

# Сравнительный фармакоэкономический анализ препаратов Пакликал® и Таксол® в условиях Российской Федерации

Белоусов Д.Ю., Чеберда А.Е.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

**Резюме.** Рак яичника является грозным онкологическим заболеванием, которому присуще сравнительно позднее выявление и тяжелое течение, что приводит к значительной смертности среди пациенток. Одним из наиболее хорошо зарекомендовавших себя подходов к лечению поздних стадий рака яичников является комбинация таксанов, таких как паклитаксел, с препаратами платины. К сожалению, физико-химические свойства паклитаксела (препарат Таксол®) приводят к тому, что применение препарата сопряжено с использованием дорогостоящего, аллергенного и сложного в применении эмульгатора, требующего проведения комплексной премедикации перед введением. Недавно разработанная технология мицелизации паклитаксела позволила создать препарат пакликал®, позволяющий осуществлять лечение без комплексной премедикации и специализированных систем введения. Проведенные исследования выявили, что Пакликал® не уступает Таксолу® по показателям эффективности и безопасности. Ввиду высокой востребованности таксанов в онкологии представляется интересным провести сравнительный фармакоэкономический анализ Таксола® и Пакликала®, чему и посвящена данная работа. *Цель.* Оценить фармакоэкономические свойства препаратов Пакликал® и Таксол® качестве адъювантной химиотерапии в сочетании с карбоплатином у больных с рецидивирующим эпителиальным раком яичника в условиях Российской Федерации *Методология.* Анализ проводился с позиции организации здравоохранения РФ на федеральном и региональном уровне, а также с позиции общественного интереса РФ путём построения комплексной модели, состоящей из модели «дерево принятия решений» для моделирования непосредственно лечения и модели Маркова для моделирования выживаемости пациентов на протяжении года после окончания лечения. Длина цикла модели Маркова составила 1 месяц. Моделировались две когорты численностью 1000 человек, каждая из которых проходила лечение по схеме, предполагающей использование одного из сравниваемых препаратов в сочетании с карбоплатином, а также полный комплекс лечебно-диагностических мероприятий в соответствии с действующим Стандартом. В качестве источника данных о клинической эффективности использованы результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования, в котором изучалась эффективность, безопасность и переносимость препаратов сравнения. На основании существующих Стандартов медицинской помощи была произведена оценка затрат системы здравоохранения на диагностику и лечение рака яичника в каждой из симулируемых групп. Также были учтены непрямые затраты, такие как потеря ВВП и выплаты по инвалидности. Были проведены анализы минимизации затрат, эффективности, фармакоэкономической целесообразности и «влияния на бюджет», а также анализ чувствительности. *Результат.* Показатель минимизации затрат для препарата Пакликал® составил -3 544 819 руб., что указывает на экономию средств системы здравоохранения при использовании данного препарата. Пакликал® также доминировал по показателю CER (259 703,5 руб. — для Пакликала®, 306 852,6 руб. — для Таксола®), при этом ввиду того, что препарат связан с увеличением эффективности лечения и снижением затрат, расчёт ICER не потребовался. В качестве показателя эффективности выступало число выживших пациентов без прогрессирования заболевания через 12 месяцев после окончания лечения. Анализ влияния на бюджет указал на существенное снижение бюджетного бремени при использовании Пакликала®, а именно экономию в 3,6% что составляет 130 919 руб. на 100 000 населения (с учётом заболеваемости раком яичников). Анализ фармакоэкономической целесообразности указывает на то, что оба препарата адекватны для нужд системы лекарственного возмещения в РФ, однако Пакликал® более привлекателен ввиду wTP/CER равного 5,7 (при 4,8 у Таксола®). Анализ чувствительности подтвердил устойчивость полученного результата. *Выводы.* Применение препарата Пакликал® связано с более высокой эффективностью использования средств системы здравоохранения (ввиду доминирования по показателю CER), снижением прямых затрат на 3 544 819 руб., лучшей абсолютной выживаемостью без прогрессирования заболевания через год после окончания лечения и снижением бюджетного бремени на 3,6% на 100 000 населения. Оба сравниваемых препарата целесообразны в рамках системы лекарственного возмещения, при этом

Пакликал® несколько более привлекателен. Применение препарата Пакликал® у онкологических пациенток, страдающих раком яичника в Российской Федерации, представляется высокоцелесообразным.

**Ключевые слова:** онкология, Пакликал®, Таксол®, рак, яичник, таксан, фармакоэкономика, анализ эффективности затрат, анализ минимизации затрат, анализ влияния на бюджет

### Comparative pharmacoeconomic analysis of Paclical® and Taxol® in the Russian Federation

Cheberda A.E., Belousov D.U.

LLC «Center for pharmacoeconomics research», Moscow

**Abstract.** Ovarian cancer is a severe oncological disease, characterized by relatively late detection and unfavorable course leading to significant mortality among affected patients. One of the most well-proven treatment strategies is combination of taxanes such as Paclitaxel with platinum compounds. Unfortunately physicochemical properties of Paclitaxel (Taxol®) necessitate using it with an expensive, highly allergenic and hard to manage emulsifier that requires an extensive premedication regime before administration. A recently developed technology for micronizing Paclitaxel has allowed to create a new drug form, Paclical®, which allows to carry out chemotherapy without a need for complex premedication and specialized infusion systems. Available randomized clinical trial data indicates that Paclical® is not inferior to Taxol® in terms of safety and efficacy. Since taxanes are in high demand in oncology, it appears worthwhile to carry out a pharmacoeconomic comparison of Paclical® and Taxol®, which is the subject of current research effort. *Aim.* To perform the pharmacoeconomic analysis of Paclical® and Taxol® as adjuvants for Carboplatine for patients with recurrent epithelial ovarian cancer within context of Russian Healthcare. *Methodology.* This PHe is conducted perspective of public health organizations of the RF at federal and national levels, as well as from general social interest perspective. A complex PHe model consisting of a “decision tree” (to model treatment proper) and a Markov model (to model survival without progression over timespan of 12 months) was constructed. Cycle length for the Markov component of the model was set at 1 month. Two groups composed of 1000 patients each was simulated, each receiving one of the investigated drugs in combination with carboplatine, as well as full set of diagnostic and therapeutic interventions as outlined in relevant Russian standards. Randomized clinical trial dedicated to safety, tolerability and efficacy of the investigated compounds was used as data source. Direct medical costs in each simulated group were estimated using existing standards. Indirect costs including GDP loss and disability payments were also accounted for. Cost-effectiveness analysis, Cost-minimization analysis, Budget impact analysis, pharmacoeconomic expediency assessment and sensitivity analysis were performed. *Result.* Cost-minimization indicator for Paclical® was determined to be -3 544 819 rub., indicating reduction of direct costs when using this drug. Paclical® also dominated in terms of CER (259 703,5 rub. for Paclical® and 306 852,6 rub. for Taxol®), and since use of Paclical® was associated with both increased effectiveness and cost reduction, ICER calculation was not necessary. Overall number of patients surviving without progression at 12-month mark was used as efficacy criterion. Budget impact analysis has found that Paclical® is associated with reduction of budgetary burden, specifically a 3,6% saving that corresponds to 130 919 rub. per 100 000 of population (adjusted for ovarian cancer incidence). Pharmacoeconomic expediency assessment indicated that both drugs are acceptable for purposes of drug reimbursement system but Paclical® is somewhat more appealing due to wTP/CER indicator of 5,7 (with Taxol® having 4,8). Sensitivity analysis has confirmed the robustness of these findings *Conclusion.* Use of Paclical® is associated with higher healthcare resources utilization efficiency due to Paclical®’s domination in terms of CER indicator, as well as direct cost reduction of 3 544 819 rub., better absolute progression-free survival at 12-month mark, and reduction of budgetary burden by 3,6% per 100 000 of population. Both drugs being investigated are acceptable as part of drug reimbursement system but Paclical® is slightly more attractive. Thus, use of Paclical® in Russian oncological patients with ovarian cancer appears highly expedient.

**Key words:** oncology, Paclical®, Taxol®, taxane, pharmacoeconomics, ovary, cancer, cost-effectiveness analysis, cost minimization analysis, budget impact analysis

Автор, ответственный за переписку:

Чеберда Алексей Евгеньевич — к.м.н., MBA, зам. ген. директора ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; e-mail: alx@consultant.com; www.HealthEconomics.ru

### Введение

Рак яичника (РЯ) является тяжёлым онкологическим заболеванием, играющим важную роль в общей картине онкогинекологической заболеваемости и смертности в Российской Федерации. Так, на 2014 г. в Российской Федерации превалентность РЯ составляла 70,5 на 100 000 населения [18]. При этом среди впервые выявленных случаев заболевания на III стадию приходилось 40,4% больных, а на IV — 20,5%

[18], что означает сравнительно неблагоприятный прогноз и тяжёлое течение заболевания [9, 23, 27] у более чем 60% пациенток с впервые выявленным раком яичников. Тем не менее, современные методы лечения, включающие химиотерапию препаратами платины и современные цитостатические средства, позволяют добиться существенного увеличения продолжительности общей и безрецидивной выживаемости среди пациенток со сравнительно поздней стадией онкологического процесса [23, 27]. Среди

современных цитостатических препаратов, применяемых в сочетании с препаратами платины в рамках терапии РЯ, одним из наиболее востребованных является паклитаксел [1, 11]. К сожалению, данный препарат является чрезвычайно малорастворимым. Это приводит к необходимости использования препарата Кремафор® — токсичного неионного солюбилизатора и эмульгатора. Помимо токсичности, данный эмульгатор характеризуется крайне высокой аллергенностью (приводящей к необходимости проведения комплексной премедикации пред каждым введением), а также способностью экстрагировать высокотоксичные компоненты из материалов, используемых при производстве типичных систем для внутривенных вливаний (что приводит к необходимости использовать дорогостоящие специализированные системы) [1, 11, 27]. Вышеперечисленные ограничения обуславливают потребность в создании форм паклитаксела, не требующих использования эмульгатора Кремафор® для введения. Решением этой проблемы стала мицеллярная технология XR-17, позволяющая сформировать водорастворимые наночастицы, состоящие из биомиметического анионного поверхностно-активного вещества и паклитаксела. Данная рецептура, получившая название Пакликал®, позволяет избежать комплексной премедикации перед введением лекарственного средства, не требует использования специализированных систем введения, а также приводит к общему снижению числа серьезных нежелательных явлений (СНЯ) [7]. Проведенное РКИ III фазы, направленное на сравнение терапии препаратом Пакликал® и карбоплатином с терапией паклитакселом (Таксол®, использующий Кремафор®) и карбоплатином, показало, что препарат Пакликал® не уступает препарату Таксол® (использующему Кремафор®) по показателям эффективности и безопасности [12]. Ввиду высокой потребности Российской онкологии в препаратах, основанных на паклитакселе, представляется актуальным произвести фармакоэкономическую оценку препаратов Пакликал® и Таксол® на основании имеющихся сведений РКИ, с целью выявления наиболее экономически рационального из этих двух препаратов в условиях здравоохранения РФ, что и является предметом настоящего анализа.

### Цель исследования

Оценить фармакоэкономические свойства препаратов Пакликал® и Таксол® качестве адъювантной химиотерапии в сочетании с карбоплатином у больных с рецидивирующим эпителиальным раком яичника в условиях Российской Федерации

### Задачи исследования

1. Определить современные подходы к лечению пациентов с эпителиальным раком яичника.

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

### Методология исследования

Настоящее исследование проводилось в соответствии с отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования», применяемому в Российской Федерации (РФ) [19]. Применяли следующую методологическую схему: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержек); определение критериев безопасности; выбор исходов; проведение анализа эффективности затрат; анализа чувствительности; анализа «влияния на бюджет», формирование выводов и рекомендаций.

Был проведён поиск научных публикаций, посвящённых РКИ, сетевым мета-анализам и систематическим обзорам лечения ХБС у онкологических больных. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевыми словами были: «clinical trials», «meta-analysis», «economics», «pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «oncology» «paclical» «paclitaxel» «ovarian» «cancer» и другие.

**Критерии включения.** В анализ вошли публикации, в которых описывались РКИ, изучавшие эффективность и безопасность применения различных сравниваемых таксанов при терапии РЯ.

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

**Целевой популяцией** были пациентки старше 18 лет с верифицированным диагнозом «рецидивирующий эпителиальный рак яичника» (III стадия), после 1-ой линии химиотерапии и циторедуктивно-го хирургического вмешательства.

**Количество анализируемых пациентов:** в каждой моделируемой альтернативной группе по 1000 больных.

**Перспектива анализа.** Фармакоэкономический анализ осуществлён с позиции российской системы здравоохранения в рамках системы обязательного медицинского страхования (ОМС), анализ влияния на бюджет проводился с точки зрения общественной перспективы.

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

**Временной горизонт.** Исследование охватывает период назначения альтернативных схем терапии в течение 18 недель (6 циклов терапии). После этого для нужд проведения ВИА выполнялся дополнительный анализ выживаемости продолжительностью 12 месяцев.

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

- Пакликал® (мицеллярная форма паклитаксела);
- Таксол® (форма паклитаксела, основанная на эмульгаторе Кремафор®)

**Источники данных о сравнительной клинической эффективности:** РКИ III фазы, направленные на сравнение терапии препаратами Пакликал® и Таксол® [12].

**Критерии клинической эффективности:**

- Выживаемость без прогрессирования по RECIST [2] в течение 12 месяцев.

**Критерии безопасности:**

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

**Источник данных о ценах на сравниваемые препараты:**

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

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

- стоимость фармакотерапии НЯ (в качестве цен на препараты рассматривались средневзвешенные цены тендеров, проведённых в РФ в 2015 г., на основе данных IMS Health Russia [13] а также открытого агрегатора розничных цен artekamos.ru [17]);
- стоимость введения лекарственных препаратов;
- стоимость, ассоциированная с использованием стационара в рамках премедикации, консультациями специалистов [22].

В качестве цен на диагностику, лабораторные и инструментальные методы исследований были взяты тарифы на медицинские услуги, утверждённые приказом Московского городского ФОМС в 2015 г. [22].

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

ществующей практики проведения медико-социальной экспертизы [20] предполагалось, что пациентки без признаков прогрессирования заболевания после окончания основного курса терапии могут частично осуществлять трудовую деятельность и имеют II группу инвалидности.

**Обзор клинико-экономической модели.** В ПО Microsoft Excel была создана комплексная модель, состоящая из модели «древа принятия решений» (рис. 1.) (для нужд моделирования базового курса терапии) и модели Маркова для нужд моделирования выживаемости без прогрессирования с целью проведения ВИА (рис. 2). Пациенты, успешно прошедшие «древо принятия решений» (т.е. не выбывшие по причине смерти и прошедшие более одного цикла терапии) переходят на вход модели Маркова. Следует заметить, что для нужд этапа «древа решений» отдельно учитывались события выбывания, не связанного со смертью для каждого цикла. При этом на Марковский этап переходят все пациенты, получившие более одного полного цикла (то есть вся подгруппа пациентов полностью удовлетворяющих требованиям протокола лечения, описанного в РКИ [12]), что позволяет учесть влияние на общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования прерванных курсов лечения и в полной мере использовать имеющиеся данные РКИ [7, 12]. Общая продолжительность первого этапа составляет 18 недель и симулирует 6 трёхнедельных курсов базовой терапии. Марковская модель, в которую поступают прошедшие этап «древа решений» пациенты, имела длину цикла, равную одному месяцу, и была разработана в соответствии с существующей практикой проектирования Марковских моделей для нужд медико-биологического моделирования [7]. Вероятность наступления прогрессирования для каждого последующего цикла, для каждого из исследуемых препаратов была получена на основании опубликованных кривых Каплана–Мейера [12] по методике *P. Guyot et al* [3]. Общее число циклов в модели Маркова было равно 12, что соответствует году последующего наблюдения пациентов и достаточно для того, чтобы адекватно отразить особенности влияния исследуемых препаратов на показатели выживаемости и прогрессирования.

В ходе моделируемого курса терапии на этапе «древа решений» для каждой симулируемой группы регистрируется набор параметров клинической эффективности и безопасности, а также параметры прямых медицинских затрат. На этапе Марковского моделирования регистрировались параметры непрямых немедицинских затрат, при этом на основании существующей практики медико-социальной экспертизы [20, 27] считалось, что пациенты, у которых отсутствует прогрессирование, частично способны осуществлять трудовую деятельность и имеют вторую группу инвалидности, в то время как пациенты с прогрессированием получают первую группу ин-

валидности. Объём выплат, связанных с инвалидностью, рассчитывался на основании действующего законодательства [26].

Модель оценивает экономическую эффективность препаратов сравнения и основана на результатах РКИ III фазы, осуществляющей прямое сравнение исследуемых препаратов [12]. Модель учитывает вероятности возникновения наиболее распространённых и значимых НЯ, а также обобщённую вероятность отмены лечения по любой причине и вероятность смерти.

Этап моделирования, представляющий собой «дерево решений», содержит 6 последовательных условных переходов между циклами терапии, на каждом из которых регистрируются клинически значимые параметры, включая возникновение НЯ, смерть и необходимость отмены терапии ввиду СНЯ или иных причин. Также регистрируются все связанные с терапевтическими и диагностическими вмешательствами прямые медицинские затраты, включая затраты, связанные с НЯ, и затраты на терапию и диагностику в рамках действующих стандартов [21].

Марковский этап моделирования предполагает наличие двух взаимоисключающих состояний, а именно выживание без прогрессирования и наступление прогрессирования. Переход пациентов возможен только из состояния без прогрессирования в состояние с прогрессированием. Поскольку вероятности прогрессирования различны для разных месяцев наблюдения, целесообразно представлять каждый «месяц без прогрессирования» как отдельное состояние.

Модель учитывает прямые медицинские и непрямые немедицинские затраты, включая прямые затраты на коррекцию НЯ.

#### Ключевые допущения модели

- Нейропатические расстройства, возникшие в результате терапии и соответствующие критериям CIPN [4], частично компенсируются назначением дулоксетина (допущение основано на рекомендациях Американского Общества Клинической Онкологии [4]).
- Пациенты имеют болевой синдром (что характерно для пациентов с РЯ при данной стадии течения онкологического процесса [9, 23, 27]), однако он успешно контролируется путём назначения трансдермальной системы доставки фентанила.
- На этапе Марковского моделирования отсутствует смертность, переход пациентов возможен только из состояния, характеризующего отсутствием прогрессирования, в состояние, характеризующее наличием прогрессирования по критериям RECIST.
- Отсутствует разница между сравниваемыми препаратами в отношении приверженности терапии.

- Средняя площадь тела пациентки составляет 1,8 м<sup>2</sup>.
- У пациенток отсутствуют нарушения клиренса креатинина.

После осуществления моделирования были проведён ряд анализов.

**Анализ прямых медицинских затрат** (Direct medical Costs / DC). Анализ прямых медицинских затрат был осуществлён на основании тарифов ТФОМС [22] и действующих стандартов [21]. Анализ включает прямые затраты на диагностику, корректировку курса лечения, консультации специалистов, резервирование стационара для проведения премедикации и введения препаратов, стоимость всех задействованных медицинских препаратов, включая премедикацию и коррекцию НЯ.

Ввиду отсутствия чётких, однозначных стандартов коррекции НЯ при применении таксанов в рамках терапии РЯ в данной модели эти параметры установлены на основании источников литературы [1, 4, 9, 18, 23, 27], а также экспертного мнения релевантных клинических специалистов (опрошено 5 врачей-онкологов и 14 врачей-терапевтов).

**Анализ эффективности затрат** (Cost-Effectiveness Analysis / CEA). Для каждой из исследуемых форм паклитаксела был проведён расчёт показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER). Показатель CER выражает затраты, понесённые системой здравоохранения для достижения определённых показателей эффективности. В рамках данного анализа эффективность (действенность) была выражена с помощью конечной точки, представляющей собой число выживших пациентов, у которых отсутствуют признаки прогрессирования по RECIST через 12 месяцев после окончания основного курса терапии.

Доминирующим считался препарат, обладающий наименьшим показателем CER. Расчёт показателя CER осуществлялся по следующей формуле [27]:

$$CER = DC \div Ef$$

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

В случаях, когда применение более эффективного препарата сопряжено с увеличением затрат, целесообразен расчёт показателя ICER (Incremental cost-effectiveness ratio) — инкрементального (добавленного) соотношения затраты/эффективность, отражающего стоимость каждой дополнительной единицы эффективности, связанной с применением более эффективного метода [27].

Временной горизонт анализа CEA равен суммарному горизонту моделирования всех этапов модели.

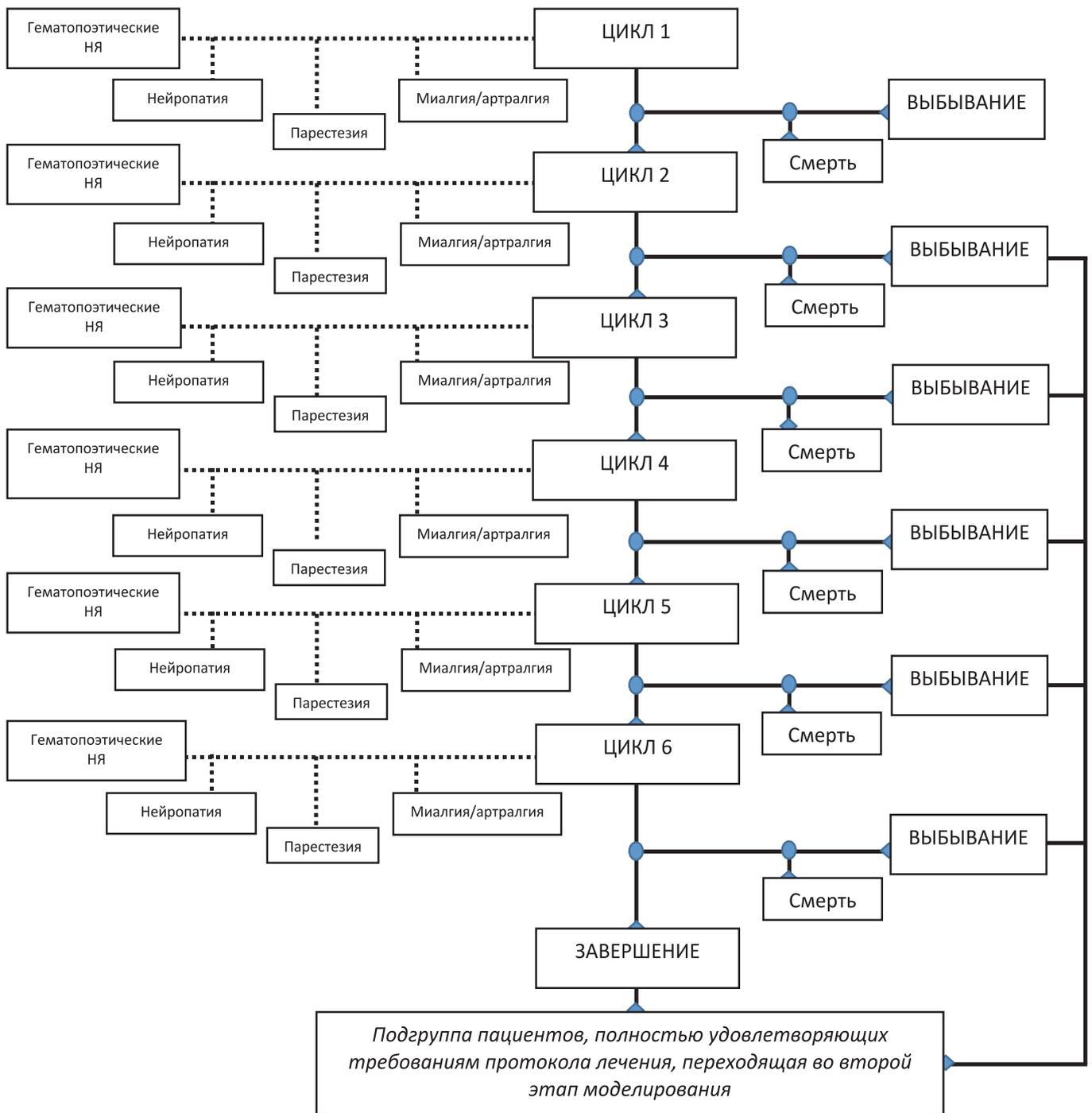


Рис. 1. Обзор «древа принятия решений»

**Анализ минимизации затрат** (Cost-minimization Analysis / CMA). Анализ «минимизации затрат» (Cost-Minimization Analysis) используется для сравнения разницы стоимости двух и более альтернативных вмешательств. При этом различия вмешательств в плане эффективности, полезности и др. не учитываются.

Для каждого медицинского вмешательства рассчитывается его стоимость.

При данном виде анализа учитываются только прямые медицинские затраты. При этом более благо-

приятными считаются наименьшие значения CMA, в особенности отрицательные. CMA-анализ использует следующую формулу [14]:

$$CMA = DC_1 - DC_2$$

где: CMA — показатель разницы затрат;  
 DC<sub>1</sub> — прямые медицинские затраты при применении 1-го метода лечения;  
 DC<sub>2</sub> — прямые медицинские затраты при применении 2-го метода лечения.

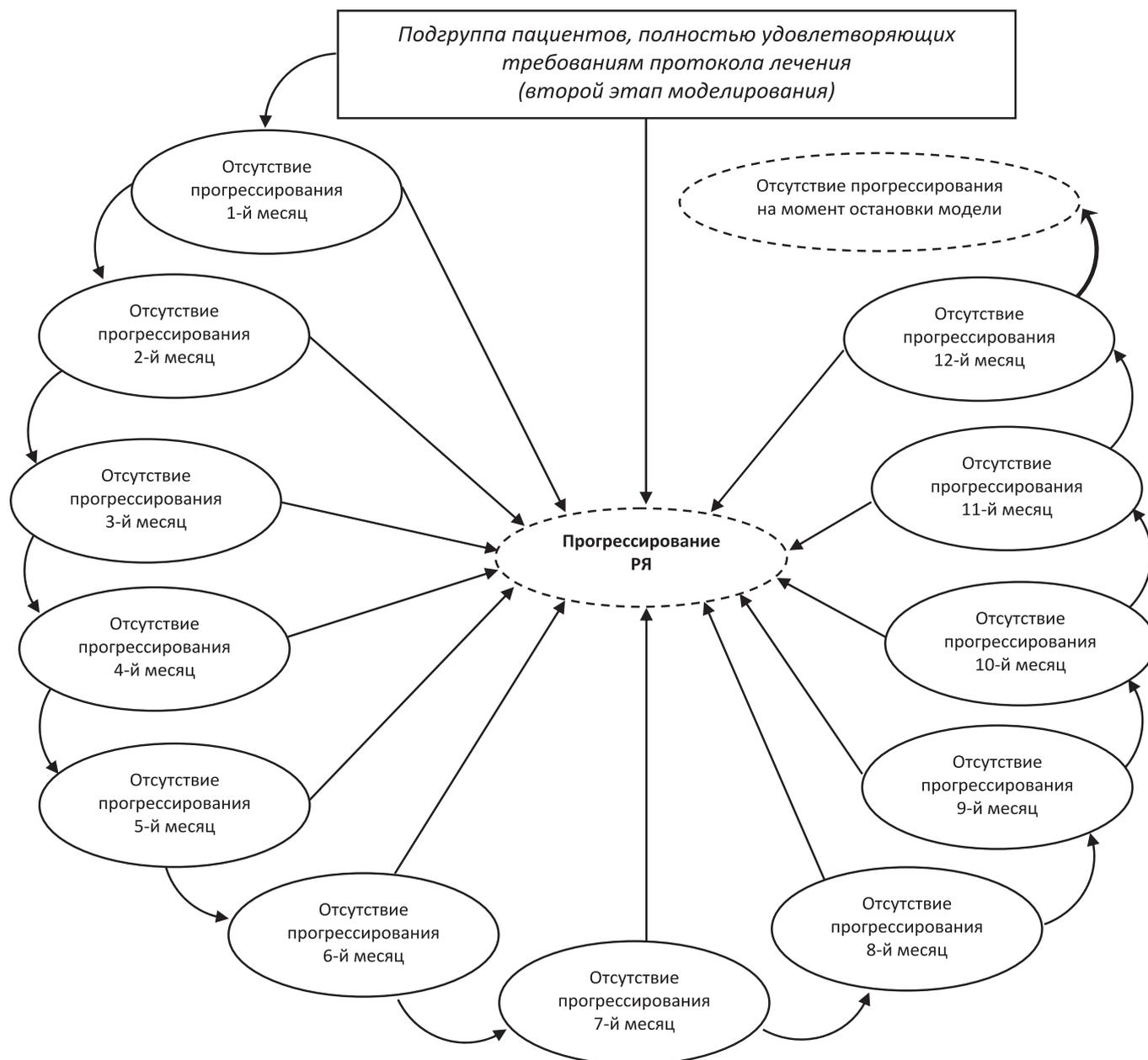


Рис. 2. Обзор модели Маркова

Временной горизонт анализа СМА равен суммарному горизонту моделирования всех этапов модели.

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

**Анализ фармакоэкономической целесообразности.** В анализ был также включён расчёт порогового значения «готовности общества платить» (WTP — willingness-to-pay ratio) за улучшение клинических исходов, рассчитанный как размер трёхкратного ВВП на душу населения. В РФ в 2015 г. WTP составлял:  $80\,412\,544\,788\,880 \text{ руб. (ВВП)} \div$

$146,3 \text{ млн. человек (численность населения)} = 549\,641 \text{ руб./чел./год} \times 3 = 1\,648\,924 \text{ руб./год}$  [24, 25]

Применительно к данному фармакоэкономическому анализу WTP отражает ту сумму, которую российское общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения препаратов, т.е. является экономически приемлемым в рамках системы лекарственного возмещения в РФ [14, 27].

**Анализ «влияния на бюджет»** (Budget Impact Analysis / BIA) показывает сэкономленные материальные средства (прямые медицинские и непрямые немедицинские затраты) при замене одной схемы терапии на другую и влияние, оказываемое на бюджет страны. Расчёт проводился на всю моделируемую популяцию, временной горизонт для BIA был равен протяженности Марковского этапа моделирования и составлял 1 год.

**Дисконтирование.** Ввиду того, что временной горизонт модели и последующих анализов не достигает 2 лет, дисконтирование не проводилось [6, 14].

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

### Результаты исследования

**Показатели клинической эффективности и безопасности.** Как Пакликал®, так и Таксол® демонстрируют схожие показатели эффективности и безопасности. Однако, данные РКИ, направленного на прямое сравнение данных препаратов позволяет говорить о некоторой разнице частоты развития наиболее значимых НЯ [12].

Данные относительно сравнительной вероятности развития НЯ и вероятности летального исхода представлены в табл. 1.

Вероятность прекращения лечения по любой причине различалась для каждого цикла основной терапии для каждого из препаратов.

Данные о вероятности прекращения лечения для каждого цикла приведены в табл. 2.

**Стоимость препаратов сравнения.** На основании проведённого моделирования, данных ЖНВЛП [15], а также данных, предоставленных АО «ФАРМАСИНТЕЗ» был проведен расчёт стоимости терапии для сравниваемых препаратов.

Стоимость самих препаратов составила 359,3 руб. за 1 цикл терапии на 1 пациента для препарата Пакликал® и 53,3 руб. для препарата Таксол®.

Обе симулируемые группы также получали карбоплатин, стоимость которого для обеих групп составила 5209,9 руб. на пациента за каждый цикл лечения.

Симулируемые группы существенно различались в отношении стоимости премедикации и обеспечения введения препаратов, ввиду существенных различий режима премедикации между препаратами Пакликал® и Таксол® (премедикация, связанная с введением карбоплатина, рассчитанная на основе литературных данных [5, 10], была идентичной для обеих групп). Затраты, связанные с премедикацией, представлены в табл. 3.

**Прямые медицинские затраты.** По результатам моделирования стоимость 1 цикла лечения, рассчитанная с учётом действующих стандартов [21], тарифов Московского Городского Фонда ОМС [22], а также прайс-листов профильных медицинских учреждений (использовались для установления стоимости процедур, не отражённых в тарифах Московского Городского Фонда ОМС) [16], составила 9 721,3 руб. для препарата Таксол® и 9 444 руб. для препарата Пакликал®.

Полный объём прямых затрат для всей симулируемой популяции за 6 циклов терапии с учётом коррекции НЯ, прямых затрат в связи с летальными исходами, и вероятности выбывания для каждого из циклов, составил 88 292 735 руб. для препарата Таксол® и 85 442 438 руб. для препарата Пакликал®.

**Непрямые немедицинские затраты.** Для расчёта затрат, связанных с частичной нетрудоспособностью, учитывался полный объём социальных выплат по инвалидности для инвалидов II группы [20, 26], при этом, как было указано выше, предполагалось что все пациентки без прогрессирования возвращаются к труду и имеют II группу инвалидности вплоть

Таблица 1

Вероятность развития НЯ и летального исхода (на 1 цикл терапии)

Препарат	Гематологические расстройства	Нейропатия (CIPN)	Парестезии и др. сенсорные расстройства, не соответствующие критериям CIPN	Артралгии	Летальный исход
Таксол + КП	0,04	0,053	0,02	0,043	0,001
Пакликал + КП	0,058333333	0,048	0,016	0,0416	0,001

Примечание: КП — препараты платины

Таблица 2

Вероятность отмены по любой причине для каждого цикла терапии

№ цикла / препарат	Таксол + КП	Пакликал + КП
1	0,0487	0,0358
2	0,0153	0,0434
3	0,0307	0,0537
4	0,0153	0,0255
5	0,0102	0,0179
6	0	0

Примечание: КП — препараты платины

Таблица 3

Прямые затраты на премедикацию

Таксол			
Препарат	Доза, мг	Цена за мг, руб.	Цена за цикл, руб.
Дексаметазон	20	0,69	13,8
Дифенгидрамин	50	0,003	0,15
Ранитидин	50	0,388	19,4
Инфузионная система для Таксола, BMS			550
Стоимость процедуры в/в введения			96,2
Резервирование дневного стационара онкологического профиля для проведения процедур химиотерапии			3 330
<b>ИТОГО Таксол</b>			<b>4009,55</b>
Пакликал			
Стоимость процедуры в/в введения			96,2
Резервирование дневного стационара онкологического профиля для проведения процедур химиотерапии			3330
<b>ИТОГО Пакликал</b>			<b>3426,2</b>
Карбоплатин			
Ондансетрон в/в	8	43	344
Дексаметазон	12	0,69	8,28
Стоимость процедуры в/в введения			96,2
<b>ИТОГО карбоплатин</b>			<b>448,48</b>

до наступления прогрессирования. Для лиц, утративших трудоспособность полностью, учитывался объём выплат по инвалидности для I группы и потери ВВП [20, 24, 26].

По данным моделирования, за 12 месяцев полный объём не прямых немедицинских затрат для симулируемых групп составил 211 642 182 руб. для группы, получавшей Таксол® и 203 601 177 руб. для группы, получавшей Пакликал®.

**Анализ минимизации затрат.** Анализ минимизации затрат был проведён с учётом всех прямых медицинских затрат и представлен в табл. 4.

Таблица 4

Анализ минимизации затрат (в руб.)

Пакликал®	85 442 438,2
Таксол®	88 292 735,4
<b>СМА Пакликала® (отрицательное значение означает уменьшение затрат)</b>	<b>-2 850 297</b>

Как видно из приведённой табл. 4, использование препарата Пакликал® связано со снижением прямых медицинских затрат.

**Анализ эффективности затрат.** В качестве показателя эффективности была выбрана выживаемость без прогрессирования на момент завершения всех этапов моделирования для пациентов, получивших более одного цикла терапии, так как данная

конечная точка наиболее полно отражает способность исследуемых схем лечения контролировать РЯ. Результаты представлены в табл. 5.

Таблица 5

Анализ эффективности затрат (в руб.)

Показатели	Пакликал®	Таксол®
Прямые затраты, руб.	85 442 438,2	88 292 735,4
Эффективность	329,0	290,0
CER, руб.	259 703,5	304 457,7
	<b>Доминирует по CER</b>	
<b>ICER</b>	<b>НЕ ТРЕБУЕТСЯ</b>	

Как видно из табл. 5, Пакликал® не только доминирует в плане показателя CER, но и не требует расчёта ICER, так как обладает большей эффективностью и одновременно связан с уменьшением прямых медицинских затрат.

**Анализ «влияния на бюджет».** После проведения анализа эффективности затрат был выполнен анализ «влияния на бюджет» из расчёта на 100 000 населения с учётом превалентности рака яичника. Результаты анализа приведены в табл. 6.

Как видно, Пакликал® приводит к существенной экономии бюджетных средств, снижение бюджетного бремени на 100 000 населения достигает 3,6%.

**Анализ фармакоэкономической целесообразности.** В дополнение к вышеприведённым видам

Таблица 6

Анализ «влияния на бюджет»

Показатели	Пакликал®	Таксол®
Прямые затраты на пациента, руб.	85442,4	88292,7
Непрямые затраты на пациента, руб.	203601,2	211642,2
ИТОГО ЭКОНОМИЯ БЮДЖЕТА на 1 пациента, только прямые медицинские затраты, Пакликал	2 850,3	
ИТОГО ЭКОНОМИЯ БЮДЖЕТА на 1 пациента, непрямые затраты, Пакликал	8 041,0	
ИТОГО ЭКОНОМИЯ БЮДЖЕТА на 1 пациента общая, при использовании Пакликала	10 891,3	
ИТОГО ЭКОНОМИЯ БЮДЖЕТА на 100000, прямые медицинские затраты, Пакликал	32 208,4	
ИТОГО ЭКОНОМИЯ БЮДЖЕТА на 100000, непрямые затраты, Пакликал	90 863,4	
<b>ИТОГО ЭКОНОМИЯ БЮДЖЕТА на 100 000 общая, при использовании Пакликала, руб.</b>	<b>123 071,7</b>	<b>3,6%</b>

анализа, был выполнен анализ фармакоэкономической целесообразности двух исследуемых схем лечения. Результаты сравнения этих двух схем по показателю WTP приведены в табл. 7.

Таблица 7

Анализ фармакоэкономической целесообразности

Значение	1491082,154	
Показатели WTP, руб.	Пакликал®	Таксол®
Затраты на пациента, руб.	85 442,4	88 292,7
CER на пациента, руб.	259 703,5	304 457,7
ICER, руб.	НЕ ТРЕБУЕТСЯ	
WTP/CER, руб.	5,7	4,8
WTP/ICER	НЕ ТРЕБУЕТСЯ	

Как следует из табл. 7, обе схемы лечения являются принципиально приемлемыми в рамках системы лекарственного возмещения в РФ. Пакликал® при этом является предпочтительным ввиду большего индекса WTP/CER.

**Анализ чувствительности.** Для проверки робастности результатов моделирования к изменению рыночной обстановки был проведён однофакторный анализ чувствительности. Для этого цена препарата Пакликал® поднималась на 5% до достижения отметки в 25%. В результате было установлено, что полученные результаты устойчивы к колебаниям цены на препарат достигающим 25% в рамках анализа CEA, CMA и BIA.

**Основные выводы**

Проведённое сравнительное моделирование применения препаратов Пакликал® и Таксол® в рамках комплексной комбинированной терапии рака яичников в условиях Российской Федерации указывает на то, что применение Пакликала® позволяет:

- Добиться более эффективного расходования ресурсов здравоохранения ввиду стойкого доминирования Пакликала® по показателю CER.
- Добиться лучших результатов в плане выживаемости без прогрессирования ввиду большей абсолютной эффективности Пакликала® в плане

выживаемости без прогрессирования среди пациенток, получивших более 1-го курса лечения.

- Как Пакликал®, так и Таксол® привлекательны для системы лекарственного возмещения, однако Пакликал® более привлекателен по причине того, что его показатель WTP/ICER составляет 5,7 против 4,9 у Таксола®.
- Снизить бюджетное бремя из расчёта на 100 пациентов (с учётом превалентности РЯ в России) на 3,6% а, следовательно, обеспечить экономию бюджета Российской Федерации, равную 123 071 руб. на 100 000 населения.
- Ввиду вышесказанного, применение Пакликала® у онкологических пациентов, страдающих раком яичника в Российской Федерации представляется высокоцелесообразным.

**Ограничения исследования**

Представленное фармакоэкономическое исследование имеет ряд ограничений:

- основано на РКИ, осуществляющих прямое сравнение исследуемых препаратов в рамках зарубежных систем здравоохранения, и полученные параметры эффективности могут не в полной мере отражать российскую клиническую практику и особенности комплаентности российских больных.
- Количество релевантных РКИ на данный момент невелико.
- Полноценное заслепление при сравнении препаратов Пакликал® и Таксол® невозможно ввиду разных режимов премедикации, внешнего вида систем введения и физико-химических и органолептических свойств растворов, что ограничивает качество возможных РКИ, посвящённых этим препаратам.

**Конфликт интересов**

Данное фармакоэкономическое исследование было профинансировано АО «ФАРМАСИНТЕЗ», однако это не оказало влияния на полученные результаты.

## Литература

1. Akin J.M., Waddell J.A., Solimando D.A. Paclitaxel and Carboplatin (TC) Regimen for Ovarian Cancer. *Hospital Pharmacy*. 2014; 49 (5): 425-431.
2. Eisenhauer E.A., Therasse P, Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009; 45: 228–47.
3. Guyot P, Ades A.E., Ouwers M.J. & Welton N.J. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Medical Research Methodology*. 2012; 12: 9.
4. Hershman D.L., Lacchetti C., Dworkin R.H., Smith E.M.L., Bleeker J., Cavaletti G., Chauhan C., Gavin P, Lavino A., Lustberg M.B., Paice J., Schneider B., Smith M.L., Smith T, Terstriep S., Wagner-Johnston N., Bak K., Loprinzi C.L. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 1941–1967.
5. Italian Group for Antiemetic Research. Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide. *J Clin Oncol*. 2004; 22: 725–729.
6. Jos C.M., Mossink M.S.C. Understanding and Performing Economic Assessments at the Company Level. M.I.M. TNO Work and Employment Geneva. WHO 2002.
7. Sanna V, Pala N., Sechi M. Targeted therapy using nanotechnology: focus on cancer. *International Journal of Nanomedicine*. 2014; 9: 467–83.
8. Schwartz R. Biological Modeling and Simulation: A Survey of Practical Models, Algorithms and Numerical Methods. 2008. The MIT Press.
9. Swarm R.A., Abernethy A.P., Angheliescu D.L. Adult cancer pain. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2013; 11 (8): 992–1022.
10. Tewari K., Monk B. The 21st Century Handbook of Clinical Ovarian Cancer. Berlin: Springer; 2015; 140–142.
11. Vasey P.A., Jayson G.C., Gordon A., et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96: 1682–91.
12. Vergote I., Brize A., Lisyanskaya A., Lichinitser M. Randomized phase III study comparing paclitaxel-carboplatin with paclitaxel-carboplatin in patients with recurrent platinum-sensitive epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2015; 33: Suppl; abstr 5517.
13. Аналитическая информация, IMS Россия, 2015 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ims.ru/>.
14. Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю. Учебное пособие «Основы фармакоэкономических исследований». М.: 2000 г. Национальный фонд содействия научным и клиническим исследованиям при РГМУ.
15. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Электронный ресурс] <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (дата обращения: 02.03.2016).
16. Интернет-ресурс Федерального Государственного Бюджетного Учреждения «Российский Научный Центр Рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения российской федерации (ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России) [Электронный ресурс]. URL: <http://www.rncrr.ru/patsientam/> (дата обращения: 01.03.2016).
17. Информационный сервис «artekamos.ru» [Электронный ресурс]. URL: <http://artekamos.ru/> (дата обращения: 02.03.2016).
18. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.). Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Терцена» Минздрава России. 2014; 236.
19. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ост 91500.14.0001-2002 [Электронный ресурс]. [http://www.healthconomics.ru/index.php?option=com\\_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104](http://www.healthconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104).
20. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 29 сентября 2014 г. N 664н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».
21. Стандарт первичной медико-санитарной помощи при злокачественных новообразованиях яичников I–IV стадии (обследование в целях установления диагноза заболевания и подготовки к противоопухолевому лечению) (Утверждено приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 20 декабря 2012 года 1150н).
22. Тарифы на медицинские услуги Московского городского фонда ОМС, введенные в действие в 2015 г. [Электронный ресурс]. <http://www.mgfoms.ru>.
23. Тюляндин С.А. Рак яичников: химиотерапия второй линии. *Практич. онкология*. 2000; 4: 346–79.
24. Федеральная служба государственной статистики, 2015 г. [Электронный ресурс]. [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/accounts/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/accounts/#) (дата обращения: 07.03.2016)
25. Федеральная служба государственной статистики, 2015 г. [Электронный ресурс]. [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#) (дата обращения: 10.03.2016). Численность и состав населения в 2015 г.
26. Федеральный закон от 24.11.1995 N 181-ФЗ (ред. от 29.06.2015) «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации».
27. Чиссов В.И., Давыдов М.И. Онкология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР–МЕДИА; 2008.
28. Ягудина Р.И., Юсупова С.Д., Назаренко П.В. Использование фармакоэпидемиологических методов в современной фармации: Учебное пособие. М.: Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. 2003; 64.