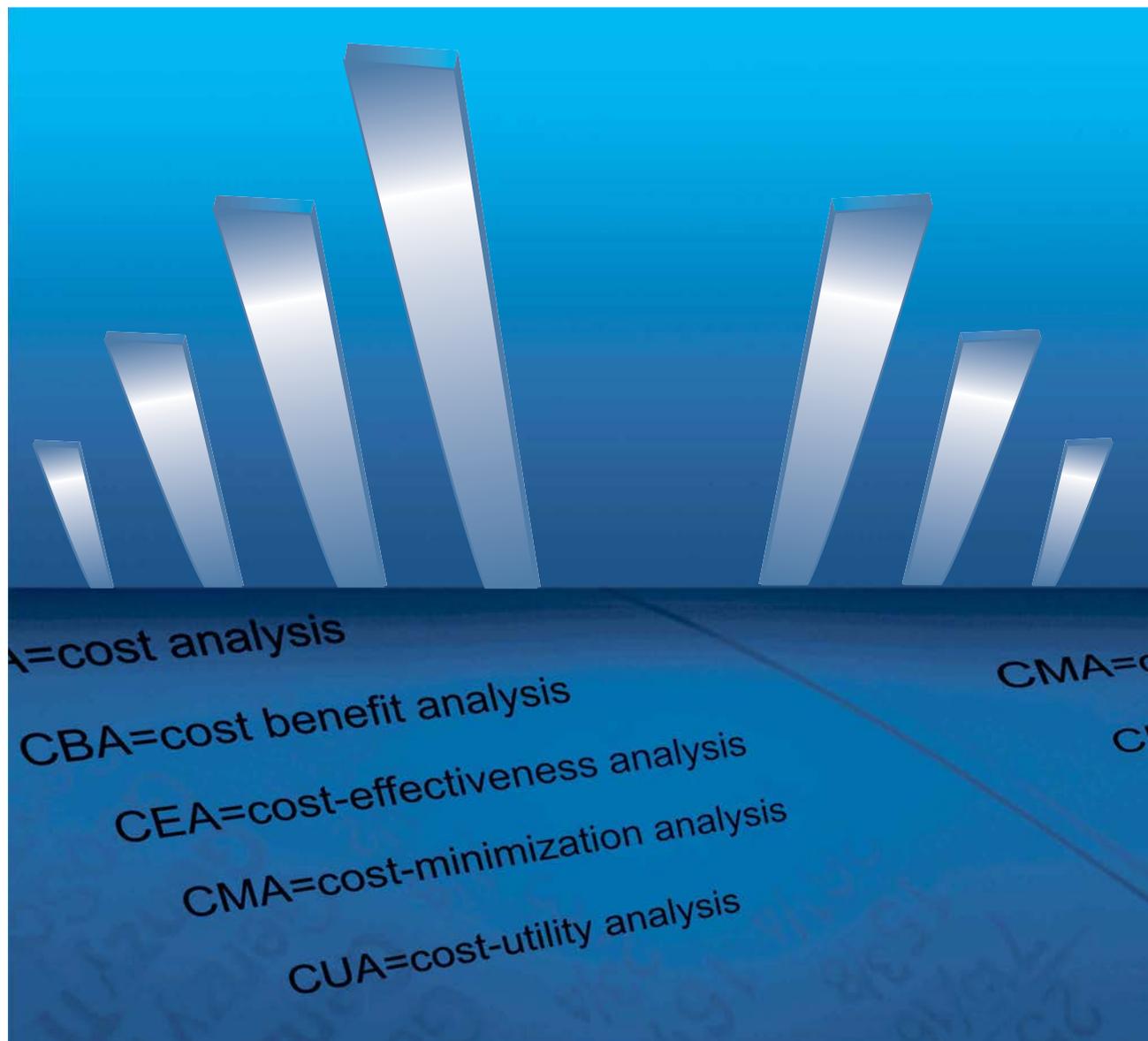


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2017 Vol. 10 No1

www.pharmacoeconomics.ru

- Клинико-экономическая оценка эффективности эрибулина при саркоме мягких тканей по данным мета-анализа
- Анализ влияния на бюджет применения биологических препаратов в терапии взрослых пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона

№1
Том 10
2017

Оценка лекарственной терапии прогрессирующего дифференцированного рака щитовидной железы, рефрактерного к радиоактивному йоду, у пациентов, проживающих в Российской Федерации: фармакоэкономические аспекты

Фролов М. Ю., Рогов В. А.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Резюме

Цель исследования – выявление наиболее фармакоэкономически и клинически эффективного лекарственного препарата для лечения распространенного прогрессирующего дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ), рефрактерного к радиоактивному йоду, у пациентов, проживающих в Российской Федерации. **Материалы и методы.** Выполнен анализ влияния на бюджет (АВБ) и анализ «затраты-эффективность». Расчеты проводились на основании MS Excel-модели. Моделирование производилось на 3-летний период. В анализе «затраты-эффективность» сравнивали применение левватиниба 15,28 мг/сут., сорафениба 651 мг/сут. (с учетом редукции дозы) и химиотерапевтических средств. В рамках АВБ оценивали два сценария: 1. Лечение ДРЩЖ с использованием сорафениба и химиотерапевтических средств; 2. Замещение у части пациентов с ДРЩЖ сорафениба и химиотерапевтических средств на левватиниб. В ходе анализа учитывали только расходы на лекарственные препараты. В рамках АВБ оценивали влияние сценария 2 на весь бюджет, запланированный на лечение рака щитовидной железы (РЩЖ). **Результаты.** Препарат левватиниб зарекомендовал себя как эффективное средство с управляемым профилем безопасности для монотерапии дифференцированного РЩЖ, рефрактерного к радиоактивному йоду. АВБ показал, что использование препарата левватиниб практически не оказывает влияния на стоимость терапии РЩЖ. Расчет коэффициента «затраты-эффективность» (СЕР) по показателю «Выживаемость без прогрессирования» показал, что затраты на эффективный годовой курс лечения эпизода радиойодрефрактерного ДРЩЖ с использованием сорафениба составляют – 7 285 716,92 руб, с использованием левватиниба – 3 368 077,62 руб.

Ключевые слова

Левватиниб, сорафениб, анализ «затраты-эффективность», анализ влияния на бюджет, фармакоэкономика, рак щитовидной железы.

Статья поступила: 17.01.2017 г.; в доработанном виде: 28.02.2017 г.; принята к печати: 24.03.2017 г.

Конфликт интересов

Данная статья опубликована при поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и подтверждают точность, независимость и объективность данных, содержащихся в публикации.

Для цитирования

Фролов М. Ю., Рогов В. А. Оценка лекарственной терапии прогрессирующего дифференцированного рака щитовидной железы, рефрактерного к радиоактивному йоду, у пациентов, проживающих в Российской Федерации: фармакоэкономические аспекты. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2017; 10 (1): 3-10. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.1.003-010.

EVALUATION OF DRUG THERAPY IN PROGRESSING DIFFERENTIATED THYROID CANCER REFRACTORY TO RADIOACTIVE IODINE IN PATIENTS RESIDING IN THE RUSSIAN FEDERATION: PHARMACOECONOMIC ASPECTS

Frolov M. Yu., Rogov V. A.

Volgograd State Medical University of the Ministry of Health Russian Federation

Summary

*The aim of this study was to identify the most effective (in the clinical and pharmacoeconomic aspects) drug for the treatment of widespread progressing differentiated thyroid cancer (DTC) refractory to radioactive iodine in patients – residents of the Russian Federation. **Materials and Methods.** The budget impact and the “cost-effectiveness” parameters were analyzed using the MS Excel-model based on a 3-year period. The “cost-effectiveness” analysis was performed to compare the use of lenvatinib 15.28 mg/day, sorafenib 651 mg/day (after dose reduction), and*

*chemotherapeutic agents. As part of the budget impact analysis (BIA), two scenarios were simulated: 1. DTC treatment using sorafenib and the chemotherapeutic agents (CTA); 2. In some patients, the sorafenib + CTA therapy has been replaced with lenvatinib. The only parameter analyzed in this model was the drug cost. In the BIA, the impact of scenario 2 on the entire budget reserved for the thyroid cancer treatment was evaluated. **Results.** Lenvatinib proved an effective agent (with a manageable safety profile) to be used in monotherapy of DTC refractory to radioactive iodine. According to the BIA, the introduction of lenvatinib had virtually no effect on the cost of thyroid cancer treatment. Using the "progression free survival" parameter, the cost-effectiveness ratio (CER) showed that the annual cost of effective treatment of DTC refractory to radioactive iodine with sorafenib or lenvatinib was 7285716.92 rubles or 3368077.62 rubles, respectively.*

Keywords

Lenvatinib, sorafenib, "cost-effectiveness" analysis, budget impact analysis, pharmacoeconomics, thyroid cancer.

Received: 17.01.2017; **in the revised form:** 28.02.2017; **accepted:** 24.03.2017.

Conflict of interests

Publication of this article has been funded by Eisai. All authors retained full control over the manuscript content and editorial decisions. The author declares no conflict of interest and confirm accuracy, independency and objectivity of the data contained in the manuscript.

For citation

Frolov M. Yu., Rogov V. A. Evaluation of drug therapy for progressive differentiated thyroid cancer refractory to radioactive iodine in patients residing in the Russian Federation: pharmacoeconomic aspects. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2017; 10 (1): 3-10 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.1.003-010.

Corresponding author

Address: pl. Pavshikh Bortsov, 1, Volgograd, 400131.
E-mail address: mufrolov66@gmail.com (Frolov M. Yu.).

Введение

В последние годы в мире отмечается существенный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями. Так, в Российской Федерации за десятилетний период, с 2005 по 2015 г., общая заболеваемость увеличилась на 22,1%, при этом только в 2015 г. прирост показателя составил 4%. По данным российской статистики за 2015 г., рак щитовидной железы (РЩЖ) является наиболее часто встречающимся злокачественным новообразованием эндокринной системы, занимая седьмое место по распространенности (около 4,4% от всех онкологических пациентов, состоящих на диспансерном учете). Данный показатель в популяции в 2015 г. вырос на 4,64%, составив 101,4 больных на 100 тыс. населения, при этом запущенные формы РЩЖ (стадии III-IV) были зарегистрированы в 23,8% случаев; аналогичный показатель в 2014 г. был практически на том же уровне – 23,4% [1,2].

В нашей предыдущей работе [3] уже было отмечено, что дифференцированный рак (папиллярный и фолликулярный) является наиболее распространенной формой РЩЖ и составляет 90% всех случаев заболевания [4]. Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) хорошо лечится хирургическим путем и с помощью терапии радиоактивным йодом, однако в период от 5 до 15 лет после операции у 5-15% пациентов развиваются метастазы, резистентные к радиойодтерапии [5].

Как видно из вышеизложенных статистических данных, и особенно в последние годы (2014-2015), показатели заболеваемости и распространенности РЩЖ значительно выросли, что позволяет сделать вывод о высокой потребности в средствах эффективной терапии РЩЖ [4,6,7].

Целью настоящего исследования явилось выявление наиболее фармакоэкономически и клинически эффективного лекарственного препарата для лечения распространенного прогрессирующего ДРЩЖ, рефрактерного к радиоактивному йоду, в Российской Федерации.

Материалы и методы

В качестве материалов выступили литературные данные по проблеме, данные реестра ЖНВЛП, тарифы ТФОМС по Москве и Московской обл.

Для достижения поставленной цели нами были использованы два метода фармакоэкономического анализа: «затраты-эффективность» (CER), анализ влияния на бюджет (АВБ), методики прямого сравнения.

Анализ данных производился с использованием MS Excel. Нами была подготовлена фармакоэкономическая модель, содержащая данные об эпидемиологии радиойодрезистентного ДРЩЖ в РФ.

В рамках модели описывается лечение ДРЩЖ, рефрактерного к радиоактивному йоду, с учетом терапии первой и второй линии. Переход на вторую линию происходит после прогрессирования на первой, при этом исключена возможность назначения препарата, на фоне которого произошло прогрессирование (см. рис. 1).

При расчете стоимости лечения основными ЛП (ленватиниб, сорафениб) радиойодрефрактерного ДРЩЖ в модели учитывались только затраты на ЛП; в ситуации, когда применялись химиотерапевтические препараты, оценивалась также стоимость введения. В ходе АВБ рассчитывалась цена стандартной терапии РЩЖ, которая включала в себя стоимость хирургического лечения и стоимость супрессивной терапии. В качестве препарата супрессивной терапии использовался L-Тироксин 125 Берлин-Хеми.

Терапевтические дозировки таргетных лекарственных препаратов (ленватиниб, сорафениб) рассчитаны исходя из длительности лечения и схемы редукции дозы, описанных в инструкциях к названным ЛП. Данные об эффективности, безопасности препаратов сравнения и иные данные для сопоставления получены из результатов наиболее крупных на настоящее время рандомизированных клинических исследований III фазы (PKI III) препаратов ленватиниб (SELECT) и сорафениб (DECISION). Из-за наибольшей близости в дизайне именно эти PKI были выбраны для проведения прямого сравнения.

В ходе анализа и описания все препараты, представляющие альтернативу основным ЛП сравнения, были объединены в группу «химиотерапевтические средства» (ХС). Стоимость терапии этими препаратами рассчитывалась путем перемножения стоимости курса на рыночную долю каждого из них с последующим суммированием полученных значений. В перечень входили Келикс (1,5%), выделенный из-за значительного отличия по стоимости, другие препараты МНН доксорубин (7,9%), карбоплатин (8,1%), цисплатин (3,5%), доцетаксел (31,6%), эпирубицин (0,8%), этопозид (4,5%) и паклитаксел (26,6%).

Категория пациентов	Сорафениб	ХС
Первичные пациенты	20%	80%
Пациенты после химиотерапии	20%	80%

Таблица 1. Структура распределения больных с радиоодрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы по вариантам лечения в случае отсутствия на рынке лenvатиниба [3].

Примечание. Здесь и в других таблицах ХС – химиотерапевтические средства.

Table 1. Treatment options in patients with differentiated thyroid cancer refractory to radioactive iodine in the absence of commercially-available lenvatinib [3].

Note. In this and in other tables, CTA – chemotherapeutic agents.

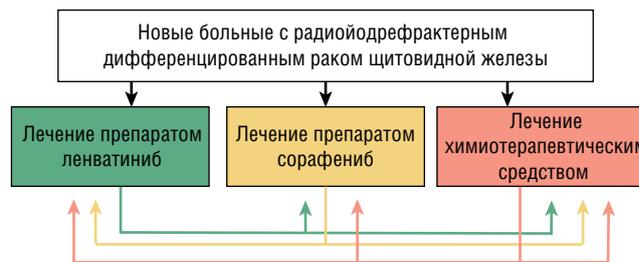


Рисунок 1. Логическая схема терапевтической модели исследования.

Figure 1. The logic circuit of the therapeutic study model.

Категория пациентов	Лenvатиниб	Сорафениб	ХС
Первичные пациенты	1%	20%	79%
Пациенты после сорафениба	10%	0%	90%
Пациенты после лenvатиниба	0%	50%	50%
Пациенты после химиотерапии	5%	25%	70%

Таблица 2. Структура распределения больных с радиоодрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы по вариантам лечения в случае появления на рынке лenvатиниба (в первый год) [3].

Table 2. Treatment options in patients with differentiated thyroid cancer refractory to radioactive iodine in the case when lenvatinib becomes commercially-available for one year [3].

Препарат	Исход	Без лenvатиниба			С лenvатинибом			
		1-й год	2-й год	3-й год	Исход	1-й год	2-й год	3-й год
Лenvатиниб	0%	0%	0%	0%	0%	5%	6%	6%
Сорафениб	0%	20%	16%	13%	0%	25%	20%	16%
ХС	100%	80%	84%	87%	100%	70%	74%	78%

Таблица 3. Структура распределения больных с радиоодрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы по вариантам лечения применительно ко всей совокупности с названной патологией в РФ, составленная на основе мнения экспертов.

Table 3. Treatment options in patients with differentiated thyroid cancer refractory to radioactive iodine as pertaining to all such patients in the Russian Federation (based on expert opinions).

Препарат	Исход	Без лenvатиниба			С лenvатинибом			
		1-й год	2-й год	3-й год	Исход	1-й год	2-й год	3-й год
Лenvатиниб	0%	0%	0%	0%	0%	5%	6%	6%
Сорафениб	0%	20%	22%	25%	0%	18%	20%	22%
ХС	100%	80%	78%	75%	100%	77%	74%	72%

Таблица 4. Структура распределения больных с радиоодрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы по вариантам лечения применительно ко всей совокупности пациентов с названной патологией в РФ на основе мнения экспертов (скорректированная гипотеза).

Table 4. Treatment options in patients with differentiated thyroid cancer refractory to radioactive iodine as pertaining to all such patients in the Russian Federation (based on expert opinions) – the revised hypothesis.

Данные о цене сорафениба, препаратов из категории ХС, L-Тироксина 125 Берлин-Хеми были получены из Государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) (по состоянию на 01.01.2017 г.). Цена препарата лenvатиниб была получена от представителя производителя по запросу. Стоимость медицинских манипуляций в структуре стоимости стандартной терапии РЩЖ определяли в соответствии с Приложениями № 8.2 и 9 к тарифному соглашению для оплаты медицинских услуг, предоставляемых территориальной программой обязательного медицинского страхования в городе Москве на 2016 г. от 25.12.2015 г.

В качестве основы для расчета распределения пациентов по вариантам лечения были использованы данные экспертной оценки, описанные в предыдущей работе [3] (см. табл. 1 и 2).

После объединения данных таблиц 1 и 2 и добавления прогнозных значений получено плановое распределение больных на три года, по мнению экспертной группы.

В результате анализа данных о динамике продаж сорафениба и ХС (представленных производителями) было отмечено, что реализация сорафениба имеет выраженную тенденцию к росту, что не укладывается в динамику, выявленную на основании решений экспертной группы и представленную в таблице 3. По этой причине было выдвинуто предположение о том, что объем продаж названного препарата будет увеличиваться за счет доли ХС (см. табл. 4).

Дисконтирование затрат при проведении АВБ не проводилось. Временной горизонт модели составил 3 года.

Результаты

Анализ влияния на бюджет (АВБ)

Число пациентов в рамках данного исследования было расчетным и вычислялось следующим образом. По данным Каприной А. Д. с соавт. [1,2], распространенность РЩЖ в РФ в 2016 г. составила 101,4 на 100 000 тысяч населения, а общее число больных – 148 202. По данным ряда авторов [8,9], доля ДРЩЖ в общей структуре РЩЖ составляет 90%, среди которых радиоiodотерапию получали 1,57%

Препарат	Без лenvатиниба				С лenvатинибом			
	Исход	1-й год	2-й год	3-й год	Исход	1-й год	2-й год	3-й год
Лenvатиниб	0	0	0	0	0	27	34	33
Сорафениб	0	108	124	148	0	97	113	131
ХС	513	431	441	445	513	415	418	427

Таблица 5. Структура распределения больных с радиоодрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы по вариантам лечения применительно ко всей совокупности с названной патологией в РФ на основе мнения экспертов (с учетом предполагаемой динамики по сорафенибу), число больных.

Table 5. Treatment options in patients with differentiated thyroid cancer refractory to radioactive iodine as pertaining to all such patients in the Russian Federation (based on expert opinions) – with the expected dynamics of sorafenib.

Препарат	Исход	1-й год	2-й год	3-й год	Итого
<i>Структура затрат без наличия лenvатиниба на рынке, руб.</i>					
Лenvатиниб	0	0	0	0	0
Сорафениб	0	148 238 563	171 207 188	204 271 339	523 717 090
ХС	205 006 458	172 197 025	176 278 105	177 964 406	526 439 536
Стандартное лечение РЩЖ	2 959 802 421	2 964 932 234	2 970 047 128	2 975 145 843	8 910 125 204
Лenvатиниб	0	49 548 810	62 428 456	60 864 775	172 842 041
<i>Структура затрат с наличием лenvатиниба на рынке, руб.</i>					
Сорафениб	0	133 414 706	155 642 898	179 758 779	468 816 383
ХС	205 006 458	165 739 636	167 238 202	170 845 829	503 823 668
Стандартное лечение РЩЖ	2 959 802 421	2 964 932 234	2 970 047 128	2 975 145 843	8 910 125 204

Таблица 6. Стоимость лечения рака щитовидной железы (РЩЖ), в т.ч. радиоодрезистентным дифференцированным раком щитовидной железы, в РФ с учетом использования препарата лenvатиниб и без него, с прогнозом уровня потребления на три года.

Table 6. Treatment costs in patients with thyroid cancer (including differentiated thyroid cancer refractory to radioactive iodine) with and without lenvatinib therapy. Three-year consumption forecast for the Russian Federation.

Вид патологии	Период	Сценарий без лenvатиниба	Сценарий с лenvатинибом	Прирост
Радиоодрезистентный ДРЩЖ	1 год	320 435 588 Р	348 703 153 Р	8,82%
	3 года	1 050 156 626 Р	1 145 482 092 Р	9,08%
РЩЖ в целом	1 год	3 285 367 821 Р	3 313 635 387 Р	0,86%
	3 года	9 960 281 830 Р	10 055 607 297 Р	0,96%

Таблица 7. Результаты анализа влияния на бюджет (АВБ).

Примечание. ДРЩЖ – дифференцированный рак щитовидной железы; РЩЖ – рак щитовидной железы.

Table 7. Results of budget impact analysis

Note. DTC – differentiated thyroid cancer; TC – thyroid cancer.

(2100 пациентов) – экспертное мнение. Из них 33% были не чувствительны к радиоактивному йоду. Данная категория пациентов нуждалась в соответствующей системной терапии, однако по разным причинам смогли получить ее только 74%. Эта категория больных и рассматривалась нами как основная когорта пациентов.

Таким образом, ежегодный прирост числа больных в рамках нашей фармакоэкономической модели составил 4,99% (см. табл. 5).

Исходя из вышеизложенного и основываясь на скорректированном распределении больных (см. табл. 4), пациенты с ДРЩЖ, резистентные к радиоидотерапии, были распределены по группам следующим образом (см. табл. 5).

Для проведения дальнейшего расчета стоимости лечения определяли цену препаратов сравнения, ХС и стандартной схемы лечения РЩЖ.

По данным, предоставленным компанией-разработчиком, цена упаковки лenvатиниба 10 мг №30 составила 99 000 руб., 4 мг №30 – 39 600 руб., то есть 5 042,40 руб. за среднюю суточную дозу в 15,3 мг, в то время как стоимость средней суточной дозы сорафениба (651 мг), по данным Государственного реестра, составляет 3 771,42 руб. (цена упаковки 200 мг №112 – 129 769,4 руб). Исходя из вышеизложенного, стоимость годового курса сорафениба составляла – 1 376 569,46 руб., лenvатиниба – 1 840 476,00 руб., ХС – 399 762,99 руб., стандартной терапии РЩЖ – 20 040,75 руб. Последующий расчет стоимости лечения – см. в таблице 6.

Из таблиц 6 и 7 видно, что использование препарата лenvатиниб увеличивает расходы бюджета на лечение радиоодрезистентного ДРЩЖ в РФ за год на 8,82%, за три года – на 9,06%. При этом стоимость терапии РЩЖ в целом за год подорожает на 0,86 %, за три – на 0,96% [10].

Непрямое сравнение результатов РКИ III SELECT и DECISION

Достаточно часто в работах клиницистов проводится прямое сопоставление эффектов, полученных в разных РКИ. В ряде случаев такое сопоставление возможно с оговоркой на наличие риска системной ошибки. Однако применение специальных математических и статистических методов позволяет добиться более точного результата. Непрямые сравнения представляют собой статистическое сравнение эффекта двух и более технологий здравоохранения относительно общего для них контроля. Таким общим контролем может быть как плацебо (чаще), так и стандартная или базисная терапия (профилактика или диагностика) [11,12]. Для сравнения результатов РКИ III SELECT и DECISION нами была использована методика непрямого сравнения, основанная на расчете отношений шансов (OR) и их доверительных интервалов, с расчетом скорректированной эффективности, описанная Ю.Е. Балыкиной и А.С. Колбиным [11,13]. Сравнение дизайна исследований представлено в таблице 8.

Параметр	DECISION (сорафениб 800 мг)	SELECT (ленватиниб 24 мг)
Количество пациентов, чел.	417 (207 в группе сорафениба)	360 (261 в группе ленватиниба)
Длительность исследования, мес.	21	36
Рандомизация	1:1	2:1
Первичная конечная точка	Выживаемость без прогрессирования опухоли (ВБП)	Выживаемость без прогрессирования опухоли (ВБП)
Вторичные конечные точки	Частота объективного ответа (ЧОО)	Частота объективного ответа (ЧОО)
	Общая выживаемость (ОВ)	Общая выживаемость (ОВ)
	Частота контроля над заболеванием (ЧКЗ)	Безопасность
	Выживаемость без прогрессирования (ВБП)	
	Длительность объективного ответа (ДОО)	
Безопасность		
Предшествующая терапия	Нет	Да (не более 1)
Прогрессирование опухоли в течение предшествующих месяцев	14	13
Подтверждение прогрессирования опухоли центральным офисом	Нет	Да
Оценка объективного ответа опухоли	RECIST 1.0.	RECIST 1.1.
Оценка ответа опухоли независимым пересмотром центрального офиса	Да	Да
Переход на препарат при прогрессировании в группе плацебо	Да	Да

Таблица 8. Основные элементы дизайна РКИ III SELECT и DECISION.

Table 8. Basic design of randomized clinical trials III SELECT & DECISION.

Исследование	SELECT			DECISION		
	Ленватиниб	Контроль	Сравнение (ДИ 95%)	Сорафениб	Контроль	Сравнение (ДИ 95%)
Подгруппы						
Число пациентов	261	131	Нет данных	207	210	Нет данных
Полная регрессия опухоли, %	1,5	0	OR 28,9 (12,5-66,9) p<0,0001	0	0	OR 24,6 (3,3-184) p<0,0001
Частичная регрессия опухоли, %	64,7	1,5		12,2	0,5	
Медиана выживаемости без прогрессирования опухоли, мес.	18,3	3,6	HR 0,21 (0,14-0,31) p<0,001	10,8	5,8	HR 0,59 (0,45-0,76) p<0,0001
Медиана общей выживаемости, мес.	Нет данных		HR=0,73 (0,50-1,07) p=0,10	Нет данных	Нет данных	HR 0,8 (0,54-1,19) p=0,14

Таблица 9. Основные результаты РКИ III SELECT и DECISION.

Table 9. Major results of randomized clinical trials III SELECT & DECISION.

Из таблицы 8 видно, что исследования были аналогичными по дизайну. Среди различий выявлено следующее: во-первых, в исследование SELECT включались пациенты с предшествующей терапией ингибиторами VEGF, а в DECISION таковые отсутствовали; дизайн исследования SELECT предполагал наличие централизованного пересмотра всех случаев прогрессирования опухоли, в то время как в исследовании DECISION решение принималось самим исследователем. Первое отличие является более значимым, однако ввиду отсутствия иных возможностей проведения сравнения описывается как ограничение исследования. Основные результаты РКИ III SELECT и DECISION представлены в таблице 9.

Из данных таблицы 9 видно, что проведение непрямого сравнения возможно по двум показателям: частота регрессии опухоли (частота объективного ответа, ЧОО) и медиана выживаемости без прогрессирования. Отметим, что в материалах исследований [9,14] рассчитывались значения отношений интенсивностей для медианы последнего фактора. Значения составили: для ленватиниба – 0,21 (0,14-0,31) и для сорафениба – 0,59 (0,45-0,76). То есть значение параметра по оценочному фактору отличается примерно в 2,5 раза в пользу большей эффективности ленватини-

ба, так как оценивается вероятность прогрессирования заболевания. При этом показатель HR характеризуется небольшим диапазоном доверительного интервала.

Сравнение по медиане общей выживаемости невозможно еще и потому, что в исследованиях по нему учтены различные ДИ – для ленватиниба авторами исследования рассчитан 99% ДИ, для сорафениба – 95% ДИ.

Исходя из вышеизложенного, в качестве критерия сравнения был использован показатель частоты объективного ответа и выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Расчет скорректированного значения показателей, проводившийся с использованием онлайн-калькулятора [15], представлен в таблице 10.

Таким образом, ЧОО препаратов ленватиниб и сорафениб соотносится по вероятности события 0,543 к 0,215, а ВПБ – 0,55 к 0,19.

Результаты анализа «затраты-эффективность»

По результатам непрямого сравнения проведен расчет показателя «затраты – эффективность». Для расчета использованы следующие значения (см. табл. 11).

Расчетный показатель	Ленватиниб		Сорафениб	
	Ответ на терапию	Нет ответа на терапию	Ответ на терапию	Нет ответа на терапию
<i>Результаты по показателю ЧОО</i>				
p	0,65	0,02	0,12	0,00
OR	1,84	0,02	0,13	0,00
RP.OR	0,01			
TP.OR	0,02		0,005	
TT.OR	1,84		0,13	
adjOR	1,19		0,27	
adjTT	0,543		0,215	
Критерий Хи-квадрат	p<0,01		p<0,01	
<i>Результаты по показателю ВБП</i>				
p	0,52	0,08	0,24	0,12
OR	1,09	0,09	0,31	0,14
RP.OR	0,1			
TP.OR	0,09		0,14	
TT.OR	1,09		0,31	
adjOR	1,2		0,23	
adjTT	0,55		0,19	
Критерий Хи-квадрат	p<0,01		p<0,01	

Таблица 10. Поэтапный расчет скорректированной эффективности ленватиниба и сорафениба по материалам РКИ III SELECT и DECISION (ДИ 95%).

Примечание. OR (англ. odds ratio) – отношение шансов; HR (англ. hazard ratio) – отношение интенсивностей; RP.OR – отношение шансов показателя эффекта в эталонной группе плацебо; TP.OR – отношение шансов показателя эффекта в основной группе к группе плацебо; TT.OR – отношение шансов показателя эффекта в сравниваемых группах; adjOR – скорректированное отношение шансов; adjTT – искомая величина эффекта с поправкой на группу контроля; ЧОО – частота объективного ответа (частота регрессии опухоли); ВБП – выживаемость без прогрессирования.

Table 10. Stepwise computation of adjusted effectiveness of lenvatinib and sorafenib based on randomized clinical trials III SELECT & DECISION (CI 95%).

Note. ND – no data; OR – odds ratio; HR (hazard ratio) – the ratio of intensities; RP.OR – the odds ratio of the therapeutic effect in the placebo reference group; TP.OR – the odds ratio of the therapeutic effect in the study and the placebo group; TT.OR – the odds ratio of the therapeutic effect in the compared groups; AdjOR – adjusted odds ratio; AdjTT – the therapeutic effect, adjusted for the control group; TRG – tumor regression grade; PFS – progression-free survival.

Расчетные данные	Ленватиниб	Сорафениб	Значение в расчетной формуле
Цена годового курса лечения препаратом	1 840 476 руб.	1 376 569 руб.	DC
Скорректированное значение частота объективного ответа, UE	0,543	0,215	Ef
Скорректированное значение выживаемости без прогрессирования, UE	0,55	0,19	Ef

Таблица 11. Данные для расчета показателя «затраты-эффективность» (CER) для препаратов сорафениб и ленватиниб по ЧОО и ВБП.

Примечание. ЧОО – частота регрессии опухоли; ВБП – выживаемость без прогрессирования; UE – условная единица.

Table 11. The data on TRR and PFS used to calculate the «cost-effectiveness» ratio (CER) for sorafenib and lenvatinib.

Note. TRR – tumor regression rate; PFS – progression-free survival; AU – arbitrary unit.

В соответствии с данными таблицы 12 проведем расчет CER по ЧОО и ВБП:

CER_{ЧОО} (ленватиниб) = 3 391 579 руб.;

CER_{ЧОО} (сорафениб) = 6 391 451 руб.;

CER_{ВБП} (ленватиниб) = 3 368 077,62 руб.;

CER_{ВБП} (сорафениб) = 7 285 717 руб.;

Значения CER ленватиниба очевидно выше аналогичного показателя для сорафениба, однако известно, что цена годового курса терапии существенно выше у ленватиниба. Для оценки необходимости дополнительных затрат прибегают к использованию инкрементального показателя, который отражает стоимость дополнительной единицы эффективности – ICER.

ICER_{ЧОО} (ленватиниб vs сорафениб) = 1 417 443,86 руб.

ICER_{ВБП} (ленватиниб vs сорафениб) = 1 297 618,20 руб.

В соответствии с данными Росстата порог готовности платить (ПГП) оставляет для РФ (по данным на 2016 г.) значение – 1 688 503,83 руб., Это значение существенно больше ICER (ленватиниб vs сорафениб).

Обсуждение

Результаты исследований характеризуют безопасность рассматриваемых препаратов как сходную, так как частота случаев отмены терапии или снижения дозы препаратов, связанные с развитием серьезных нежелательных явлений, по данным клинических исследований, существенно не различались. При этом следует заметить, что ряд авторов характеризуют описанные таргетные препараты и особенно ленватиниб как эффективные и перспективные [16,17,18].

Полученные результаты анализа влияния на бюджет свидетельствуют, что введение в терапию РЩЖ препарата ленватиниб несколько увеличивает необходимый размер бюджетных ассигнований на лечение РЩЖ в целом и радийодрезистентного ДРЩЖ в частности. Обращает на себя внимание, что если на стоимость терапии ДРЩЖ введение ленватиниба влияет более существенно (прирост около 9%), то терапия РЩЖ в целом дороже менее чем на 1%, что не является значимым.

В ходе проведения непрямого сравнения были отмечены несколько фактов, которые можно оценить, как ограничения насто-

ящего исследования. Так, ограничением выступило допущение о сходстве дизайна SELECT и DECISION. Во-первых, в SELECT включались пациенты с предшествующей терапией ингибиторами VEGF, в DECISION подобная предшествующая терапия отсутствовала. Следует отметить небольшое число больных, имевших данное отличие, а предшествующая терапия включала не более одного курса. Кроме того, при описании исследований, касающихся клинической апробации препаратов, предназначенных для лечения онкологической патологии, достаточно часты случаи изменения структур выборок, связанных с переходом больных из групп контроля в экспериментальные группы и др. изменения структуры исходной выборки совокупности и условий исследования. Подобные изменения, так же, как и случаи с предшествующей анти-VEGF-терапией, способны повлиять на конечный результат, при этом воздействие этих факторов также будет невозможно оценить. Данный факт является ограничением исследования.

Вторым отличием/ограничением в дизайне исследования SELECT было наличие централизованного пересмотра всех случаев прогрессирования опухоли, в то время как в исследовании DECISION решение принималось самим исследователем. Заметим, что данный фактор способен повлиять лишь на показатель выживаемости без прогрессирования, при этом не слишком значимо. Во всех других элементах дизайна точки и формы контроля совпадают, что делает возможность системной ошибки ничтожной.

Кроме того, в ходе непрямого сравнения в качестве сравниваемых факторов у нас была возможность выбрать один из трех – выживаемость без прогрессирования, частоту объективного ответа, общую выживаемость.

Последний фактор был отброшен сразу, так как в SELECT значения признака рассчитывались для ДИ 99%, в DECISION – для ДИ 95%. Таким образом, не прямое сравнение проводилось по результатам ЧОО и ВВП. Кроме того, из данных таблицы 10 видно, что размер доверительных интервалов по показателям эффективности велик, что свидетельствует о низком уровне рандомизации выборок и небольшой силе исследований в целом. Сложившаяся ситуация, к сожалению, является типичной при анализе выборных совокупностей, характеризующих онкопатологию, поэтому тоже выступает ограничением исследования.

Обращают на себя внимание результаты, полученные в ходе расчета CER для лenvатиниба и сорафениба. Полученные значения показывают сумму бюджетных средств, которые необходимо потратить для того, чтобы с 95%-й вероятностью добиться эффекта у одного пациента в течение года терапии. Иными словами, если принять вышеописанные допущения, то оказывается, что для эффективного лечения 100 больных радиоодрезистентным ДРЩЖ с использованием сорафениба бюджету необходимо потратить около 690 000 000 руб., а с использованием лenvатиниба – около 340 000 000 руб. что, несомненно, характеризует последний как экономически обоснованный.

Говоря об ICER (лenvатиниб vs сорафениб) следует отметить, что значения порога готовности платить имеют несколько градаций. Принято считать, что если:

- дополнительные затраты на единицу эффективности меньше ВВП, то оцениваемое медицинское вмешательство является выгодным вложением;
- дополнительные затраты на единицу эффективности на уровне от ВВП до трех ВВП (ПГП), то медицинское вмешательство экономически эффективно;
- дополнительные затраты на единицу эффективности на уровне от одного до двух ПГП (3-6×ВВП на душу населения), то медицинское вмешательство погранично приемлемо;
- дополнительные затраты на единицу эффективности выше уровня двух ПГП (6×ВВП), то медицинское вмешательство считается неприемлемым, так как сопряжено с высокими затратами.

Исходя из этого, применение лenvатиниба следует оценить, как экономически эффективное [19].

Выводы

1. Препарат лenvатиниб зарекомендовал себя как эффективное средство с управляемым профилем безопасности для монотерапии дифференцированного РЩЖ, рефрактерного к радиоактивному йоду.
2. Расчет CER по показателю «частота объективного ответа» показал, что затраты на эффективный годовой курс лечения эпизода радиоодрефрактерного ДРЩЖ с использованием сорафениба составляют – 6 391 451 руб., с использованием лenvатиниба – 3 391 579 руб., то есть более экономически и клинически обосновано назначение лenvатиниба.
3. Расчет CER по показателю «выживаемость без прогрессирования» показал, что затраты на эффективный годовой курс лечения эпизода радиоодрефрактерного ДРЩЖ с использованием сорафениба составляют 7 285 716,92 руб., с использованием лenvатиниба – 3 368 077,62 руб., то есть более экономически и клинически обосновано назначение лenvатиниба.
4. Прямое сравнение стоимости лenvатиниба и сорафениба показало, что использование препарата лenvатиниб за 1 год лечения практически не оказывает влияния на стоимость терапии РЩЖ в целом.
5. Дополнительные затраты, связанные с применением лenvатиниба для лечения ДРЩЖ (по отношению к порогу готовности платить) являются экономически эффективными.

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской деятельности Межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов» (президент – акад. РАН В. И. Петров).

Данная статья опубликована при поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Литература:

1. Каприн А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2014 г. (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петровская. М. 2016; 250 с.
2. Каприн А. Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петровская. М. 2015; 236 с.
3. Фролов М. Ю., Рогов В. А. Фармакоэкономическое обоснование применения препарата Лenvима® (лenvатиниб) при прогрессирующем дифференцированном раке щитовидной железы, рефрактерном к радиоактивному йоду, в Российской Федерации. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2016; 1: 23-31.
4. Алиева С. Б. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака щитовидной железы / С. Б. Алиева, Ю. В. Алымов, А. М. Мудунов и др. М. 2014; 27 с.
5. Румянцев П. О. Роль таргетной терапии мультикиназными ингибиторами в лечении резистентного к радиоидтерапии дифференцированного рака щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015; 11 (2): 25-32.
6. Brown R. L., J. A. de Souza, Cohen E. E. W. Thyroid Cancer. Burden of Illness and Management of Disease. Journal of Cancer. 2011; 2: 193-199.
7. Cabanillas M. E., Habra M. A. Lenvatinib: Role in thyroid cancer and other solid tumors. Cancer Treat Rev. 2016 Jan.; 42: 47-55. DOI: 10.1016 – j.ctrv.2015.11.003. Epub 2015 Dec 2.
8. Мудунов А. М., Румянцев П. О., Подвязников С. О. и др. Резолюция по итогам Экспертного совета «Современные подходы

к лечению дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к терапии радиоактивным йодом. Опухоли головы и шеи. 2015; 5 (3): 59-63.

9. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014; 384 (9940): 319-328.

10. Ягудина Р.И. Теоретические основы фармакоэкономического метода: анализ «влияния на бюджет». Фармакоэкономика: Теория и практика. 2011; 4 (2): 9-12.

11. Балыкина Ю.Е., Колбин А.С. Использование не прямых сравнений при проведении фармакоэкономической экспертизы. Фармакоэкономика: Теория и практика. 2013; 6 (4). Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-nepriamyh-sravneniy-pri-provedenii-farmakoeconomicheskoy-ekspertizy.pdf>. Дата обращения: 12.01.16.

12. Горяинов С.В., Реброва О.Ю. Непрямые сравнения в оценке медицинских технологий. Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (2): 6-9.

13. Bucher H.C., Gordon H.G., Lauren E.G. et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Epidemiology*. 1997; 50 (6): 683-691.

14. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L. et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 621-630.

15. Медицинская статистика. Расчёт отношения шансов с 95% доверительным интервалом. (Онлайн калькулятор). Режим доступа: <http://medstatistic.ru/calculators/calccodds.html>. Дата обращения: 12.01.2017.

16. Elliot M., Larson B., Kazi D.S. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ*. 2015; 93: 118-124.

17. Fordham B.A., Kerr C.L., de Freitas H.M. et al. Health state utility valuation in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Patient Prefer Adherence*. 2015 Nov 3; (9): 1561-1572. DOI: 10.2147/PPA.S90425.

18. Frampton J.E. Lenvatinib: A Review in Refractory Thyroid Cancer. *Target Oncol*. 2016 Feb; 11 (1): 115-22. DOI: 10.1007/s11523-015-0416-3.

19. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А. Методология анализа «Затраты-эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2012; 4: 3-8.

References:

1. Kaprin A.D. Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality) [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 g. (zabolevaemost' i smertnost')* (in Russian)] / A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, G.V. Petrovskaya. M. 2016; 250 s.

2. Kaprin A.D. State of cancer care in Russia in 2015 [*Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2015 godu* (in Russian)] / A.D. Kaprin, V.V. Starinskii, G.V. Petrovskaya. M. 2015; 236 s.

3. Frolov M. Yu., Rogov V. A. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya/PHARMACOECONOMICS*.

Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2016; 1: 23-31.

4. Alieva S.B. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of thyroid cancer [*Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu raka shchitovidnoi zhelezy* (in Russian)] / S. B. Alieva, Yu. V. Alymov, A. M. Mudunov i dr. M. 2014; 27 s.

5. Rumyantsev P.O. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2015; 11 (2): 25-32.

6. Brown R.L., J.A. de Souza, Cohen E.E.W. Thyroid Cancer. Burden of Illness and Management of Disease. *Journal of Cancer*. 2011; 2: 193-199.

7. Cabanillas M.E., Habra M.A. Lenvatinib: Role in thyroid cancer and other solid tumors. *Cancer Treat Rev*. 2016 Jan.; 42: 47-55. DOI: 10.1016 – j.ctrv.2015.11.003. Epub 2015 Dec 2.

8. Mudunov A.M., Rumyantsev P.O., Podvaznikov S.O. i dr. *Opuhohli golovyi shei*. 2015; 5 (3): 59-63.

9. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014; 384 (9940): 319-328.

10. Yagudina R.I. *Farmakoeconomika: Teoriya i praktika*. 2011; 4 (2): 9-12.

11. Balykina Yu.E., Kolbin A.S. *Farmakoeconomika: Teoriya i praktika*. 2013; 6 (4). URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/ispolzovanie-nepriamyh-sravneniy-pri-provedenii-farmakoeconomicheskoy-ekspertizy.pdf>. Accessed: 12.01.16.

12. Goryainov S.V., Rebrova O. Yu. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2012; 9 (2): 6-9.

13. Bucher H.C., Gordon H.G., Lauren E.G. et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Epidemiology*. 1997; 50 (6): 683-691.

14. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L. et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 621-630.

15. Medical statistics. Calculation of odds ratios with 95% confidence interval. (Online calculator) (in Russian). URL: <http://medstatistic.ru/calculators/calccodds.html>. Accessed: 12.01.2017.

16. Elliot M., Larson B., Kazi D.S. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ*. 2015; 93: 118-124.

17. Fordham B.A., Kerr C.L., de Freitas H.M. et al. Health state utility valuation in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Patient Prefer Adherence*. 2015 Nov 3; (9): 1561-1572. DOI: 10.2147/PPA.S90425.

18. Frampton J.E. Lenvatinib: A Review in Refractory Thyroid Cancer. *Target Oncol*. 2016 Feb; 11 (1): 115-22. DOI: 10.1007/s11523-015-0416-3.

19. Yagudina R.I., Kulikov A. Yu., Metelkin I.A. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2012; 4: 3-8.

Сведения об авторах:

Фролов Максим Юрьевич – к.м.н., доцент курса ФУВ кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета. Адрес: пл. Павших борцов, д. 1, г. Волгоград, Россия, 400131. Тел.: +7 (8442)-33-80-85. e-mail: mufrolov66@gmail.com.

Рогов Владимир Александрович – к.ф.н., старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения Волгоградского государственного медицинского университета. Адрес: пл. Павших борцов, д. 1, г. Волгоград, Россия, 400131. Тел.: +7 (8442)-33-80-85. e-mail: var85@ya.ru.

About the authors:

Frolov Maxim Yurievich – PhD (candidate of medical sciences), assistant professor (FUV module) of Clinical pharmacology and intensive therapy department of Volgograd state medical university. Address: pl. Pavshikh Bortsov, 1, g. Volgograd, Russia, 400131. tel: +7 (8442)-33-80-85. e-mail: mufrolov66@gmail.com.

Rogov Vladimir Alexandrovich – candidate of pharmaceutical sciences of management and economics of pharmacy, medical and pharmaceutical merchandising department of Volgograd state medical university. Address: pl. Pavshikh Bortsov, 1, g. Volgograd, Russia, 400131. tel: +7 (8442)-33-80-85. e-mail: var85@ya.ru.