

Клинико-экономическая оценка применения пазопаниба в терапии распространенного рака почки

С.К. Зырянов¹, М.Ю. Фролов^{2,3}, И.Н. Дьяков⁴

¹Кафедра клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Российский национальный медицинский исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;

Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

²ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Россия, 400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1;

³ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр»;

Россия, 400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1;

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова»;

Россия, 105064, Москва, Малый Казенный переулок, 5а

Контакты: Сергей Кенсаринович Зырянов serguei_kensarin@hotmail.ru

Цель исследования — проведение сравнительного фармакоэкономического анализа применения ингибиторов тирозинкиназ для таргетной терапии распространенного почечно-клеточного рака (ПКР).

Материалы и методы. Данные по эффективности и безопасности терапии ингибиторами тирозинкиназ были получены при анализе результатов клинических исследований, отобранных в результате информационного поиска. При проведении фармакоэкономического анализа использовали следующие методы: анализ затрат, анализ влияния на бюджет, анализ минимизации затрат, анализ чувствительности.

Результаты. Проведенное исследование продемонстрировало, что применение препарата пазопаниб у пациентов с распространенным ПКР целесообразно с экономической точки зрения, не менее эффективно по сравнению с лекарственным препаратом сунитиниб. Выявлено, что затраты на годовой курс лечения пазопанибом в России не превышают порог готовности платить. На основе анализа объема закупок ингибиторов тирозинкиназ для лечения ПКР в 2014 г. было продемонстрировано, что применение препарата пазопаниб позволяет сократить расходы государственного бюджета на 290,2 млн руб. в год (на 21,6 %). Данная экономия бюджетных средств дает возможность обеспечить лечением дополнительно 275 человек на каждые 1000 пациентов при использовании препарата пазопаниб. Использование препарата пазопаниб при сохранении существующего объема закупок препаратов для лечения распространенного ПКР позволит сократить расходы бюджета на 1,4 млрд руб. в течение 5 лет, что соответствует текущим годовым затратам на ингибиторы тирозинкиназ.

Заключение. Применение препарата пазопаниб позволяет сократить затраты государственного бюджета на лечение пациентов с распространенным ПКР в сравнении с препаратом сунитиниб при сопоставимых показателях эффективности обоих препаратов.

Ключевые слова: рак почки, распространенный почечно-клеточный рак, таргетная терапия, ингибиторы тирозинкиназ, пазопаниб, сунитиниб

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-1-106-114

Clinical economic assessment of the use of pazopanib in the therapy of disseminated kidney cancer

S.K. Zyryanov¹, M.Yu. Frolov^{2,3}, I.N. Dyakov⁴

¹Department of Clinical Pharmacology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1, Ostrovityanov St., Moscow 117997, Russia;

²Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd 400131, Russia;

³Volgograd Medical Research Center, 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd 400131, Russia;

⁴I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow 105064, Russia

Objective: to carry out a pharmacoeconomic analysis of using tyrosine kinase inhibitors for the targeted therapy of disseminated renal cell carcinoma.

Materials and methods. The data on the efficacy and safety of therapy with tyrosine kinase inhibitors were obtained from the analysis of the results of clinical trials selected during an information search. The pharmacoeconomic analysis used the following methods: cost analysis, budget impact analysis, cost minimization analysis, and sensitivity analysis.

Results. The performed investigation demonstrated that the use of pazopanib in patients with disseminated renal cell carcinoma was expedient from an economic standpoint and less effective than that of sunitinib. The cost of an annual cycle of pazopanib treatment in Russia was not found to be greater than the payment readiness threshold. Analysis of the purchase amount of tyrosine kinase inhibitors for the treatment of renal cell carcinoma in 2014 demonstrated that the use of pazopanib could reduce government spending by 290.2 million (21.6%) rubles per year. This saving of budgetary funds provides a way of treating additional 375 people per 1,000 patients when using pazopanib. The admin-

istration of pazopanib with its existing purchase amount for the treatment of disseminated renal cell carcinoma will be able to reduce government spending by 1.4 milliard rubles during 5 years, which corresponds to the current annual costs of tyrosine kinase inhibitors.

Conclusion. The use of pazopanib makes it possible to reduce government spending on 1st line targeted therapy of advanced RCC in comparison with sunitinib with comparable efficacy of both agents.

Key words: kidney cancer, advanced renal cell carcinoma, targeted therapy, tyrosine kinase inhibitors, pazopanib, sunitinib

Введение

В настоящее время злокачественные новообразования являются одной из основных причин инвалидизации и смертности населения Российской Федерации (РФ). Согласно данным статистики отмечается рост показателей заболеваемости (увеличение на 18 % за 10 лет – с 2004 по 2014 г.) и смертности (увеличение на 0,2 % за 10 лет – с 2004 по 2014 г.) от онкологической патологии, а также увеличение среднего возраста больных с впервые выявленным злокачественным новообразованием с 63,3 года в 2004 г. до 64,1 года в 2014 г. [1]. Злокачественные новообразования почки занимают 10-е место по уровню заболеваемости в структуре всей онкологической патологии (примерно 2 %). При этом во многих странах с разным уровнем социально-экономического развития наблюдается выраженный рост заболеваемости и смертности вследствие данной патологии. По показателю заболеваемости среди злокачественных новообразований мочеполовой системы рак почки занимает 2-е место после опухолей предстательной железы. Ежегодно в мире раком почки болеет не менее 210 тыс. человек [2].

В РФ в 2014 г. из 566970 впервые выявленных онкологических заболеваний диагноз рак почки поставлен 22234 больным (12156 – мужчины, 10078 – женщины), что составило 3,92 % от общего числа лиц с впервые выявленными злокачественными новообразованиями. Средний возраст пациентов с раком почки составил 61,8 года (60,6 у мужчин и 63,1 у женщин). Среднегодовой прирост заболеваемости злокачественными новообразованиями почки в нашей стране за 10-летний период с 2004 по 2014 г. составил 3,43 %. Суммарный прирост за указанный период достиг 42,29 %, что является одним из самых больших в структуре онкологической патологии, уступая лишь злокачественным новообразованиям головного мозга и других отделов ЦНС [1]. Более 40 % впервые выявленных пациентов с раком почки имеют III–IV стадию заболевания, это не менее 7750 новых пациентов в год. Летальность на первом году жизни с момента постановки диагноза в 2013 г. составила 18 % [3]. При этом около 75 % имеют светлоклеточный почечно-клеточный рак (ПКР), т. е. около 5 тыс. человек являются потенциальными кандидатами для назначения таргетной терапии [4]. Кроме того, известно, что у 1/3 больных диссеминация процесса может развиваться после ранее проведенного радикального ле-

чения [5]. С учетом данной категории пациентов число нуждающихся в системном лекарственном лечении может достигать 6 тыс. больных в год.

Наряду с хирургическим лечением и иммунотерапией распространенного рака почки широкое применение получил метод таргетной терапии (от англ. *target* – мишень), в основе которого лежит направленное действие лекарственного средства на опухолевые клетки. В настоящее время в РФ зарегистрировано несколько препаратов данной группы, показанных для лечения ПКР, в том числе ингибиторы тирозинкиназ сунитиниб и пазопаниб. В 2014 г. из впервые выявленных случаев было закончено лечение 13692 пациентам с диагнозом рака почки (64,0 %), а 1381 пациенту терапия была продолжена в следующем году [1].

В результате анализа государственных аукционов по закупке лекарственных препаратов сунитиниб и пазопаниб для государственных и муниципальных нужд было выявлено, что расходы государственного бюджета на закупку данных препаратов для пациентов с ПКР составили в 2014 г. около 1,32 млрд руб. [6]. Необходимо отметить, что существующий уровень финансирования лекарственного обеспечения данной категории пациентов не гарантирует полного охвата необходимой лекарственной терапией [7]. Сложившаяся ситуация свидетельствует о необходимости разработки подходов по повышению эффективности расходования бюджетных средств в современных социально-экономических условиях.

Использование показателя экономической эффективности терапии позволяет определить стратегию лечения, оказывающую наименьшую нагрузку на бюджет лечебно-профилактических учреждений. В связи с этим **целью** настоящего **исследования** является проведение сравнительного фармакоэкономического анализа применения ингибиторов тирозинкиназ для таргетной терапии распространенного ПКР, что позволит повысить эффективность расходования бюджетных средств на лекарственное обеспечение пациентов с раком почки.

Материалы и методы

Клинико-экономический анализ был проведен с помощью следующих методов фармакоэкономической оценки:

- анализ данных литературы по эффективности и безопасности;

- анализ затрат при использовании пазопаниба и сунитиниба для лечения распространенного ПКР;
- анализ влияния на бюджет;
- анализ минимизации затрат;
- анализ чувствительности.

Для оценки имеющихся данных по клинической эффективности и безопасности терапии ингибиторами тирозинкиназ был проведен обзор данных литературы. Поиск клинических исследований проводился с помощью базы данных PubMed. В результате были отобраны клинические исследования, которые отвечают следующим критериям:

- рандомизированные клинические исследования ингибиторов тирозинкиназ при лечении распространенного ПКР;
- применение ингибитора тирозинкиназ в первой линии терапии;
- применение препаратов в качестве монотерапии;
- оценка в исследованиях эффективности и/или безопасности ингибиторов тирозинкиназ.

Согласно данным опубликованных исследований при оценке клинической эффективности ингибиторов тирозинкиназ в качестве первичной конечной точки принят показатель выживаемости без прогрессирования (ВБП) заболевания. Анализ результатов клинических исследований продемонстрировал, что данный показатель в некоторых исследованиях носил вариативный характер, тем не менее имеется достаточно оснований утверждать, что эффективность анализируемых препаратов достоверно не различается [8–10]. В частности, согласно данным регистрационных клинических исследований III фазы, медиана ВБП при терапии сунитинибом составила 11 мес ($n = 750$) [8], а пазопанибом – 11,1 мес ($n = 435$) [9]. Сопоставимая эффективность анализируемых препаратов позволяет использовать в качестве основного методологического подхода анализ минимизации затрат. Для оценки затрат в рамках программы государственных гарантий

в 5-летней перспективе был проведен анализ влияния на бюджет. Для определения устойчивости полученных данных к изменению цен анализируемых лекарственных препаратов проведен анализ чувствительности. Методика расчета фармакоэкономических показателей приведена в соответствующих разделах.

Анализ затрат

При оценке затрат на лечение распространенного ПКР учитывали данные клинических исследований III фазы, проведенных с целью изучения эффективности анализируемых препаратов [8–10]. Согласно инструкции по медицинскому применению и исходя из данных клинических исследований в лечении распространенного ПКР препараты имеют следующий режим дозирования: пазопаниб – 800 мг/сут, ежедневно, сунитиниб – 50 мг/сут в режиме 4/2 (4 нед терапии, 2 нед перерыв) [11].

Методология выбора цен для проведения фармакоэкономических исследований подразумевает использование сопоставимых цен на лекарственные препараты. Лекарственный препарат сунитиниб в отличие от лекарственного препарата пазопаниб в настоящий момент включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). В связи с этим в исследовании использованы предельные отпускные цены сунитиниба, которые отражены в Государственном реестре цен на лекарственные препараты [12]. Цены на пазопаниб рассчитаны на основе методики установления производителями лекарств предельных отпускных цен на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП (утвержденной Приказом Минздравсоцразвития России и Федеральной службы по тарифам от 3 ноября 2010 г. № 961н/527-а).

Исходя из того, что выживаемость пациентов с распространенным ПКР, принимающих терапию ингибиторами тирозинкиназ, в среднем превышает 1 год [3, 8, 9, 13], был проведен расчет стоимости 8 циклов 6-недельной терапии (всего 48 нед) и годового курса тера-

Таблица 1. Затраты на терапию распространенного ПКР ингибиторами тирозинкиназ из расчета на 1 пациента, руб.

Препарат	Упаковка	Стоимость упаковки*	Стоимость 1 мг	Стоимость 1 сут	Затраты на 48 нед (8 курсов)	Средние затраты на 365 дней
Пазопаниб	400 мг, №60	94 580,00	3,94	3152,67	1 059 296	1 150 723
	200 мг, №90	29 685,00	1,24	3958,00	1 329 888	1 444 670
Сунитиниб	12,5 мг, №28	48 251,83	2,01	6893,12	1 544 059	1 677 326
	25,0 мг, №28	96 492,59	4,02	6892,33	1 543 881	1 677 133
	50,0 мг, №28	192 963,48	8,04	6891,55	1 543 708	1 676 945

*Источник цен на сунитиниб: www.grls.rosminzdrav.ru, источник цен на пазопаниб: расчет авторов по методике установления производителями лекарственных препаратов предельных отпускных цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 23.03.2015.

пии (365 дней). Стоимость лечения рассчитывалась с учетом средней стоимости 1 сут терапии анализируемыми препаратами в различных дозировках (табл. 1).

Из представленных данных следует, что наименее затратной медицинской технологией характеризуется лекарственный препарат пазопаниб (400 мг № 60). Затраты на терапию пазопанибом в 1,46 раза ниже, чем на терапию сунитинибом. Принимая во внимание реальную практику применения препаратов, для дальнейшего сравнения использовали следующие формы выпуска лекарственных препаратов: пазопаниб 400 мг № 60 и сунитиниб 50 мг № 28.

В результате анализа данных клинических исследований, отобранных посредством информационного поиска, было установлено, что анализируемые препараты имеют различающиеся профили токсичности. При этом показано, что в целом пазопаниб имеет более благоприятный профиль токсичности [11]. При терапии указанными препаратами наиболее часто регистрировались следующие нежелательные явления: артериальная гипертензия, слабость, ладонно-подошвенный синдром, нарушение вкусовых ощущений, сыпь, запор, диспепсические явления, стоматит, гипотиреоз, боль в конечностях и мукозиты [8, 9, 11]. Расчет затрат на купирование указанных нежелательных явлений не представляется возможным по причине отсутствия данных о затратах на их лечение согласно методическим рекомендациям по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования. Кроме того, в анализируемых исследованиях отсутствуют данные о частоте и продолжительности госпитализаций пациентов, находящихся на терапии анализируемыми препаратами. В связи с этим показатели прямых затрат в представленном исследовании включают только лекарственные затраты на ингибиторы тирозинкиназ сунитиниб и пазопаниб.

Такие не прямые затраты, как оплата временной нетрудоспособности и потери валового внутреннего продукта (ВВП), в результате невыхода пациента на работу по причине болезни не учитывались, поскольку средний возраст пациентов в анализируемых исследованиях превышал 60 лет [8–10], тогда как пенсионный возраст в РФ для женщин составляет 55 лет, а для мужчин – 60 лет. Таким образом, определение не прямых затрат, ассоциированных с пропуском рабочих дней, неприменимо для данной категории пациентов.

Другие категории не прямых затрат в проводимом исследовании также не учитывались. Поскольку анализируемые препараты обладают сопоставимой эффективностью и практически не вызывают тяжелых нежелательных явлений, приводящих к инвалидизации пациентов, не прямые затраты на уход за пациентами на дому и оплату деятельности органов социальной защиты для всех анализируемых препаратов будут рассматриваться как равнозначные.

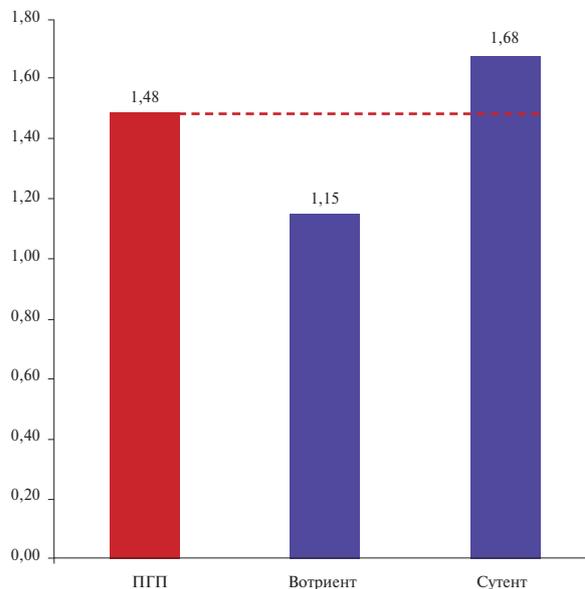


Рис. 5. Соотношение затрат на годовой курс терапии ингибиторами тирозинкиназ с порогом готовности платить

Затраты на применение анализируемых препаратов были соотнесены с порогом готовности платить (ПГП) в соответствии с рекомендованной ВОЗ методикой:

$$\text{ПГП} = (\text{ВВП} * 3) / N,$$

где ПГП – порог готовности платить, ВВП – объем ВВП РФ (за 2014 г.), N – численность населения РФ (в 2014 г.).

Согласно данным Федеральной службы государственной статистики [14], размер ВВП РФ в 2014 г. составил 70975,6 млрд руб., при этом численность населения составила 143,7 млн человек. В этом случае ПГП составляет 1481745. На рис. 1. приведено сравнение затрат на применение анализируемых ингибиторов тирозинкиназ с ПГП.

Из представленных на рис. 1 данных видно, что только расходы терапии пазопанибом не превышают ПГП по сравнению с терапией сунитинибом. Таким образом, применение пазопаниба при лечении распространенного ПКР является экономически целесообразным и обоснованным.

Анализ влияния на бюджет

Конституция РФ, а также ряд нормативно-правовых актов устанавливают право граждан на получение бесплатной медицинской помощи, включая обеспечение необходимыми лекарственными препаратами. Ограниченность бюджетных средств определяет необходимость выбора медицинской технологии, обеспечивающей меньшую нагрузку на бюджет при сопоставимой или большей эффективности. С целью оценки затрат государственного бюджета при применении лекарственных препаратов в тече-

Таблица 2. Затраты на покупку ингибиторов тирозинкиназ в объеме 2014 г.

При покупке пазопаниба и сунитиниба в соотношениях, аналогичных таковым 2014 г.				При покупке только пазопаниба			
Препарат	Число таблеток в упаковке	Число упаковок	Затраты, млн руб.	Препарат	Число таблеток в упаковке	Число упаковок	Затраты, млн руб.
Пазопаниб	60	4455	421,35	Пазопаниб	60	11164	1055,9
Сунитиниб	28	4792	924,68				
Суммарно			1346,0				

ние нескольких лет проведен анализ «влияние на бюджет».

В результате анализа государственных аукционов по закупке лекарственных препаратов сунитиниб и пазопаниб для государственных и муниципальных нужд было выявлено, что расходы государственного бюджета на закупку данных препаратов для пациентов с ПКР составили в 2014 г. около 1,32 млрд руб. Необходимо отметить, что существующий уровень финансирования лекарственного обеспечения данной категории пациентов не гарантирует полного охвата необходимой лекарственной терапией [6, 7]. В связи с этим при проведении анализа «влияние на бюджет» было решено оценить затраты государственного бюджета при существующих расходах на таргетную терапию распространенного ПКР препаратами сунитиниб и пазопаниб, а также в случае обеспечения всей прогнозируемой потребности в ингибиторах тирозинкиназ препаратом пазопаниб.

Анализ влияния на бюджет при существующем объеме закупки ингибиторов тирозинкиназ

При анализе данных государственных аукционов было установлено, что в 2014 г. закуплено 4455 упаковок препарата пазопаниб и 4792 упаковки препарата сунитиниб, при этом затраты составили 563,1 млн и 759,5 млн руб. соответственно (суммарные затраты — 1,32 млрд руб.). При перерасчете на цены препаратов, анализируемых в настоящей работе, затраты на закупку такого количества указанных препаратов составят 1,35 млрд руб.

Если принимать во внимание то, что наименее затратна терапия препаратом пазопаниб, необходимо оценить размер экономии при его закупке в качестве единственного ингибитора тирозинкиназ при сохранении объема закупок на уровне 2014 г. (табл. 2).

Из представленных в табл. 2 результатов следует, что применение препарата пазопаниб вместо сунитиниба в количестве, достаточном для обеспечения терапией такого же числа пациентов, позволяет сократить расходы государственного бюджета на 290,2 млн руб. в год (на 21,6 %). Данная стратегия позволяет дополнительно обеспечить лечением 275 человек на каждые 1000 пациентов, что свидетельствует о повышении эффективности расходования бюджетных средств.

На первом этапе оценка влияния на бюджет в 5-летней перспективе проводилась в рамках 2 альтернативных сценариев распределения препаратов при осуществлении государственных закупок. Сценарий 1 оценивал экономию бюджета при равном объеме закупок пазопаниба и сунитиниба в пропорциях 2014 г. в течение 5 лет. Согласно сценарию 2 препарат пазопаниб был единственнымкупаемым ингибитором тирозинкиназ для лечения пациентов с распространенным ПКР. В соответствии с правилами проведения фармакоэкономических исследований при горизонте исследования более 1 года происходит снижение значимости получаемого результата. Для учета этого показателя вводится коэффициент дисконтирования [15], значения которого различаются в зависимости от типа исследования. Согласно рекомендации

Таблица 3. Оценка влияния на бюджет в течение 5 лет при ежегодном объеме закупок, соответствующем значению 2014 г.

Структура закупки	Затраты с учетом дисконтирования, млн руб.					
	Год 1-й	Год 2-й	Год 3-й	Год 4-й	Год 5-й	Суммарно
Сценарий 1	1346,0	1305,7	1266,5	1228,5	1191,6	6338,3
Сценарий 2	1055,9	1024,2	993,5	963,7	934,8	4972,0
<i>Минимизация затрат</i>						1366,3

ВОЗ для фармакоэкономических исследований оптимальный коэффициент дисконтирования составляет 3 %. Результаты расчета приведены в табл. 3.

Таким образом, использование только препарата пазопаниб при сохранении существующего объема закупок препаратов для лечения распространенного ПКР позволит сократить расходы бюджета на 1,4 млрд руб. (21,6 %) в течение 5 лет, что соответствует текущим годовым затратам на ингибиторы тирозинкиназ.

Анализ влияния на бюджет при полном обеспечении потребности в ингибиторах тирозинкиназ в масштабах РФ

Как было отмечено ранее, использование пазопаниба в качестве единственного ингибитора тирозинкиназ позволит существенно снизить затраты на лекарственную терапию при существующем объеме закупки препаратов. В то же время очевидно, что при таком объеме закупок обеспечивается лечением лишь часть пациентов с распространенным ПКР. В связи с этим был проведен анализ влияния на бюджет для каждого из анализируемых препаратов при обеспечении терапией всех пациентов с распространенным ПКР.

При проведении анализа было сделано допущение, что данные по безопасности и эффективности, полученные в проанализированных клинических исследованиях [8–10] можно экстраполировать на период более 1 года, до планируемого горизонта исследования – 5 лет. Тем не менее нужно отметить, что данный вопрос требует дальнейшего изучения. Для проведения анализа была построена модель Маркова для лечения распространенного ПКР (рис. 2). Длительность 1 цикла терапии в модели составляет 1 год. Общий горизонт исследования – 5 лет.

По данным исследований, наибольшая эффективность при использовании иммунотерапии цитокинами или терапии ингибиторами тирозинкиназ в 1-й линии отмечается у пациентов со светлоклеточным ПКР, который составляет не более 85 % (60–85) всех злокачественных новообразований почки [4]. Таким образом, при разработке модели сделано допущение, что паци-

енты, которым требуется назначение ингибиторов тирозинкиназ составляют 75 % от впервые выявленных случаев рака почки.

Согласно разработанной модели, первый цикл начинается с назначения терапии пациентам с впервые выявленным распространенным ПКР. В анализ были включены пациенты с ПКР на первой линии терапии, ранее не получавшие лечения. По этой же причине при летальном исходе и при прогрессировании заболевания пациенты считались вышедшими из исследования. При определении числа пациентов, которым требуется терапия в пределах каждого года из 5 лет исследования, учитывали средний годовой прирост числа новых случаев – 3,92 % [1].

Расчеты проводили с учетом реальных эпидемиологических данных по распространенности рака почки. По данным отчета о состоянии онкологической помощи в 2014 г. число новых случаев заболевания раком почки в РФ составило 22234 [1]. По данным другого авторского коллектива, Ю.Г. Аляева и соавт., 5-летняя скорректированная выживаемость пациентов с раком почки составляет 88 %. В этом случае средняя смертность составляет порядка 2,5 % в год [5]. В табл. 4 приведены количественные показатели, значимые для проведения анализа влияния на бюджет, согласно построенной модели. Данные по частоте перехода ПКР в распространенный процесс для применения в модели были взяты из работы В.С. Leibovich и соавт. [16].

С использованием модели, представленной на рис. 2, было рассчитано число пациентов, нуждающихся в терапии в пределах 5-летнего горизонта исследования. При проведении расчетов было сделано допущение, что ПКР в 100 % случаев прогрессирует в распространенную форму, т.е. всем пациентам с этим видом рака почки потребуются применение таргетной терапии. Согласно разработанной модели первый

Таблица 4. Количественные показатели, использованные для проведения анализа влияния на бюджет согласно построенной модели

Показатели	Значение
Число новых случаев рака почки в 2014 г., [1]	22 234
Процент пациентов, которым показано назначение тирозинкиназ [4], %	85
Средняя скорректированная смертность пациентов с раком почки, % [1]	2,5
Частота перехода в распространенный процесс, 1-й год, % [16]	13,18
Частота перехода в распространенный процесс, 2–3-й годы, % [16]	4,57
Частота перехода в распространенный процесс, 4–5-й годы, % [16]	1,92

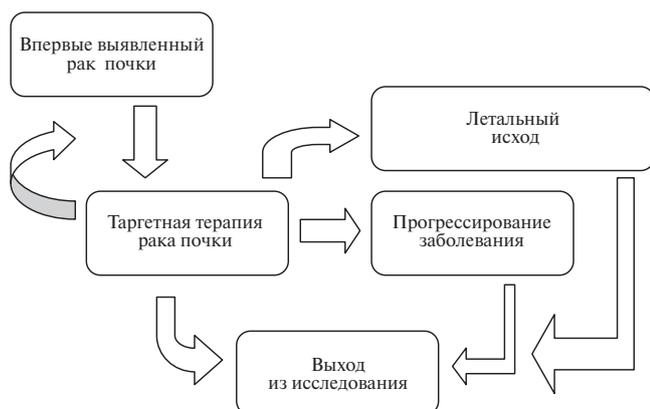


Рис. 2. Модель Маркова для анализа влияния на бюджет. Годовой цикл

Таблица 5. Затраты бюджета на лекарственную терапию в масштабах РФ при горизонте исследования 5 лет

Год	Пазопаниб	Сунитиниб	
	Затраты, млрд руб.	Затраты, млрд руб.	Разница с пазопанибом, млрд руб.
1-й	21,75	31,69	9,95
2-й	39,61	57,72	18,11
3-й	55,77	81,27	25,50
4-й	70,40	102,60	32,20
5-й	84,04	122,46	38,43
<i>Всего</i>	271,56	395,75	124,18

цикл начинается назначением терапии пациентам, ранее не получавшим лечения с впервые выявленным ПКР. При этом учитывали упомянутый ранее средний годовой прирост числа новых случаев – 3,92 % [1]. При летальном исходе и при прогрессировании заболевания пациенты считались вышедшими из исследования. Выжившие пациенты без прогрессирования заболевания переходили на следующий год терапии.

Исходя из данных о стоимости годового курса терапии анализируемыми препаратами (см. табл. 1) были рассчитаны затраты на таргетную терапию с учетом 3 % коэффициента дисконтирования [15] и определены суммарные затраты на таргетную терапию распространенного ПКР в масштабах РФ в рамках 5-летнего горизонта исследования. Результаты расчетов представлены в табл. 5.

При анализе полученных данных установлено, что переход на применение менее затратного препарата пазопаниб вместо препарата сунитиниб позволит обеспечить экономию около 124 млрд руб. на организацию лекарственного обеспечения всей предполагаемой популяции пациентов в РФ в течение 5 лет.

При этом средняя стоимость года лечения 1 пациента в пределах горизонта исследования составит для пазопаниба 1,00 млн руб. и для сунитиниба 1,46 млн руб. Таким образом, применение пазопаниба потребует в среднем на 45,7 % меньше затрат, чем применение сунитиниба.

Проведенный анализ влияния на бюджет позволил оценить и предложить рациональную терапию лечения рака почки с точки зрения анализа влияния на бюджет и анализа минимизации затрат, необходимую для терапии распространенного ПКР в условиях системы здравоохранения РФ.

Анализ минимизации затрат

Наименее затратным препаратом для таргетной терапии распространенного ПКР является пазопаниб.

Эффективность анализируемых препаратов достоверно не различается, что позволяет нам использовать при оценке их фармакоэкономической эффективности анализ минимизации затрат. Данный анализ проводили с определением показателей минимизации затрат (Cost-Minimization Ratio, CMR) и упущенных возможностей (Q) по следующим формулам:

$$CMR = DC1 - DC2,$$

где DC1 – прямые затраты при применении более затратной технологии (препарата), DC2 – прямые затраты при применении менее затратной технологии (препарата).

$$Q = (CMR/DC2) \cdot 100 \%,$$

где CMR – показатель минимизации затрат, DC2 – затраты на менее дорогую технологию.

Расчет разницы затрат и упущенных возможностей на группу из 1000 пациентов представлен в табл. 6.

Из приведенных данных видно, что применение препарата пазопаниб в качестве единственного ингибитора тирозинкиназ для лечения распространенного ПКР позволит сократить затраты на 526 млн руб. Таким образом, при равных затратах применение препарата пазопаниб позволит обеспечить лечением дополнительно 45,7 % пациентов в сравнении с препаратом сунитиниб. При этом следует отметить, что при использовании гипотезы, согласно которой объем денежных средств, достаточный для лечения 1000 пациентов препаратом пазопаниб, будет направлен на закупку препарата сунитиниб, число пациентов, обеспеченное лечением, сократится до 686 человек.

Анализ чувствительности

Анализ чувствительности проводится для оценки влияния неопределенных переменных на надежность результатов фармакоэкономического исследования. При проведении данного анализа исследователь сам выбирает список интересующих параметров, задает значения 1 или более параметров с определенным числовым отклонением от их исходной точки и наблюдает за эффектами по изменениям выбранной стратегии. В насто-

Таблица 6. Анализ минимизации затрат и упущенных возможностей за годовой курс терапии в расчете на 1000 пациентов

Лекарственный препарат	Затраты на годовой курс терапии, млн руб.	CMR,	Значение
Сунитиниб 50 мг №28	1 676,9	526,2	45,7
Пазопаниб 400 мг №60	1 150,7		

ящем исследовании в качестве основного параметра, определяющего чувствительность полученных результатов, была использована стоимость упаковки препарата. Был проведен анализ чувствительности, определяющий изменение показателя затрат на терапию при повышении или снижении цен на препараты в пределах 40 % с шагом 5 %.

Как уже было отмечено, проведенные расчеты показывают соотношения затрат на терапию анализируемыми препаратами при ценах, существующих на момент проведения исследования. При этом необходимо учитывать возможность перерасчета цен в соответствии с методикой расчета предельных отпускных цен на лекарственные средства, включенные в перечень ЖНВЛП. Оценить прядок изменения цен на препараты, при которых полученные результаты считаются устойчивыми, позволяет анализ чувствительности. В табл. 7 приведены результаты анализа чувствительности полученных данных при повышении или снижении цен на анализируемые препараты в пределах 40 % с шагом 5 %.

Из приведенных в табл. 9 данных видно, что препарат пазопаниб остается менее затратным, чем препарат сунитиниб даже при повышении цены на пазопаниб на 35 % или снижении цены на сунитиниб на 30 %. Та-

Таблица 7. Анализ чувствительности затрат на терапию ингибиторами тирозинкиназ при изменении цены на упаковку препарата

Изменение цены за упаковку препарата, %	Пазопаниб, руб.	Сунитиниб, руб.
+40	1 611 013	2 347 722
+35	1 553 477	2 263 875
+30	1 495 940	2 180 028
+25	1 438 404	2 096 181
+20	1 380 868	2 012 333
+15	1 323 332	1 928 486
+10	1 265 796	1 844 639
+5	1 208 260	1 760 792
±0	1 150 723	1 676 945
-5	1 093 187	1 593 097
-10	1 035 651	1 509 250
-15	978 115	1 425 403
-20	920 579	1 341 556
-25	863 043	1 257 708
-30	805 506	1 173 861
-35	747 970	1 090 014
-40	690 434	1 006 167

ким образом, можно заключить, что полученные результаты являются устойчивыми к колебаниям цен.

Онкологические заболевания оказывают значительный социально-экономический эффект на систему здравоохранения РФ. По темпам прироста онкологической заболеваемости за последние 10 лет в нашей стране ПКР устойчиво занимает одно из ведущих мест [17]. С учетом высокой стоимости таргетной терапии и ограниченности бюджетных средств особенно актуальным становится подбор наименее затратных терапевтических подходов с целью оптимизации расходования бюджетных средств. В связи с этим была проведена сравнительная фармакоэкономическая оценка применения ингибиторов тирозинкиназ при лечении распространенного ПКР. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что препарат пазопаниб является менее затратным, чем препарат сунитиниб. При этом наименее затратным оказалось применение препарата пазопаниб в упаковке 400 мг № 60. Анализ влияния на бюджет продемонстрировал значительную экономическую выгоду за 5 лет при применении для таргетной терапии препарата пазопаниб вместо препарата и сунитиниб. Анализ полученных результатов показал, что переход на применение менее затратного препарата пазопаниб является экономически обоснованным и позволяет сократить расходы бюджетных средств, предоставляя возможность обеспечить лечением большее число пациентов или их перераспределения на другие нужды. Таким образом, лекарственный препарат пазопаниб является клинико-экономически обоснованной альтернативой препарату сунитиниб. Полученные результаты были нечувствительны к возможным колебаниям цен на -25...+35 %.

Выводы

- Препарат пазопаниб является наименее затратным ингибитором тирозинкиназ для таргетной терапии 1-й линии при лечении распространенного ПКР. Затраты на терапию 1 пациента препаратом пазопаниб в течение года составят 1150723 руб. и препаратом сунитиниб — 1676945 руб. Таким образом, применение препарата пазопаниб позволит сэкономить в год на 1 пациента 526 221 руб. в сравнении с препаратом сунитиниб (снижение затрат на 31,4 %).

- На основе анализа объема закупок ингибиторов тирозинкиназ в 2014 г. было продемонстрировано, что применение препарата пазопаниб позволяет сократить расходы государственного бюджета на 290,2 млн руб. в год (на 21,6 %). Данная стратегия позволяет дополнительно обеспечить лечением 275 пациентов на каждые 1000, что свидетельствует о повышении эффективности расходования бюджетных средств.

- Анализ влияния на бюджет продемонстрировал, что применение препарата пазопаниб при сохранении

существующего объема закупок препаратов для лечения распространенного ПКР позволит сократить расходы бюджета на 1,4 млрд руб. (21,6 %) в течение 5 лет, что соответствует текущим годовым затратам на ингибиторы тирозинкиназ.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. [Malignant tumors in Russia in 2014: morbidity and fatality. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M., 2016. (In Russ.)].
2. Vrdoljak E., Torday L., Szczylik C. et al. Pharmacoeconomic and clinical implications of sequential therapy for metastatic renal cell carcinoma patients in Central and Eastern Europe, Expert Opinion on Pharmacotherapy 2016;17:(1)93–104, DOI: 10.1517/14656566.2016.1107043.
3. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Последовательная таргетная терапия при диссеминированном раке почки. Онкоурология 2013;(1):28–33. [Matveev V.B., Volkova M.I. Consequent target therapy at the disseminated kidney cancer. Onkourologiya = Oncourology 2013;(1):28–33. (In Russ.)].
4. Kovacs G., Akhtar M., Beckwith B.J. et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. J Pathol 1997;183:131–3.
5. Аляев Ю.Г., Крапивин А.А. Локализованный и местно-распространенный рак почки: нефрэктомия или резекция. Онкоурология 2005;(1) :10–15. [Alyayev Y.G., Kravivin A.A. Localized and locally spread kidney cancer: nephrectomy or resection. Onkourologiya = Oncourology 2005;(1):10–15. (In Russ.)].
6. Анализ государственных аукционов по закупке лекарственных препаратов сунитиниб и пазопаниб для государственных и муниципальных нужд в 2014 г. База данных IMS Health. [Analysis of state auctions for the purchase of such pharmaceuticals and sunitinib and pazopanib for state and municipal needs in 2014. IMS Health data base. (In Russ.)].
7. О проблеме отказа в лекарственных препаратах онкологическим пациентам в России. Отчет за 2014 год, МОД «Движение против рака», Москва, 2015. [On the problems of the refuse of pharmaceuticals to oncologic patients in Russia. Report of 2014. MRD “Anti-Cancer Movement”. M., 2015. (In Russ.)].
8. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356(2):115–24.
9. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2010;28(6):1061–8.
10. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D. et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2013;369(8):722–31.
11. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. [State sector of pharmaceuticals. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>. (In Russ.)].
12. Государственный реестр предельных отпускных цен. <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>. [State registry of marginal retail prices. <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>. (In Russ.)].
13. Ширококоряд В.И., Махсон А.Н., Борисов В.И. и др. Первые результаты таргетной терапии при раке почки в Москве. Онкоурология 2013;(3):24–9. [Shirokorad V. I., Mahson A. N., Borisov V. N. etc. First results of target therapy at kidney cancer in Moscow. Onkourologiya = Oncourology 2013;(3):24–9. (In Russ.)].
14. Федеральная служба государственной статистики <http://www.gks.ru/>. [Federal State Statistics Service <http://www.gks.ru/>. (In Russ.)].
15. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика 2009;2(4):10–3. [Yagudina R.I., Kulikov A. Y., Serpik V.G. Discounting at pharmacoeconomic studies. Farmakoeconomika = Pharmacoeconomica 2009;2(4):10–3. (In Russ.)].
16. Leibovich B.C., Blute M.L. et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer 2003;97:1663–71.
17. Онкоурология: национальное руководство. Под ред. В.И. Чиссова, Б.Я. Алексеева, И.Г. Русакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 688 с. [Oncourology: national guideline. Ed.by V.I. Chissov, B.Y. Alexeev, I.G. Rusakov. M.: GEOTAR-Media, 2012. 688 p. (In Russ.)].