабин и трастузумаб.

Эффективность стратегий представлена на рис.12.

Как видно из представленных на рис.12 данных, стратегия лечения ТД была более эффективна, чем ДЦ, а именно 0,23 и 0,18 соответственно (23% и 18%). Соотношение эффективности и затрат для терапии ТД и ДЦ, в расчете на одного пациента (после 5 лет наблюдения), представлено на рис.13.

Как видно из представленных на рис. 13 данных, стратегия применения ТЦ была более эффективна и менее затратная, чем стратегия ДЦ, то есть доминировала.

В табл. 13 приведены данные по стоимости, частоте предотвращенных случаев летального исхода, и по сохраненным годам жизни, которые использовали для оценки эффективности затрат.

Как видно из представленных в табл.13 данных лечение ТД по эффективности практически

Таблица 10

Эффективность затрат, связанных с адъювантной терапией ФЭЦ-Т (с Таксоетром) в сравнении с ФЭЦ при операбельном РМЖ в течение 5 лет

Стратегия	Суммарные затраты (руб.)*	Разница в стоимости (р руб.)*	Частота смерти	Разница в частоте смертельных исходов	Сохраненные годы жизни (лет)*	Разница в сохраненных годах жизни (лет)*	ICER (за сохраненный год жизни)	ICER (1 случай предотвращения смерти)
ФЭЦ	733 419	11 679	0,21	--	3,32	--	--	--
ФЭЦ-Т	721 741		0,18	0,04	3,56	0,24	Доминирует (выгоднее)	Доминирует (выгоднее)

*- с учетом дисконтирования

Таблица 11

Марковское моделирование 10-летней перспективы адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ФЭЦ-Т (с Таксотером)

Годы		Нет метастазов	Местные метастазы	Отдаленные метастазы	Умерли	Живы	Дисконт. годы
1	начало	80,3	2,04	0	0	82,34	
	конец года	78,260	4,936	11,965	0,959	81,38	77,51
2	начало	78,260	0,041	0,000	14,446	67,89	
	конец года	62,843	3,165	11,661	0,632	67,26	64,06
3	начало	66,130	0,001	11,661	12,170	55,72	
	конец года	53,102	2,646	10,087	11,957	43,77	41,68
4	начало	55,880	2,646	10,087	10,251	45,47	
	конец года	44,871	4,471	8,528	10,742	34,73	33,08
5	начало	47,218	0,053	0,000	11,254	34,22	
	конец года	37,916	1,933	7,036	0,386	33,83	32,22
6	начало	39,899	0,001	0,000	7,371	26,85	
	конец года	32,039	1,597	5,945	0,319	26,53	25,27
7	начало	33,715	0,000	0,000	6,185	20,66	
	конец года	27,073	1,349	5,024	0,270	20,39	19,42
8	начало	28,489	0,000	0,000	5,226	15,44	
	конец года	53,102	1,140	4,245	0,228	15,21	14,48
9	начало	24,073	0,000	0,000	4,416	11,02	
	конец года	19,331	0,963	3,587	0,193	10,83	10,31
10	начало	20,342	0,000	0,000	3,731	7,29	
	конец года	16,335	0,814	3,031	0,163	7,13	6,79
Итого:							324,82

* Вероятность перехода из группы «нет метастазов» в «местные метастазы» 0,04
 Вероятность перехода из группы «нет метастазов» в «отдаленные метастазы» 0,149
 Вероятность смерти от местных метастазов 0,155 за год (0,49 за 5 лет)
 Вероятность смерти от отдаленных метастазов 1,0 за 5 лет
 Результаты дисконтированы (ставка 5%)

ки сопоставимо с ДЦ, однако намного выгоднее с фармакоэкономической точки зрения, поскольку стоимость достижения результата в схеме с использованием Таксотера на 37,5% меньше. Это означает, что если средства, предназначенные на лечение 100 больных схемой ДЦ при МРРМЖ/МРМЖ, направить на схему ТД, то станет возможным лечить 137 больных.

Эти результаты подтверждают экономическую целесообразность схемы ТД в качестве варианта лечения первой линии при МРРМЖ/МРМЖ.

Долгосрочные результаты химиотерапии МРРМЖ/МРМЖ схемами ТД и ДЦ (в течение 10 лет), полученные из модели Маркова, представлены в табл. 14-15.

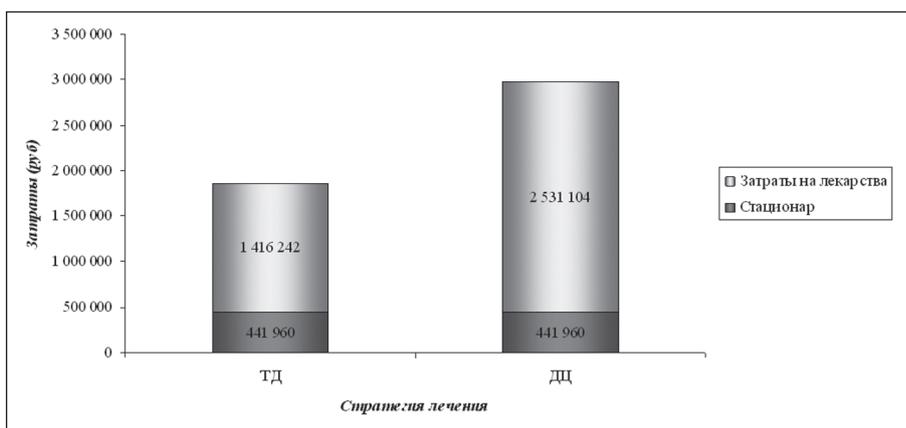


Рис 11. Структура затрат, связанных с химиотерапией первой линии МРРМЖ/МРМЖ различными схемами в расчете на одну пациентку в течение 5 лет.

В первоначальный анализ схемы первой линии с использованием ТД при МРРМЖ/МРМЖ были включены 100 больных, по истечении пяти лет наблю-

Марковское моделирование 10-летней перспективы адъювантной химиотерапии оперебельного РМЖ схемой ФЭЦ

Годы		Нет метастазов	Местные метастазы	Отдаленные метастазы	Умерли	Живы	Дисконт. годы
1	начало	75,700	2,805	0,000	0,000	78,51	
	конец года	72,895	6,534	13,702	0,965	77,54	73,85
2	начало	72,895	0,056	0,000	14,482	64,02	
	конец года	55,182	4,057	13,194	0,519	63,50	60,48
3	начало	61,596	0,001	13,194	11,354	52,67	
	конец года	46,628	3,389	11,413	13,361	39,31	37,44
4	начало	52,049	3,389	11,413	9,549	43,12	
	конец года	39,401	5,726	9,649	12,074	31,05	29,57
5	начало	43,981	0,068	0,000	11,389	31,73	
	конец года	33,294	2,476	7,961	0,318	31,41	29,92
6	начало	37,164	0,001	0,000	6,884	24,85	
	конец года	28,133	2,045	6,727	0,260	24,59	23,42
7	начало	31,404	0,000	0,000	5,762	19,09	
	конец года	23,773	1,727	5,684	0,220	18,87	17,97
8	начало	26,536	0,000	0,000	4,868	14,22	
	конец года	46,628	1,459	4,803	0,186	14,03	13,36
9	начало	22,423	0,000	0,000	4,113	10,11	
	конец года	16,974	1,233	4,059	0,157	9,95	9,48
10	начало	18,947	0,000	0,000	3,476	6,63	
	конец года	14,343	1,042	3,429	0,133	6,50	6,19
Итого							301,66

* Вероятность перехода из группы «нет метастазов» в «местные метастазы» 0,055
 Вероятность перехода из группы «нет метастазов» в «отдаленные метастазы» 0,181
 Вероятность смерти от местных метастазов 0,155 за год (0,49 за 5 лет)
 Вероятность смерти от отдаленных метастазов 1,0 за 5 лет
 Результаты дисконтированы (ставка 5%)

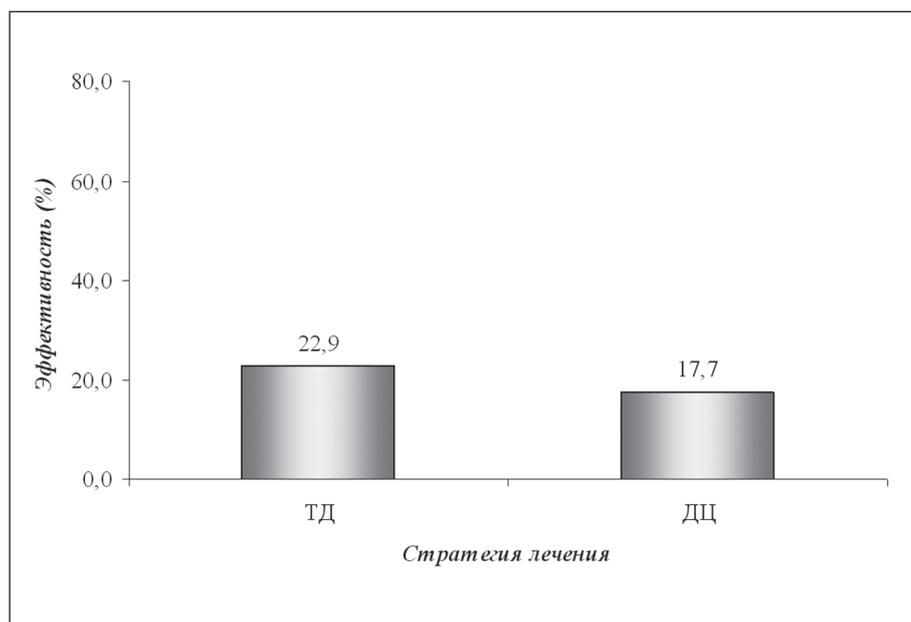


Рис 12. Показатели эффективности (выживания) для терапии ТД или ДЦ, в расчете на одну пациентку (после 49 месяцев наблюдения).

дения выжили 22,9, которые и были включены в Марковскую модель.

По истечении 10-летнего периода наблюдения общее количество сохраненных лет жизни при использовании схемы ТД в качестве химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ составило 21,21 год

В группу анализа эффективности химиотерапии с помощью схемы ДЦ при МРРМЖ/МРМЖ изначально включено 100 человек, по истечении пяти лет наблюдения выжили 17,7, которые и были включены в Марковскую модель 10-летней выживаемости.

По истечении периода Марковского моделирования схемы ДЦ (10 лет) при МРРМЖ/МРМЖ

общее количество сохраненных лет жизни составило 16,7 лет, что на 21,9% меньше, чем при использовании схемы ТД (с применением Таксотера).

Следовательно, клинические результаты схемы ТД лучше и отражают большую гуманистическую составляющую ТД в сравнении с ДЦ.

Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2 комбинацией ТТз.

На рис.14 отражена предполагаемая стоимость лечения по каждой стратегии из расчета на одну пациентку.

Как видно из представленных на рис. 14 данных, затраты на стационар в группе ТТз составили 23% от общей суммы затрат, а в группе ПТз 25%, что свидетельствует о том, что основные затраты приходятся на стоимость лекарственных

средств. При этом утилитарные затраты на лекарства в случае стратегии ТТз оказались в 1,1 раз больше, чем затраты на лекарства в случае стратегии ПТз. Однако прогнозные фармакоэкономические расче-

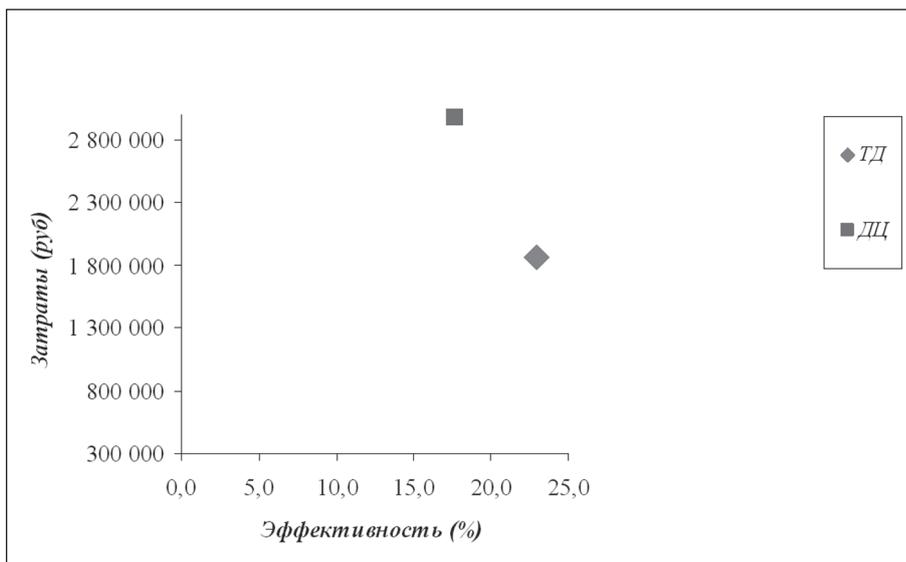


Рис 13. Соотношение эффективности и затрат для терапии ТД и ДЦ, в расчете на одного пациентку (после 49 месяцев наблюдения).

Таблица 13

Эффективность затрат, связанных с химиотерапией первой линии МРРМЖ/МРМЖ в расчете на одну пациентку в течение 5 лет наблюдения

Стратегия	Суммарные затраты (руб.)*	Разница в стоимости (руб.)*	Частота смерти	Разница в частоте смертельного исхода	Сохраненные годы жизни (лет)*	Разница в сохраненных годах жизни (лет)*	ICER (за сохраненный год жизни)	ICER (1 случай предотвращения смерти)
ДЦ	2 973 064	1 114 862	0,82	—	0,44	—	—	—
ТД	1 858 202		0,77	0,05	0,49	0,06	Доминирует (выгоднее)	Доминирует (выгоднее)

*- с учетом дисконтирования

Таблица 14

Марковское моделирование на период 10 лет химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ схемой ТД*

Годы	Живы	Умерли к концу года	С учетом дисконтир.
1	22,8942	6,92	6,59
2	15,974	4,83	4,60
3	11,146	3,37	3,21
4	7,777	2,35	2,24
5	5,426	1,64	1,56
6	3,786	1,14	1,09
7	2,642	0,80	0,76
8	1,843	0,56	0,53
9	1,286	0,39	0,37
10	0,897	0,27	0,26
Итого:			21,21

*Вероятность перехода из группы «живы» в «умерли» 0,6977 (0,77 за 49 мес)
Результаты дисконтированы (ставка 5%)

Таблица 15

Марковское моделирование на период 10 лет химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ схемой ДЦ*.

Годы	Живы	Умерли к концу года	С учетом дисконтир.
1	17,665	6,06	5,77
2	11,607	3,98	3,79
3	7,627	2,62	2,49
4	5,012	1,72	1,64
5	3,293	1,13	1,08
6	2,164	0,74	0,71
7	1,422	0,49	0,46
8	0,934	0,32	0,31
9	0,614	0,21	0,20
10	0,403	0,14	0,13
Итого			16,57

*Вероятность перехода из группы «живы» в «умерли» 0,657 (0,82 за 49 мес)
 Результаты дисконтированы (ставка 5%)

ты свидетельствуют о примерно равной стоимости сравниваемых режимов.

В затраты на стационар включены ПЗ на госпитализацию, консультации специалистов, анализы, обследования. Затраты на лекарственные средства включают в себя только затраты на доцетаксел тригидрат (Т), паклитаксел (П), трастузумаб (Тз), ленограстим (Г-КСФ), и дексаметазон.

На рис. 15 отображены результаты по эффективности лечения в обеих группах.

Как видно из представленных на рис.15 данных, стратегия лечения ТТз была незначительно более эффективна, чем схема с применением ПТз, а именно 0,41 и 0,388 соответственно (41% и 39%).

Соотношение эффективности и затрат для терапии ТТз и ПТз при МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2, в расчете на одного пациента (после 49 мес наблюдения), представлено на рис.16.

Как видно из представленных на рис. 16 данных, стратегия применения ТТз была более эффективна, чем стратегия ПТз. В табл. 16 приведены данные по стоимости, частоте предотвращен-

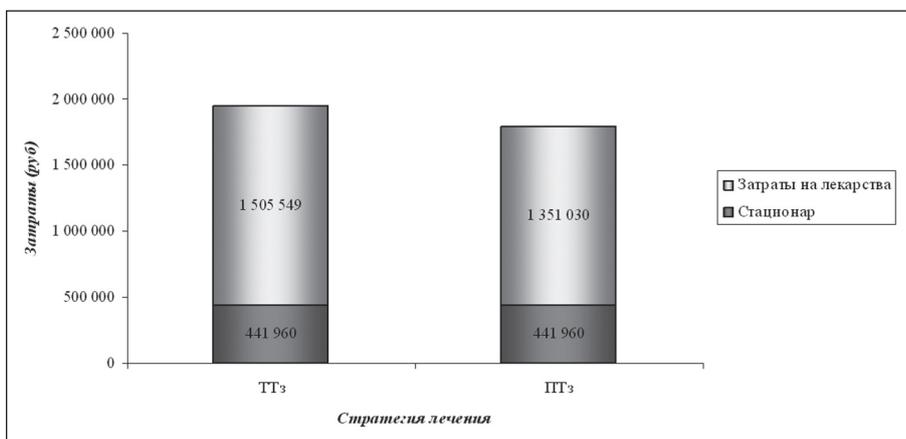


Рис 14. Структура затрат, связанных с химиотерапией первой линии при МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2 в расчете на одну пациентку в течение 5 лет.

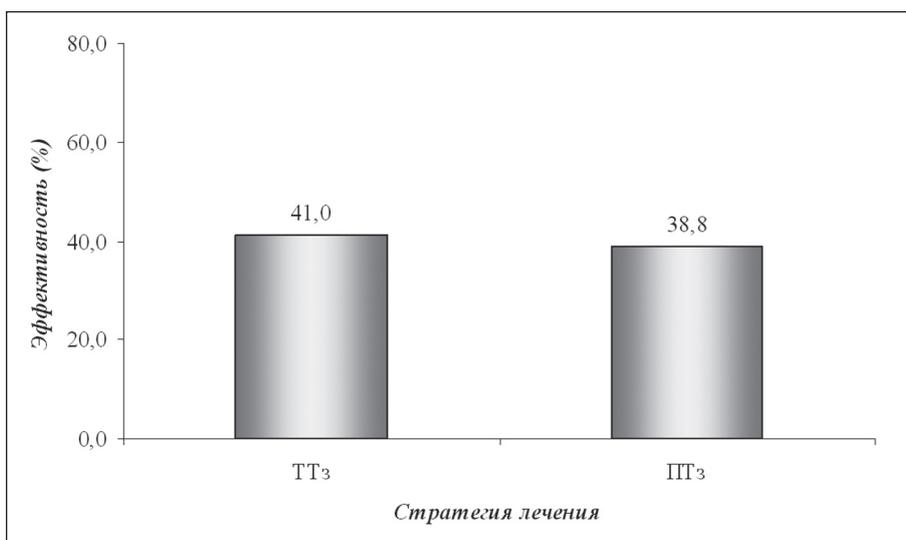


Рис 15. Показатели эффективности (выживания) химиотерапии первой линии ТТз или ПТз при МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2, в расчете на одного пациента (после 49 мес наблюдения).

ных случаев летального исхода, и по сохранным годам жизни, которые использовали для оценки эффективности затрат.

Как видно из представленных в табл. 16 данных, преимущества лечения ТТз по сравнению с ПТз были следующими — число предотвращенных случаев смерти за период наблюдения было больше на 0,02 и показатель сохранных лет жизни больше на 0,03. Для определения фармакоэкономических параметров использован коэффициент соотношения шансов (OR) (табл. 16-1).

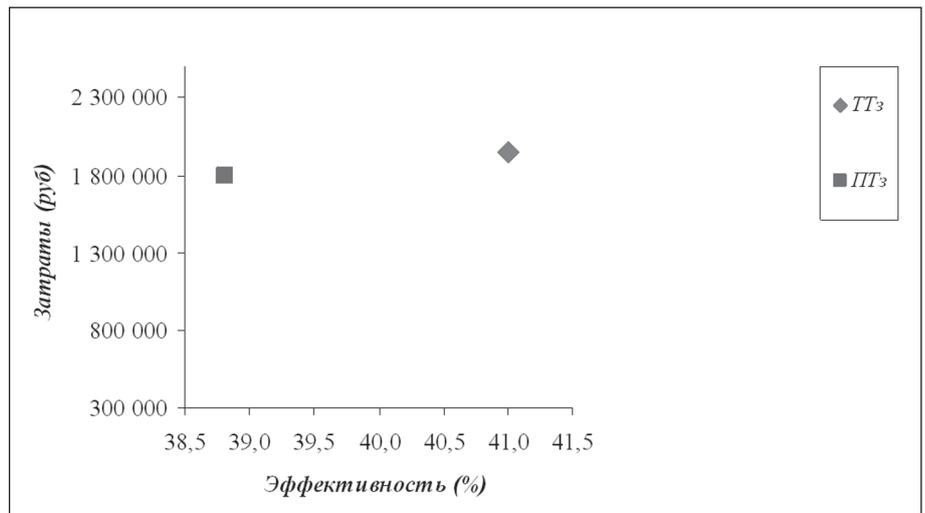


Рис 16. Соотношение эффективности и затрат для терапии ТТз и ПТз, в расчете на одного пациента (после 5 лет наблюдения).

Таблица 16

Эффективность затрат, связанных с химиотерапией первой линии МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2, в расчете на одну пациентку в течение 5 лет

Стратегия	Суммарные затраты (руб.)*	Разница в стоимости (руб.)*	Частота смерти	Разница в смертельных исходах	Сохранные годы жизни (лет)*	Разница в сохранных годах жизни (лет)*	Затраты на равную эффективность (руб.)	Разница в затратах на равную эффективность (руб.)
ПТз	1 792 990	—	0,61	—	0,59	—	1 792 990	1 281
ТТз	1 947 509	154 519	0,59	0,02	0,61	0,02	1 791 708	

*- с учетом дисконтирования

Таблица 16-1

Соотношение шансов (OR) сохранения одной жизни при МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2

	ТТз	ПТз
Частота выживания	A 0,41	C 0,39
Частота смерти	B 0,59	D 0,51

$$OR_{ТТз} = A \times D / B \times C = 0,92$$

Как видно из представленных в табл.16 -1 данных, на 1 схему ПТз для сохранения одной жизни приходится 0,92 схемы ТТз для достижения этой же цели. Затраты с учетом равной эффективности составят для ТТз 1 791 708 руб. (1 947 509 руб. x 0,92), что несколько меньше, чем для ПТз. Хотя различия в стоимости и не столь существенные, они в совокупности с большим количеством сохранных лет жизни при применении схемы ТТз свидетельствуют о клинико-экономических преимуществах перед ПТз при МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2.

Результаты по годам жизни при МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2, полученные из модели Маркова с прогнозированием на 10 лет, представлены в табл.17-18. Изначально в анализируемую группу

входило 100 человек, а по истечении пяти лет наблюдения за пациентками, получавшими ТТз, выжили 41, которые и были включены в Марковскую модель.

По истечении периода Марковского моделирования (10 лет) общее количество сохранных лет жизни при МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2 с использованием схемы ТТз составило 36,8 лет.

Изначально в группу химиотерапии ПТз при МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2 входило 100 человек, а по истечении пяти лет наблюдения выжили 38,8, которые и были включены в Марковскую модель (табл. 18).

По истечении периода Марковского моделирования (10 лет) общее количество сохранных лет жизни при МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2 с использованием ПТз составило 34,7 лет, что меньше, чем при применении ТТз.

Таким образом, схема ТТз (с использованием Таксотера) в качестве первой линии МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2 имеет гуманитарные и небольшие экономические преимущества перед схемой ПТз.

Таблица 18

Марковское моделирование на период 10 лет химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2 схемой ПТз*

Годы	Живы	Умерли к концу года	С учетом дисконтир.
1	38,812	9,41	8,96
2	29,406	7,13	6,79
3	22,280	5,40	5,14
4	16,881	4,09	3,90
5	12,790	3,10	2,95
6	9,690	2,35	2,24
7	7,342	1,78	1,69
8	5,563	1,35	1,28
9	4,215	1,02	0,97
10	3,193	0,77	0,74
Итого			34,66

*Вероятность перехода из группы «живы» в «умерли» 0,757 (выживаемость 0,322)
 Результаты дисконтированы (ставка 5%)

АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ СЦЕНАРИИ

Альтернативные сценарии были проанализированы для подтверждения правильности выводов, полученных по основным моделям.

Альтернативная модель анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ТДЦ.

Был разработан альтернативный сценарий, в котором вероятность возникновения локальных/региональных и отдаленных метастазов в обеих группах установлены одинаковыми в 0,045 и 0,18 соответственно (в год). При этом очевидно, что и количество смертей, и продолжительность жизни будут одинаковыми в обеих группах, причем для схемы ТДЦ эти показатели ухудшатся, а для схемы ФДЦ — улучшатся по сравнению с истинным сценарием. С учетом результатов истинного сценария

(табл. 8), с увеличением продолжительности жизни должны пропорционально возрасти расходы на терапию ФДЦ, и наоборот, при уменьшении продолжительности жизни в случае альтернативного сценария для ТДЦ — пропорционально уменьшатся расходы на эту схему.

В табл. 19 содержатся результаты оценки по альтернативному сценарию. Они свидетельствуют о том, что вариант ТДЦ дороже варианта ФДЦ всего на 4 817 руб. в год. Эта разница статистически недостоверна, а, следовательно, альтернативный сценарий не опровергает результатов основного, в котором получены доказательства экономической целесообразности применения ТДЦ.

Разница в стоимости сохраненной жизни схем ФДЦ и ТДЦ составляет 87 266 руб. в пользу схемы с Таксотером (стоимость схемы с Таксотером дешевле) — (96 538 руб. — 85 684 руб.) x 8,04 лет сохраненной жизни (из табл. 8).

Таблица 19

Альтернативный сценарий эффективности затрат, связанных с применением ТДЦ в сравнении с ФДЦ при адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ в течение 5 лет

Стратегия	Случай смерти (частота)	Дополнительно сохраненные годы жизни (лет)*	Стоимость варианта химиотерапии (руб.)*	Разница в стоимости вариантов (руб.)	Разница в стоимости вариантов в год (руб.)	Разница в стоимости сохранения жизни (руб.)
ФДЦ	0,22	3,04	796 169			87 266
ТДЦ	0,22	3,04	834 904	38 735	4 817	

*- с учетом дисконтирования

Альтернативная модель анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ФЭЦ-Т (с Таксотером).

Был разработан альтернативный сценарий, в котором вероятность возникновения локальных/региональных метастазов равноценна в обеих группах 0,0475, а так же частота возникновения отдаленных метастазов- 0,165 (рассмотрены усредненные значения параметров).

В табл.20 содержатся результаты оценки по альтернативному сценарию.

Как видно из представленных в табл.20 данных, при условии равных вероятностей получили одинаковые итоги по выживаемости, а так как стоимость терапии ФЭЦ-Т ниже, то эта стратегия и признается доминирующей. Поскольку разница в затратах в год не является существенной, можно считать, что альтернативный сценарий не изменяет данных основного, в котором получены клиничко-экономические доказательства превосходства схемы с использованием Таксотера (ФЭЦ-Т) перед ФЭЦ при проведении адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ.

Альтернативная модель анализа решений для фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ схемой ТД.

Был разработан альтернативный сценарий, в котором эффективность химиотерапии терапии ТД и ДЦ

равноценна — среднеустановочное значение 0,53, а так же частота смерти по другим причинам — 0,0116 (рассмотрены усредненные значения параметров).

В табл.21 содержатся результаты оценки по альтернативному сценарию.

Как видно из представленных в табл.21 данных, альтернативный сценарий подтверждает клиничко-экономические преимущества схемы ТД перед ДЦ в качестве первой линии МРРМЖ/МРМЖ, полученные при анализе основного сценария. Таким образом, стратегия лечения ТД доминирует, т.е. она дешевле и эффективнее в сравнении с ДЦ.

АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Односторонний анализ чувствительности для модели анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ТДЦ.

В табл. 23 представлены результаты одностороннего анализа чувствительности таких показателей как частота развития фебрильной нейтропении и стоимости Таксотера.

Как видно из представленных в табл.23 данных, эффективность затрат наиболее чувствительна к риску возникновения фебрильной нейтропении. Изменение затрат, связанных с ценой на таксотер в диапазоне -25%/+25% от его реальной цены не оказывает существенного влияния на результаты модели.

Таблица 20

Альтернативный сценарий эффективности затрат, связанных с адъювантной терапией ФЭЦ в сравнении с ФЭЦ-Т у пациентов с операбельным РМЖ в течение 5 лет

Стратегия	Суммарные затраты (руб.)*	Разница в стоимости (руб.)*	Разница в стоимости вариантов в год (руб.)	Частота смерти	Сохраненные годы жизни (лет)*	ICER (за сохраненный год жизни)	ICER (1 случай предотвращения смерти)
ФЭЦ	733 037	11 206	1 326	0,2	3,45	—	—
ФЭЦ-Т	721 831			0,2	3,45	Доминирует (выгоднее)	Доминирует (выгоднее)

*- с учетом дисконтирования

Таблица 21

Альтернативный сценарий эффективности затрат, связанных с химиотерапией первой линии МРРМЖ/МРМЖ, в течение 5 лет наблюдения

Стратегия	Суммарные затраты (руб.)*	Разница в стоимости (руб.)*	Разница в стоимости в год (руб.)*	Частота смерти	Сохраненные годы жизни (лет)*	Разница в сохраненных годах жизни (лет)*	ICER (за сохраненный год жизни)	ICER (1 случай предотвращения смерти)
ДЦ	3 153 656	1 212 795	222 940	0,53	0,44	—	—	—
ТД	1 940 861			0,53	0,49	0,05	Доминирует (выгоднее)	Доминирует (выгоднее)

*- с учетом дисконтирования

Таблица 23

Односторонний анализ чувствительности фармакоэкономической целесообразности применения Таксотера при адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ. В схеме ТДЦ.

Параметр	Базовое значение, источник данных []	Отклонение в меньшую сторону*	Отклонение в большую сторону*	ICER для отклонения в меньшую сторону (руб./доп 1 год сохраненной жизни)	ICER для отклонения в большую сторону (руб./доп 1 год сохраненной жизни)	Величина отклонения ICER
Частота фебрильной нейтропении в группе ТДЦ	0,65 [9]	0,487	0,81	263 417	398 089	134 672
Частота фебрильной нейтропении в группе ФДЦ	0,49 [9]	0,367	0,6125	426 296	235 210	191 086
Стоимость Таксотера (руб.)	58 396 [20]	43 797	72 995	178 210	292 211	114 001

*Значения вычислялись как отклонения +/-25% от значений модели.

Односторонний анализ так же показал, что при отклонении параметров, показатель ICER (стоимость 1 дополнительного года жизни) находится в пределах допустимого значения и значительно ниже ЗВВП на душу населения.

Односторонний анализ чувствительности для модели анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ФЭЦ-Т.

В табл.24 представлены результаты одностороннего анализа чувствительности таких показателей как частота развития фебрильной нейтропении и стоимость Таксотера.

Как видно из представленных в табл.24 данных, односторонний анализ показал, что даже при отклонении параметров стратегия лечения ФЭЦ-Т стабильно доминирует стратегию ФЭЦ, что говорит о незначительном влиянии возможного изменения частоты фебрильной нейтропении и отсутствия вли-

яния стоимости препарата таксотер в диапазоне -25%/+25% от его реальной цены на результат.

Односторонний анализ чувствительности для модели анализа решений для фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ схемой ТД.

В табл. 25 представлены результаты одностороннего анализа чувствительности таких показателей как частота развития фебрильной нейтропении и стоимость Таксотера.

Как видно из представленных в табл. 25 данных, односторонний анализ показал, что при отклонении параметров стратегия лечения ТД устойчиво доминирует над стратегией ДЦ, что говорит об отсутствии влияния возможного изменения частоты фебрильной нейтропении и стоимости Таксотера на результат моделирования.

Односторонний анализ чувствительности для модели анализа решений для фармакоэкономической оценки

Таблица 24

Односторонний анализ чувствительности фармакоэкономической целесообразности применения Таксотера при адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ. В схеме ФЭЦ-Т.

Параметр	Базовое значение, источник данных []	Отклонение в меньшую сторону*	Отклонение в большую сторону*	ICER для отклонения в меньшую сторону (руб./доп 1 год сохраненной жизни)	ICER для отклонения в большую сторону (руб./доп 1 год сохраненной жизни)	Величина отклонения ICER
Частота фебрильной нейтропении в группе ФЭЦ	0,084 [10]	0,063	0,81	Доминирует ФЭЦ-Т	Доминирует ФЭЦ-Т	—
Частота фебрильной нейтропении в группе ФЭЦ-Т	0,112 [10]	0,367	0,6125	Доминирует ФЭЦ-Т	Доминирует ФЭЦ-Т	--
Стоимость Таксотера (руб.)	58 396 [20]	43 797	72 995	Доминирует ФЭЦ-Т	Доминирует ФЭЦ-Т	--

*Значения вычислялись как отклонения +/-25% от значений модели.

Таблица 25

Односторонний анализ чувствительности фармакоэкономической целесообразности применения Таксотера в качестве средства первой линии при МРРМЖ/МРМЖ. в схеме ТД.

Параметр	Базовое значение, источник данных []	Отклонение в меньшую сторону*	Отклонение в большую сторону*	ICER для отклонения в меньшую сторону (руб./доп 1 год сохраненной жизни)	ICER для отклонения в больш. сторону (руб./доп 1 год сохраненной жизни)
Частота фебрильной нейтропении в группе ТД	0,33 [10]	0,25	0,41	Доминирует ТД	Доминирует ТД
Частота фебрильной нейтропении в группе ДЦ	0,1 [11]	0,075	0,125	Доминирует ТД	Доминирует ТД
Стоимость Таксотера (руб.)	58 396 [20]	43 797	72 995	Доминирует ТД	Доминирует ТД

*Значения вычислялись как отклонения +/-25% от значений модели.

Таблица 26

Односторонний анализ чувствительности фармакоэкономической целесообразности применения Таксотера в качестве средства первой линии МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2 комбинацией ТТз.

Параметр	Базовое значение, источник данных []	Отклонение в меньшую сторону*	Отклонение в большую сторону*	ICER для отклонения в меньшую сторону (руб./доп 1 год сохраненной жизни)	ICER для отклонения в большую сторону (руб./доп 1 год сохраненной жизни)	Величина отклонения ICER
Частота фебрильной нейтропении в группе ПТз	0,01 [13]	0,0075	0,0125	6 040 187	6 261 108	220 921
Частота фебрильной нейтропении в группе ТТз	0,23 [12]	0,1725	0,2875	5 448 884	6 852 130	1 403 246
Стоимость Таксотера (руб.)	77 712 [20]	58 284	72 995	1 588 089	10 712 925	9 124 836

*Значения вычислялись как отклонения +/-25% от значений модели.

химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2 комбинацией ТТз.

В табл. 26 представлены результаты одностороннего анализа чувствительности таких показателей как частота развития фебрильной нейтропении и стоимость Таксотера.

Как видно из представленных в табл.26 данных, односторонний анализ показал, что при отклонении параметров показатель ICER не достигает приемлемого значения. Наибольшее влияние на показатель оказывает изменение стоимости лекарства.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

В настоящем исследовании впервые в российских экономических условиях при помощи методов математического моделирования было произведено клинико-экономическое исследование целесообразности применения доцетаксела тригидрата (Таксотер®) в схемах адъювантной химиотерапии и химиотерапии первой линии РМЖ.

Была рассчитана суммарная стоимость, включающая стоимость лечения РМЖ, с учетом таких показателей, как эффективность лечения РМЖ, выраженная в безрецидивной выживаемости и общей выживаемости в каждой группе лечения.

После проведенного анализа литературы, были предложены четыре группы пациентов, а в дальнейшем и четыре модели исследования [9-13]. Первая модель — анализ решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ТДЦ. Вторая модель — анализ решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ФЭЦ-Т. Третья модель — анализ решений для фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ схемой ТД. Четвертая модель — анализ решений для фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2 комбинацией ТТз.

В первой модели, после первичного хирургического лечения, пациентки получали схему ТДЦ или

ФДЦ. Во второй модели, после первичного хирургического лечения, пациентки получали схему ФЭЦ или ФЭЦ-Т. В третьей модели, пациентки получали схему ТД или ДЦ. В четвертой модели, пациентки получали схему ПТз или ТТз.

Вероятность клинических исходов в каждой из исследуемых групп была смоделирована в деревьях решений, построенных согласно рекомендациям международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [14]. Выживаемость свыше периода наблюдения в клинических исследованиях смоделирована путем продления дерева решений с использованием модели Маркова на период 10 лет.

Для выявления наиболее значимых показателей, был проведен альтернативный сценарий, в котором эффективность лечения была равноценной во всех группах. Чтобы оценить степень неточности результатов, были проведены многократные односторонние исследования чувствительности, чтобы проверить устойчивость полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как эффективность лечения, смертность, частота рецидивов, токсичность химиотерапии, финансовые затраты. Настоящие выводы основаны на «определенных предположениях» (conservative assumptions) и на результатах анализа чувствительности.

В результате анализа основного сценария фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ТДЦ было показано, что преимущества лечения ТДЦ по сравнению с ФДЦ были следующими — число предотвращенных случаев смерти было больше на 0,06 и показатель сохраненных лет жизни больше на 0,74. Марковское моделирование адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ТДЦ показало, что по истечении периода моделирования общее количество сохраненных лет жизни составило 335,6 лет, а при применении схемы ФДЦ только 262,58 лет. Средняя стоимость одного года жизни при 5-летнем наблюдении и с учетом сохраненных лет жизни для ТДЦ меньше на 12,7%, чем для ФДЦ.

При анализе основного сценария фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ФЭЦ-Т было показано, что преимущества лечения ФЭЦ-Т по сравнению с ФЭЦ были следующими — число предотвращенных случаев смерти за 5 лет наблюдения было больше на 0,04, а показатель сохраненных лет жизни больше на 0,24. Инкрементальный коэффициент эффективности затрат в связи с лечением ФЭЦ-Т в сравнении с лечением ФЭЦ не вычислялся, так как стратегия применения ФЭЦ-Т явно доминировала (была выгоднее). Марковское моделирование на период 10 лет адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ФЭЦ-Т показало, что по истечении периода

моделирования общее количество сохраненных лет жизни составило 324,8 лет, а при применении схемы ФЭЦ только 301,66 лет.

При анализе основного сценария фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ схемой ТД было показано, что преимущества лечения ТД по сравнению с ДЦ были следующими — число предотвращенных случаев смерти было больше на 0,05 и показатель сохраненных лет жизни больше на 0,06. Инкрементальный коэффициент эффективности затрат в связи с лечением ТД в сравнении с лечением ДЦ не вычислялся, так как стратегия применения ТД дешевле и эффективнее, то есть доминировала. Лечение ТД по эффективности практически сопоставимо с ДЦ, однако намного выгоднее с фармакоэкономической точки зрения, поскольку стоимость достижения результата в схеме с использованием Таксотера на 37,5% меньше. Это означает, что если средства, предназначенные на лечение 100 больных схемой ДЦ при МРРМЖ/МРМЖ, направить на схему ТД, то станет возможным лечить 137 больных. Марковское моделирование на период 10 лет химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ схемой ТД показало, что по истечении периода моделирования общее количество сохраненных лет жизни составило 21,21 год, при применении схемы ДЦ — 16,7 лет.

При анализе основного сценария фармакоэкономической оценки химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2 комбинацией ТТз было показано, что преимущества лечения ТТз по сравнению с ПТз были следующими — число предотвращенных случаев смерти было больше на 0,02 и показатель сохраненных лет жизни больше на 0,03. Марковское моделирование на период 10 лет химиотерапии первой линии МРРМЖ/МРМЖ схемой ТТз показало, что по истечении периода моделирования общее количество сохраненных лет жизни составило 36,8 лет, а при применении схемы ПТз — 34,66 лет. На 1 схему ПТз для сохранения одной жизни приходится 0,92 схемы ТТз для достижения этой же цели. Затраты с учетом равной эффективности для ТТз несколько меньше, чем для ПТз. Хотя различия в стоимости и не столь существенные, они в совокупности с большим количеством сохраненных лет жизни при применении схемы ТТз свидетельствуют о клинико-экономических преимуществах перед ПТз при МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрессией HER2.

Альтернативные сценарии, проверенные для подтверждения правильности выводов, полученных в основных моделях, полностью подтвердили правомочность заключений об экономической целесообразности применения Таксотера в схемах терапии РМЖ. При этом стоимость препарата быть увеличена до 25%, что не повлияет на экономичность Таксотера, за исключением МРРМЖ/МРМЖ с высокой экспрес-

сией HER2, где увеличение цены критично для признания экономической оправданности Таксотера.

Односторонний анализ чувствительности для модели анализа решений для фармакоэкономической оценки адъювантной химиотерапии операбельного РМЖ схемой ФЭЦ-Т показал, что даже при отклонении параметров стратегия лечения ТЭЦ стабильно доминирует стратегию ФЭЦ, что говорит о незначительном влиянии возможного изменения частоты фебрильной нейтропении и стоимости исследуемого лекарства на результат моделирования.

ВЫВОДЫ

1. Таксотер является клинически и экономически оправданным компонентом комбинированного адъювантного лечения рака молочной железы в следующих случаях:
 - операбельный рак молочной железы (схемы Таксотер — доксорубицин — циклофосфамид и 5-фторурацил — циклофосфамид — эпирубицин — Таксотер);
 - местно-распространенный рак молочной железы / метастатический рак молочной железы, схема Таксотер — доксорубицин;
 - первая линия лечения местно-распространенного рака молочной железы / метастатического рака молочной железы с высокой экспрессией HER2, схема Таксотер — трастузумаб.
2. Схема с использованием Таксотера (Таксотер — доксорубицин — циклофосфамид) обладает клинико-экономическими преимуществами перед схемой 5-фторурацил — доксорубицин — циклофосфамид по числу предотвращаемых смертельных исходов и стоимости одного года сохраненной жизни при операбельном раке молочной железы.
3. Клинические преимущества лечения комбинацией 5-фторурацил + эпирубицин + циклофосфан — Таксотер по сравнению с 5-фторурацил + эпирубицин + циклофосфан определяют и экономические преимущества.

Стратегия применения ФЭЦ-Т эффективнее и дешевле чем ФЭЦ.

4. Преимущества лечения Таксотер — доксорубицин по сравнению с доксорубицин — циклофосфамид были следующими — число предотвращенных случаев смерти было больше на 0,05 и показатель сохраненных лет жизни больше на 0,06. Стратегия применения ТД дешевле и эффективнее, чем ДЦ.
5. Преимущества лечения Таксотер — трастузумаб по сравнению с паклитаксел — трастузумаб складываются за счет большего числа предотвращенных случаев смерти и показателя сохраненных лет жизни. При этом прогнозные затраты на спасение одной жизни при местно-распространенном / метастатическом раке молочной железы с высокой экспрессией HER2 при использовании в качестве первой линии Таксотер — трастузумаб несколько меньше, что в совокупности с клиническими результатами создает клинико-экономические преимущества этой комбинации.
6. На основании анализа чувствительности, установлено, что использование Таксотера в схемах адъювантной химиотерапии и химиотерапии первой линии рака молочной железы является фармакоэкономически целесообразным.
7. С учетом клинико-экономической экспертизы Таксотер рекомендуется для включения в программы государственного возмещения для оказания помощи больным женщинам при раке молочной железы.

ЗАЯВЛЕНИЕ ОТ АВТОРОВ:

Все экономические расчеты сделаны на основании достоверных исследований, где в качестве доцетаксела тригидрата использовался препарат Таксотер. Следовательно, клинико-экономические результаты и прогнозы не распространяются на другие (генерические) формы доцетаксела.

Литература

1. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / М.А. Авксентьев, В.Б. Герасимов, М.В.Сура / Под ред. П.А. Воробьева. - М.: Ньюдиамед, 2004.-404 с.
2. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / Ю.Б. Белоусов [и др.]. — М. : Общество клинических исследователей, 2000.- 579 с.
3. Язудина Р.И., Куликов А.Ю. Сборник материалов Всероссийской конференции «Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий — ФармМедОбращение-2008», г. Москва, 2008.
4. *Suhrcke M., McKee M., Rocco L.* Европейская Обсерватория по системам и политике здравоохранения Инвестиции в здоровье: ключевое условие успешного экономического развития Восточной Европы и Центральной Азии. Всемирная организация здравоохранения от имени Европейской обсерватории по системам и политике здравоохранения. 2008. — 274 с.
5. Бюллетень для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фарминдекс». — 2009. (www.pharmindex.ru).
6. *Lajolo P., de Camargo B., Giglio A.* Omission of day 2 of antiemetic medications is a cost saving strategy for improving chemotherapy-induced nausea and vomiting control. *Am J Clin Oncol* 2009;32:23-26.
7. *Семиглазов В.В., Топузов Э.Э.* Рак молочной железы (под редакцией чл.-корр. РАМН, проф. Семиглазова В.Ф.) // «МЕДпресс-информ». — 2009:172 С.
8. Стандарты оказания медицинской помощи больным со злокачественным новообразованием молочной железы. Приказ МЗ и СР РФ №744 от 1 декабря 2005 г.
9. *Martin M., Plenkowski T., Macken J. et al.* Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* — 2005;352:2302-13.
10. *Roche H., Fumoleau P., Spielmann M. et al.* Sequential adjuvant epirubicin-based and docetaxel chemotherapy for node-positive breast cancer patients: the FNCLCC PACS 01 Trial. *J Clin Oncol.* 2006;24(36):5664-71.
11. *Nabholtz J-M., Falkson C., Campos D. et al.* Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J clin oncol.* — 2003;21(6):968-975.
12. *Marty M., Cognetti F., Maraninchi D et al.* Randomized phase II trial of the efficacy and safety of rastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. — 2005;23(19):4265-74.
13. *Robert N., Leyland-Jones B., Asmar L. et al.* Randomized III Study of Trastuzumab, paclitaxel, and carboplatin compared with trastuzumab and paclitaxel in women with HER-2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* — 2006;24(18):2786-2792.
14. *Weinstein M., O'Brien B., Hornberger J., et al.* Principles of good practice of decision analytic modeling in health care evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies. *Value Health* 2003; 6:9-17.
15. *Blum J.L., Jones S.E., Buzdar A.U., et al.* Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer/ *J Clin Oncol.* — 1999;17:485-493.
16. *Au H-J., Golmohammadi K., Younis T. et al.* Cost-effectiveness analysis of adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide (TAC) for node-positive breast cancer : modeling the downstream effects. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;114(3):579-87.
17. *Vu T., Ellard S., Speers C.H. et al.* Survival outcome and cost-effectiveness with docetaxel and paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: a population-based evaluation. *Ann oncol.* — 2008;19(3):461-4.
18. *Baur M., Oosterom AT., Dieras V. et al.* A phase II trial of docetaxel (Taxotere) as second-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* — 2008;134(2):125-35.
19. *Schmid P., Heilmann V., Schulz C.O , et al.* Gemcitabine as prolonged infusion and vinorelbine in anthracycline and/or taxane pretreated metastatic breast cancer: a phase II study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2005;131(9):568-74
20. <http://www.goszakaz.ru>