

Анализ «затраты–эффективность» и «влияние на бюджет» лекарственного препарата винфлунина в лечении больных уротелиальным переходно-клеточным раком с резистентностью к режимам на основе платины

А.Ю. Куликов, Ю.В. Рыбченко

Кафедра организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
Минздрава России; Россия, 127018, Москва, ул. Складочная, 1, стр. 17

Контакты: Юлия Витальевна Рыбченко ivr91@mail.ru

В настоящее время винфлунин — единственный препарат 2-й линии химиотерапии, показавший преимущество перед наилучшей поддерживающей терапией в рандомизированном исследовании III фазы, в лечении больных уротелиальным переходо-клеточным раком. В связи с появлением данного препарата стало актуальным проведение фармакоэкономического анализа терапии больных винфлунином в комплексе с наилучшей поддерживающей терапией в сравнении с применением только наилучшей поддерживающей терапии. Анализ «влияние на бюджет» показал, что использование нового препарата требует дополнительных затрат. По итогам анализа «затраты–эффективность» был определен показатель ICER, отражающий стоимость дополнительного года жизни и определивший терапию с использованием винфлунина как «затратно–эффективную».

Ключевые слова: винфлунин, уротелиальный переходо-клеточный рак, химиотерапия, наилучшая поддерживающая терапия, фармакоэкономический анализ, анализ эффективности, сохраненные годы жизни, анализ затрат, анализ «затраты–эффективность», анализ «влияние на бюджет», резистентность к режимам платины

DOI: 10.17650/1726-9776-2015-11-2-40-45

Cost-effectiveness and budget impact analysis of vinflunine used in the treatment of patients with urothelial transitional cell carcinoma resistant to platinum-based regimens

A. Yu. Kulikov, Yu. V. Rybchenko

Department for Organization of Drug Provision and Pharmacoeconomics, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; 1, Skladochnaya St, Build. 17, Moscow 127018, Russia

As of now, vinflunine is the only second-line chemotherapy drug showing an advantage over the best maintenance therapy in a Phase III randomized study treating patients with urothelial transitional cell carcinoma. Due to the advent of this drug, it was relevant to make a pharmacoeconomic analysis comparing therapy with vinflunine in combination with the best maintenance therapy and the latter only. A budget impact analysis showed that the use of the new drug required additional expenditures. The ICER reflecting the cost of one additional year of life and estimating vinflunine therapy as cost-effective was determined by the results of a cost-effectiveness analysis.

Key words: vinflunine, urothelial transitional cell carcinoma, chemotherapy, best maintenance therapy, pharmacoeconomic analysis, efficiency analysis, years of life saved, cost analysis, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis, resistance to platinum regimens

Введение

Рак мочевого пузыря является актуальной проблемой современной медицины. На его долю приходится 4,5 % всех случаев онкологических заболеваний. Из них у 20,8–32,6 % пациентов развиваются отдаленные метастазы, из которых у 10–15 % пациентов на момент постановки диагноза они уже обнаруживаются. Таким больным показано в качестве первой линии химиотерапии (ХТ) лечение препаратами платины. У некоторых пациентов лечение данными препара-

тами недостаточно эффективно в связи с развитием резистентности или имеется противопоказание к их применению. Винфлунин — единственный препарат 2-й линии ХТ на сегодняшний день, показавший по результатам клинического исследования свое преимущество в сравнении с наилучшей поддерживающей терапией (НПТ) при лечении больных с уротелиальным переходо-клеточным раком (УПКР) [1–3]. В связи с этим актуально проведение фармакоэкономической оценки применения винфлунина в сравнении с НПТ.

Цель исследования — определить с точки зрения фармакоэкономического анализа преимущественную схему лечения (винфлуниин + НПТ или только НПТ), используемую для лечения больных с УПКР, резистентных к режимам на основе платины.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

- сбор и анализ клинических данных о сравниваемых терапиях;
- выбор критериев эффективности сравниваемых схем лечения, наиболее удовлетворяющих цели исследования;
- анализ структуры затрат;
- расчет общих затрат при использовании сравниваемых схем лечения;
- проведение анализа «затраты—эффективность», «влияние на бюджет» для сравниваемых терапий на основании полученных результатов анализа эффективности и затрат.

Материалы и методы

Информационный поиск проводился в базах данных ЦНМБ, Medline, PubMed и в сети Интернет по ключевым словам: «фармакоэкономика», «уротелиальный переходно-клеточный рак», «поддерживающая терапия», «винфлуниин», «эффективность», «затраты—эффективность», «добавленные годы жизни», «LYG (life years gained — сохраненные годы жизни)». Для проведения исследования использовали следующие фармакоэкономические методы: анализ эффективности, анализ затрат, анализ «затраты—эффективность», анализ «влияние на бюджет».

Перечень медицинских услуг и лекарственных препаратов, частота их назначения и количество были взяты из стандарта оказания медицинской помощи

больным со злокачественными новообразованиями мочевого пузыря III–IV стадии. Цены на медицинские услуги учтены согласно тарифам Федерального фонда обязательного медицинского страхования на 2015 г. Цены на лекарственные средства получены из государственного реестра предельных отпускных цен на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты (ЖНВЛП) по состоянию на 1 марта 2015 г. Для лекарственных препаратов, не включенных в список ЖНВЛП, использовали средневзвешенные розничные отпускные цены для региона Москва в рублях (с НДС) по состоянию на 1 марта 2015 г. [4–6].

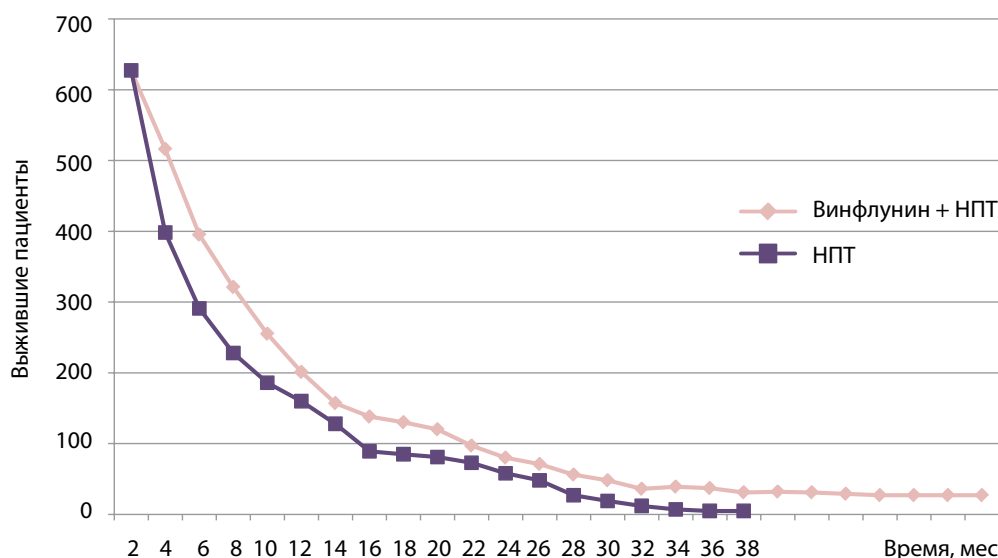
Результаты

На первом этапе фармакоэкономического исследования был проведен анализ эффективности, в ходе которого использовали данные клинического исследования III фазы с участием 370 больных УПКР. В указанном исследовании одним из основных критериев эффективности сравниваемых схем терапии был представлен показатель LYG, определявшийся в качестве конечной точки эффективности и являвшийся наиболее удовлетворяющим критерием эффективности с точки зрения фармакоэкономики [18].

Для определения значения LYG было рассчитано число выживших пациентов через каждые 2 мес в течение 52 мес с учетом популяции больных по России (см. рисунок).

Основываясь на полученных данных, рассчитали среднее число выживших пациентов за год. Результаты показали, что для группы пациентов, принимавших винфлуниин в комплексе с НПТ, LYG составил 0,54, а для пациентов, получавших только НПТ, — 0,24 [7, 8].

На следующем этапе исследования был проведен анализ прямых медицинских затрат, включающих сле-



Число выживших пациентов в течение 52 мес

дующие статьи расходов: ХТ, НПТ, сопутствующая терапия [9].

Для лечения больных УПКР в качестве 2-й линии ХТ при неэффективности препаратов платины согласно рекомендациям использовали монотерапию гемцитабином или винфлунином, единственным препаратом, показавшим свое преимущество перед НПТ в клиническом исследовании III фазы, увеличивавшим медиану беспрогрессивной и общей выживаемости [1, 10, 11]. В связи с этим в первой группе пациенты применяли винфлунин в 100 % случаев в комбинации с НПТ, а во 2-й группе — в 50 % случаев использовали гемцитабин в составе НПТ и в 50 % НПТ без включения гемцитабина.

Было учтено, что 1 пациенту требуется проведение в среднем 3 циклов винфлунина, доза вводимого препарата зависит от площади поверхности тела (ППТ) (в среднем 1,82 м²), состояния здоровья пациента и его возраста (табл. 1) [8, 12].

Таблица 1. Распределение разовой дозы

Показатель	Характеристика		
Возраст, лет	до 75	75–80	от 80
Состояние здоровья	В норме	Почечная недостаточность	Печеночная недостаточность класса А
Разовая доза, мг/м ²	320	280	250
Полная разовая доза, мг	582,4	509,6	455

Для расчета затрат на винфлунин распределение доз было взято из реальной клинической практики. Результаты показали, что в 31,37 % случаев применяли дозу 320 мг/м², в 56,87 % — 280 мг/м² и в 11,76 % — 250 мг/м² [13].

Используя данное распределение, произвели расчет средних затрат на 1 цикл лечения винфлунином, которые составили 132 988 руб., а на курс лечения — 398 963 руб. на 1 пациента.

Гемцитабин, согласно рекомендациям, применяется в течение 21 дня в суточной дозе 1200 мг/м², что соответствует 2 184 мг при средней ППТ и составляет комбинацию 1 флакона по 200 мг и двух — по 1000 мг, средняя стоимость которых 901 и 4 550 руб. (1 флакон) соответственно [1, 10, 11]. Исходя из этого, была рассчитана стоимость суточной дозы гемцитабина — 10 002 руб. и курсовой дозы — 210 042 руб. С учетом принятого условия о применении гемцитабина во 2-й группе в 50 % случаев стоимость курсовой дозы при пересчете составила 105 021 руб.

Далее производился расчет затрат на НПТ, которая также включала купирование побочных эффектов (ПЭ), возникающих у больных УПКР с различной частотой в 2 группах. Сведения о частоте возникновения

ПЭ были взяты из данных клинического исследования и реальной клинической практики. Расчет показал, что стоимость НПТ при использовании винфлунина составила 73 038 руб., а в сравниваемой группе — 12 528 руб. Также было учтено, что в группе сравнения применялась лучевая терапия, затраты на которую составили 21 508 руб. [8, 13, 14].

Таким образом, общие затраты на НПТ на 1 пациента, использовавшего винфлунин, составили 73 038 руб., а в группе сравнения — 34 035 руб.

На следующем этапе анализа были рассчитаны затраты на медицинские услуги, перечень которых, частота назначения и количество были взяты из стандарта оказания медицинской помощи больным при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря III–IV стадии, а цены — из тарифов Федерального фонда обязательного медицинского страхования, по следующей формуле [4, 15]:

$$Cost(S) = Price(S) \times Q(S) \times F(S),$$

где $Cost(S)$ — затраты на медицинскую услугу, руб.;
 $Price(S)$ — стоимость медицинской услуги, руб.;
 $Q(S)$ — среднее количество предоставляемой медицинской услуги;

$F(S)$ — частота предоставления медицинской услуги.

В результате расчета было установлено, что средние затраты на медицинские услуги равны 5 402 руб. как для группы принимавших винфлунин, так и для группы сравнения, это объясняется тем, что любой пациент с УПКР получает перечень услуг, указанный в стандарте оказания медицинской помощи.

Далее был произведен расчет затрат на лекарственные препараты, применяемые у больных УПКР, по формуле:

$$Cost(P) = Price(P) \times Q(P) \times F(P),$$

где $Cost(P)$ — затраты на лекарственный препарат, руб.;

$Price(P)$ — стоимость 1 мг (мл, ЕД) лекарственного препарата, руб.;

$Q(P)$ — курсовая доза лекарственного препарата;

$F(P)$ — частота назначения лекарственного препарата.

Как отмечалось выше, перечень используемых препаратов, их курсовая доза, частота назначения были взяты из стандарта оказания медицинской помощи больным при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря III–IV стадии. Затраты на лекарственные препараты рассчитывались, исходя из цен, взятых из государственного реестра предельных отпускных цен на ЖНВЛП по состоянию на 1 марта 2015 г. [6]. Для лекарственных препаратов, не включенных в список ЖНВЛП, использовались средневзвешенные розничные отпускные цены для г. Москвы в рублях

(с НДС), по состоянию на 1 марта 2015 г. [5]. Затраты на лекарственные препараты на 1 пациента на курс лечения УПКР составили 10 790 руб. для каждой группы пациентов. Равные значения затрат объясняются применением определенного перечня лекарственных препаратов, указанных в стандарте оказания медицинской помощи больным УПКР.

Таким образом, общие затраты, полученные суммированием всех рассчитанных затрат, составили порядка 488 192 руб. для группы пациентов, получавших винфлуинин, и 155 248 руб. — для группы сравнения (табл. 2).

Для сравнительной оценки результатов анализа затрат двух сравниваемых режимов терапии с различной эффективностью вычисляли коэффициент «затраты–эффективность», результаты которого представляли собой соотношение затраты/эффективность, измеряемые в одинаковых единицах. Расчет производили по формуле:

$$CER = Cost/Ef,$$

где CER — соотношение «затраты/эффективность» (необходимые затраты на единицу эффективности);

$Cost$ — общие затраты, руб.;

Ef — эффективность лечения.

Используя полученные ранее данные, по вышеуказанной формуле были рассчитаны коэффициенты «затраты — эффективность» для сравниваемых режимов терапии. В результате установлено, что стоимость сохраненного 1 года жизни пациентов, принимавших винфлуинин в комплексе с НПТ, составила порядка 910 793 руб., а для пациентов, использовавших только НПТ, — 654 309 руб. Следовательно, показатель CER для терапии с применением винфлуинина выше, чем для сравниваемой терапии. При этом лечение с использованием винфлуинина эффективнее, поэтому был проведен инкрементальный анализ, который определяет дополнительные затраты на достижение одной дополнительной единицы эффективности при применении препарата с лучшей эффективностью [16, 17].

С этой целью производили расчет коэффициента прироста эффективности затрат по формуле:

$$ICER = (Cost_1 - Cost_2) / (Ef1 - Ef2),$$

где $ICER$ — инкрементальный коэффициент «затраты–эффективность»;

$Cost_1$ — общая стоимость 1-го метода лечения, руб.;

$Cost_2$ — общая стоимость 2-го метода лечения, руб.

$Ef1$ и $Ef2$ — эффективность лечения в количественном выражении при использовании 1-го и 2-го методов соответственно.

Таким образом, по итогам расчетов было установлено, что стоимость добавленного года жизни для пациентов, принимавших винфлуинин в комбинации с НПТ, составляет 1 114 504 руб. Для интерпретации результатов был определен порог готовности платить (ППП), который составляет 3 валовых внутренних продукта, что в денежных единицах соответствует 1 481 749 руб. Отсюда следует, что $ICER$ не превышает ППП и с точки зрения инкрементального анализа терапия с использованием винфлуинина является затратно-эффективной.

На заключительном этапе фармакоэкономического исследования был проведен анализ «влияние на бюджет», который позволяет определить финансовые последствия для бюджета здравоохранения при замене стандартной терапии на терапию с использованием инновационного лекарственного препарата. При анализе учитываются все виды расходов в течение определенного срока для установления приемлемости/неприемлемости внедрения новой технологии с помощью формулы:

$$BIA = Cost_1 - Cost_2,$$

где BIA — результат анализа «влияние на бюджет», руб.;

$Cost_1$ — суммарный экономический эффект от применения терапии «винфлуинин + НПТ», руб.;

$Cost_2$ — суммарный экономический эффект от применения терапии с использованием только НПТ, руб.

Для расчета анализа «влияние на бюджет» с учетом клинических рекомендаций и экспертного мнения было установлено ориентировочное число больных с функциональным статусом по ECOG 0, 1, которым показана терапия винфлуинином, равное 725 [1, 19].

Таблица 2. Общие затраты на курс лечения 1 пациента

Лечение	Затраты на ХТ, руб.	Затраты на НПТ, руб.	Затраты на сопутствующую терапию, руб.	Общие затраты, руб.
Винфлуинин + НПТ	398 963	73 038	16 192	488 192
НПТ	105 021	34 035	16 192	155 248

Таблица 3. Общие затраты на курс лечения популяции больных УПКР по России

Лечение	Затраты на ХТ, руб.	Затраты на НПТ, руб.	Затраты на сопутствующую терапию, руб.	Общие затраты, руб.
Винфлуниин + НПТ	289 248 014	52 952 283	11 739 101	353 939 398
НПТ	76 140 221	24 675 686	11 739 101	112 555 007

В табл. 3 отражены общие затраты на лечение популяции больных УПКР с применением сравниваемых режимов терапии.

Таким образом, по результатам анализа «влияние на бюджет» для лечения УПКР с использованием винфлунина потребуются дополнительные затраты в размере 332 944 руб. на 1 пациента и 241 384 391 руб. на популяцию больных по России.

Заключение

По итогам проведенного фармакоэкономического анализа терапии больных УПКР, резистентных к препаратам платины, с использованием винфлунина в комбинации с НПТ в сравнении с применением только НПТ было установлено:

1. По результатам анализа эффективности терапия с использованием винфлунина в комбинации с НПТ у больных УПКР, резистентных к режимам на основе

платины, продлевает жизнь, что отражает показатель LYG, равный 0,54 и 0,24 для схемы терапии винфлунина + НПТ и только НПТ соответственно.

2. В результате анализа «затраты-эффективность» при сравнении полученного показателя ICER для схемы терапии винфлунина + НПТ, равного 1 114 504 руб., с ПГП для Российской Федерации было установлено, что уровень стоимости дополнительного года жизни ниже ПГП. Таким образом, терапия с использованием винфлунина в комбинации с НПТ является «затратно-эффективной» для лечения больных УПКР, резистентных к препаратам платины.

3. Результат анализа «влияние на бюджет» показал, что использование винфлунина в комплексе с НПТ требует дополнительных финансовых затрат в размере 332 944 руб. для одного пациента или 241 384 391 руб. для всех пациентов в Российской Федерации за курс лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком мочевого пузыря. Волкова М. И., Матвеев В. Б., Медведев С. В. и др. Общероссийский союз общественных объединений ассоциации онкологов России. М., 2014. [Clinical practice guidelines for diagnostics and management of patients with bladder cancer. Volkova M. I., Matveev V. B., Medvedev S. V. et al. Russian national union of non-governmental organizations of Russian association of Oncologists. Moscow, 2014. (In Russ.)].
2. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013;63(1):11–30.
3. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). М., 2010. С. 196–200. [Minimum clinical practice guidelines of European society of medical oncology (ESMO). Moscow, 2010. Pp. 196–200. (In Russ.)].
4. Тарифы Федерального фонда обязательного медицинского страхования 2015 г. [Rates of Federal fund for compulsory health insurance for 2014. (In Russ.)].
5. Электронный ресурс: aptechka.ru. Web-site: aptechka.ru.
6. Электронный ресурс: www.grls.rosminzdrav.ru. Web-site: www.grls.rosminzdrav.ru.
7. Ягудина Р. И., Бабий В. В. Методологические основы анализа эффективности медицинских технологий при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика: теория и практика 2015;3(1):7–11. [Yagudina R. I., Babiy V. V. Methodological basis of analysis of medical technologies efficacy during-pharmacoeconomic studies. Farmako-ekonomika: teoriya i praktika = Pharmacoeconomics: theory and practice 2015;3(1):7–11. (In Russ.)].
8. Bellmunt J., Fougeray R., Rosenberg J. E. et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. Ann Oncol 2013;24 (6): 1466–72.
9. Куликов А. Ю., Литвиненко М. М. Методологические основы моделирования при проведении фармакоэкономических исследований: разные уровни сложности и разная ценность полученных результатов. Фармакоэкономика: теория и практика 2014;2(2):9–15. [Kulikov A. Yu., Litvinenko M. M. Methodological basis of simulation during pharmacoeconomic studies: different levels of complexity and different value of obtained results. Farmako-ekonomika: teoriya i praktika = Pharmacoeconomics: theory and practice 2014;2(2):9–15. (In Russ.)].
10. Практические рекомендации RUSSCO, 2014. С. 278–28. [Practical guidelines of RUSSCO, 2014. Pp. 278–28. (In Russ.)].
11. Stenzl A., Cowan N. C., De Santis M. et al. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. Eur Urol 2011;59(6):1009–18.
12. Bellmunt J., Theodore C., Demkov T. et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell

carcinoma of the urothelial tract. Clin Oncol 2009;27:4454–61.

13. Castellano D., Puente J., de Velasco G. et al. Safety and effectiveness of vinflunine in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of one platinum-based systemic therapy in clinical practice. BMC Cancer 2014;14:779. <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/14/779>.

14. Приказ Минздрава России от 07.11.2012 № 660н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря II–III стадии (лучевая терапия)» (Зарегистрировано в Минюсте России 23.01.2013 № 26677). Decree of the Ministry of Health of Russia dated 07.11.2012 № 660н» On approval of standard for specialized medical care at stage II–III bladder malignant neoplasms (radiation therapy)» (Registered in the Ministry of Justice of Russia on 23.01.2013 № 26677).

15. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1092н «Об утверждении

стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях мочевого пузыря III–IV стадии (инвазивный и метастатический уротелиальный рак, химиотерапевтическое лечение)» (Зарегистрировано в Минюсте России 20.03.2013 № 27793). Decree of the Ministry of Health of Russia dated 20.12.2012 № 1092н» On approval of standard for specialized medical care at stage III–IV bladder malignant neoplasms (invasive and metastatic urothelial cancer, chemotherapy management)» (Registered in the Ministry of Justice of Russia on 20.03.2013 № 27793).

16. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Арина Е.Е. Фармакоэкономика в онкологии. М.: Практика, 2011. 424 с. [Yagudina R.I., Kulikov A.Y., Arinina E.E. Pharmacoeconomics in oncology. Moscow: Praktika, 2011. 424 p. (In Russ.)].

17. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Сороковиков И.В. Методологические основы анализа «затраты–эффектив-

ность». Фармакоэкономика: теория и практика 2014;2(2):23–6. [Yagudina R.I., Serpik V.G., Sorokovikov I.V. Methodological basis of cost-effectiveness analysis. Farmakoeconomika: teoriya i praktika = Pharmacoeconomics: theory and practice 2014;2(2):23–6. (In Russ.)].

18. Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Арина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: Медицина, 2011. 128 с. [Khabriev R.U., Kulikov A.Y., Arinina E.E. Methodological basis of pharmacoeconomic analysis. Moscow: Meditsina, 2011. 128 p. (In Russ.)].

19. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. 235 с. [Status of cancer care for people of Russia in 2013. Edited by A. D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. Moscow: FSBE «P.A. Hertzen Moscow Cancer Research Institute» of the Ministry of Health of Russia, 2014. 235 p. (In Russ.)].