

Л.И. Гурина¹, Г.Н. Алексеева², Л.Ф. Писарева³, М.В. Волков¹, Е.В. Евтушенко¹

Оценка эффективности финансовых затрат на таргетную терапию пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком

¹ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», Владивосток

²ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Владивосток

³Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск

Таргетная терапия существенно повышает выживаемость пациентов метастатическим раком почки. Дополнительные расходы при переводе пациентов метастатическим раком почки на последовательную терапию по схеме сунитиниб-акситиниб экономически высокоэффективны и позволяют достичь максимальной выживаемости.

Ключевые слова: таргетная терапия, рак почки сунитиниб, сорафениб, эверолимус, акситиниб, продолжительность жизни

Актуальность проблемы. Таргетная терапия сегодня — единственная возможность существенно повысить выживаемость пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР). Однако стоимость данной терапии высока. В настоящий момент на фармацевтическом рынке представлен ряд лекарственных препаратов данной группы, различающихся как по клинической эффективности, профилю безопасности, так и по стоимости терапии. Сделав выбор в пользу тех или иных схем таргетной терапии, требуется ответить на ряд вопросов. Расходуя значительный бюджет, обеспечиваем ли мы пациентам максимальную продолжительность жизни? Оправдано ли возрастание расходов на таргетную терапию с точки зрения ожидаемого прироста выживаемости? Какие издержки следует считать обоснованными? Можем ли мы одновременно оптимизировать расходы и улучшить продолжительность и качество жизни пациентов?

Цель исследования: получение доказательных данных дальнейшего внедрения в реальную клиническую практику новых таргетных препаратов, как дополнительную возможность существенно повысить выживаемость больных мПКР, поддержать их качество жизни, в том числе, за счет хорошего профиля безопасности.

Обсуждение результатов. Для понимания критериев и методики сравнительной оценки экономической эффективности таргетных препаратов, применяемых в лечении пациентов с онкологическими заболеваниями, проведено

сравнение двух альтернативных схем лечения (рис. 1). Препарат «А», на первый взгляд, более дешевая и эффективная альтернатива, он позволит пациенту прожить 24 мес. против 16 мес. на препарате «Б», а годовой курс лечения будет на 100 тыс. рублей дешевле. Так какой же из препаратов выбрать? Более эффективный, но требующий большего бюджета, или это неоправданно дорого?

Для того, чтобы соотнести расходы с получаемым эффектом, в фармакоэкономике применяется метод оценки эффективности затрат [2]. При этом рассчитывается коэффициент «затраты-эффективность» (cost-effectiveness/efficacy ratio, CER), демонстрирующий удельную стоимость единицы эффективности рассматриваемой технологии, в данном случае — года жизни пациента. Сравнив средние расходы за год жизни больного можно сделать вывод о более предпочтительной схеме лечения. Чем меньше расходы за единицу эффективности, тем более предпочтительна схема лечения. При оценке дорогостоящих препаратов более эффективная альтернатива, позволяющая продлить жизнь пациента, ежегодно требует больших расходов, предлагая дополнительно продлить жизнь пациента за дополнительные расходы. В таком случае, для оценки приемлемости дополнительных расходов проводится инкрементальный анализ эффективности затрат: вычисление стоимости дополнительной единицы эффективности более эффективной технологии в виде соответствующего коэффициента «затраты-эффективность» (incremental cost-effectiveness/ efficacy ratio, ICER). В данном случае за увеличение продолжительности жизни на 8 месяцев препарат «А» потребует дополнительно 0,5 млн. рублей. Дополнительный год жизни больного обойдется в 0,8 млн. рублей. Готовы и можем ли мы купить больному дополнительный год жизни за 0,8 млн. рублей? Приемлемость дополнительных расходов за дополнительный год жизни оценивается относительно порога готовности общества платить (ППП) — условный порог, демонстрирующий, сколько наше государство, в силу своей экономической

Таблица 1. Результаты клинических исследований второй линии терапии мПКР

Лекарственный препарат	Медиана БПВ		Медиана ОВ		Частичный ответ	
	1 линия	2 линия	1 линия	2 линия	1 линия	2 линия
Сунитиниб 50 мг №28 vs ИНФ-а	11,0 месяцев [6]	8,7 месяцев [10]	26,4 месяца [9]	16,4 месяца [10]	47,0% [6]	63,0% [8]
Сорафениб 200 мг №112 vs ИНФ-а	5,7 месяца [5]	4,7 месяца [4]	Не оценивалось	19,2 месяца [11]	5,0% [5]	63,0% [11]
Акситиниб 1 мг/5 мг №56 vs сорафениб	_____	6,7 месяца [4]	_____	20,1 месяца [11]	_____	69,0% [11]
Эверолимус 5 мг/10 мг №30 vs плацебо	_____	4,9 месяца [7]	_____	14,8 месяца [7]	_____	2,0% [7]

Таблица 2. Частота развития нежелательных явлений 3 и 4 степени

Побочные эффекты	Сорафениб [5]	Сунитиниб [9]	Эверолимус [7]	Акситиниб [11]
Диарея	14,0%	9,0%	1,0%	11,0%
Тошнота/рвота	2,0%	9,0%	1,0%	2,0%
Отеки	1,0%	1,0%	0%	0%
Головная боль	15,0%	1,0%	0%	1,0%
Гипертензия	2,0%	12,0%	0%	5,0%
Зуд и сыпь	11,0%	1,0%	0%	0%
Анемия	0%	8,0%	5,0%	0%
Лейкопения	0%	8,0%	4,0%	0%

развитости, готово заплатить за год жизни гражданина. Существует несколько методик оценки ПГП. Одна из наиболее распространенных — рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Согласно рекомендациям, ПГП определяется как 3-х кратное увеличение внутреннего валового продукта (ВВП) на душу населения. Так, численность населения в 2014 году в России составила 143,7 млн. человек [12], ВВП страны достиг 71406,4 млрд. рублей, ВВП на душу населения составил 496,9 тыс. руб. в год [13]. В свою очередь, ПГП составит 1,497 млн. рублей. Принято считать, что стоимость дополнительного года жизни больного менее ПГП экономически оправдана и данную схему лечения можно рекомендовать для применения. В случае, когда дополнительный год жизни пациента стоит менее ВВП на душу населения, схема лечения считается экономически эффективной и должна быть внедрена в клиническую практику. Однако, принято считать, что ПГП в лечении онкологических заболеваний, где применяются наиболее дорогостоящие препараты, значительно выше. Существуют другие методы оценки ПГП. Один из них — ретроспективная оценка стоимости дополнительного года жизни больного, уже применявшего препараты [1]. В нашем примере стоимость дополнительного года жизни на препарате «А» почти в 2 раза ниже ПГП рекомендованного ВОЗ, что говорит об экономической приемлемости внедрения данной схемы лечения.

В клинической практике для лечения 35 пациентов с мПКР жителей Приморского края, в 2015 г в первой линии терапии использованы сунитиниб (сун/сут) у 60,0% пациентов и сорафениб (сор) у 40,0% пациентов; во второй линии — сорафениб у 43,0% и эверолимус (эвер) у 14,0% пациентов после сунитиниба; сунитиниб у 43,0% пациентов после сорафениба. Насколько целесообразны различные последовательности с клинической и экономической точки зрения? Сопоставление результатов клинических исследований показывает, что наиболее эффективным и изученным препаратом первой линии является сунитиниб, по медиане беспродвижной выживаемости (БПВ) он в два раза превосходит сорафениб (табл. 1).

Другим лекарственным средством, рекомендованным в качестве второй линии с высокой клинической эффективностью как после циткинов, так и после ингибиторов тирозинкиназ, является новый таргетный препарат акситиниб (акси). Очевидно, что последовательность сунитиниба (1 линия) и акситиниба (2 линия) может обеспечить максимальную общую выживаемость (ОВ) больных раком почки, учитывая медианы ВВП в 1 и 2 линиях, соответственно. Однако для практических целей в здравоохранении используются средние значения выживаемости, которые можно установить с помощью Марковского моделирования [3]. С точки зрения курсовой стоимости терапии, сравниваемые таргетные препараты заметно различаются (рис. 2).

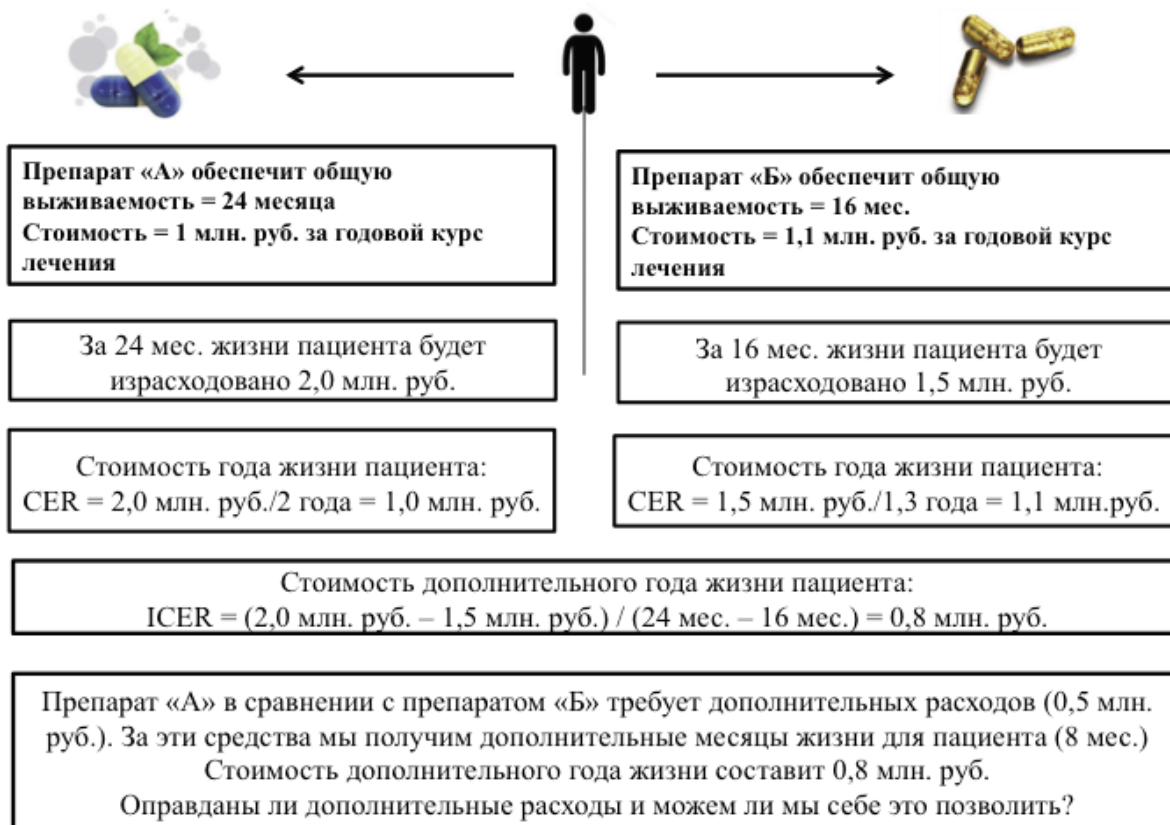


Рис. 1. Сравнительная оценка стоимости дополнительного года жизни пациента в зависимости от применяемого лекарственного препарата

Наименование лекарственного препарата	Стоимость упаковки (руб.)	Режим дозирования	Стоимость 1 дня лечения (руб.)	Стоимость 6 месяцев лечения (руб.)
Сунитиниб 50 мг №28	192 482,0	50 мг в сутки	6 874,0	834 089,0
Сорафениб 200 мг №112	139 366,0	800 мг в сутки	4 977,0	905 879,0
Эверолимус 10 мг №30	170 015,0	10 мг в сутки	5 667,0	1 031 424,0
Акситиниб 5 мг №56	165 342,0	10 мг в сутки	5 905,0	1 074 723,0

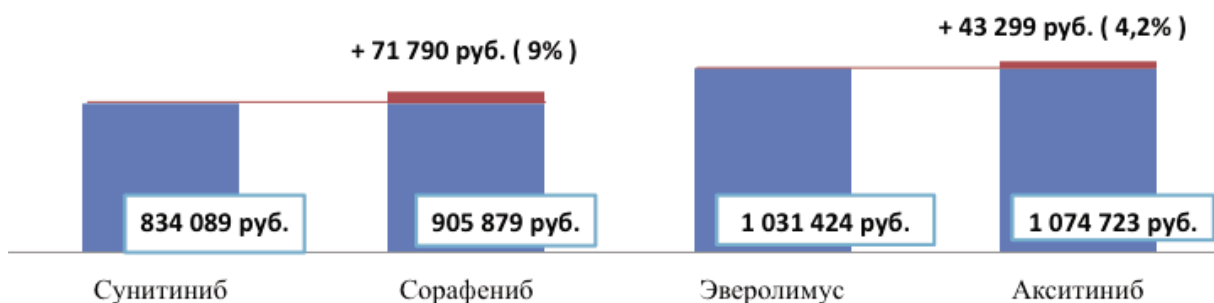


Рис. 2. Сравнение стоимости лечения пациентов с мГКР различными таргетными препаратами

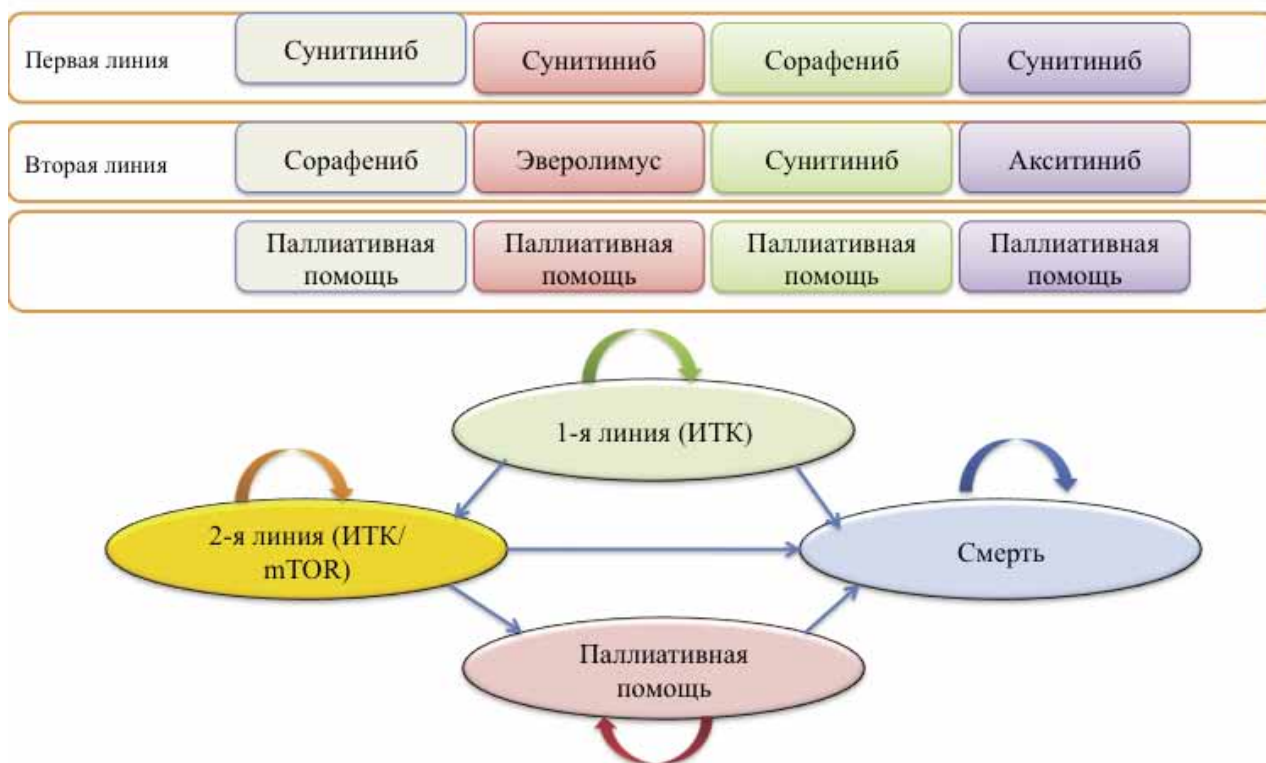


Рис. 3. Модель Маркова: динамика прогрессирования и гибели пациентов с мПКР в процессе таргетной терапии

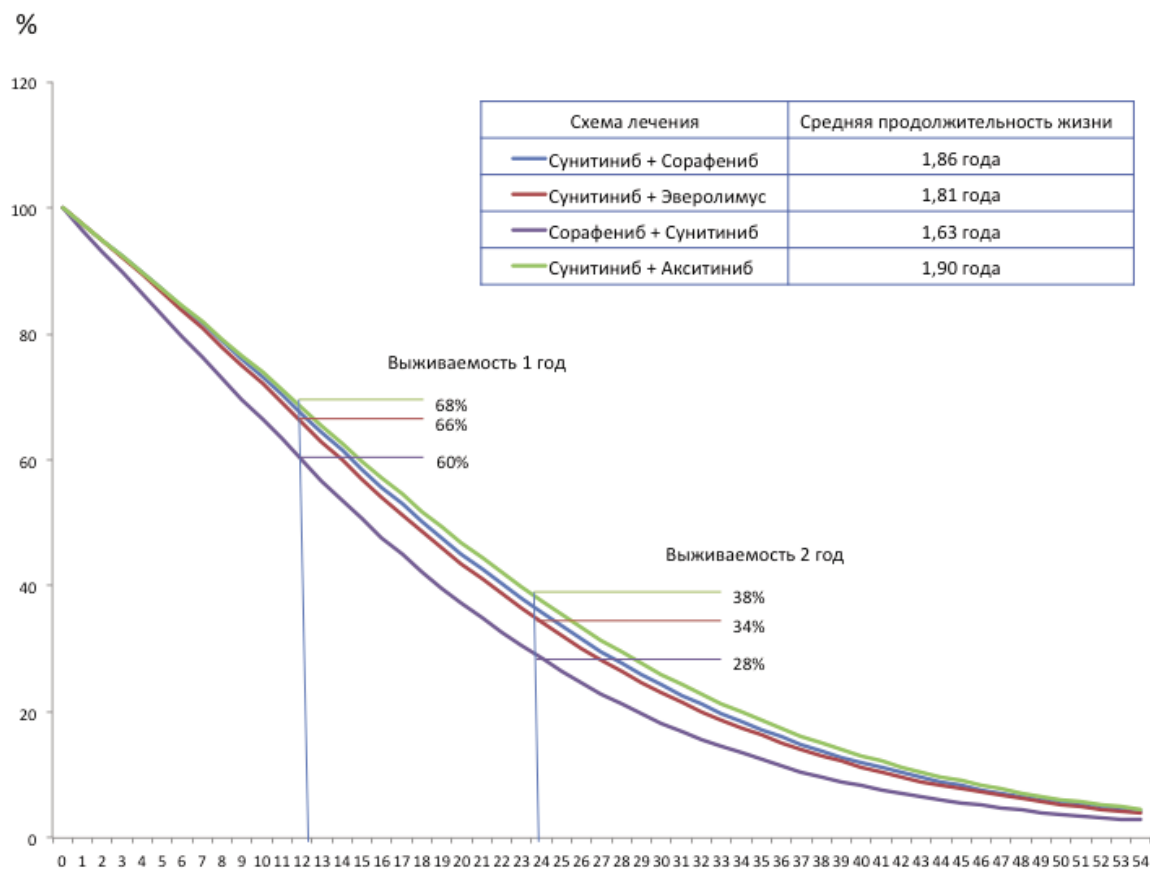


Рис. 4. Сравнение средней продолжительности жизни пациентов с мПКР на основе Марковского моделирования (ось X – месяцы, ось Y – проценты)

ЛС	Средняя продолжительность жизни	Сумма затрат	Средняя стоимость одного года жизни пациента (CER):
Сунитиниб → Сорафениб	1,86 года	2 164 309 руб.	1 163 210 руб.
Сунитиниб → Эверолимус	1,81 года	2 208 827 руб.	1 217 091 руб.
Сорафениб → Сунитиниб	1,63 года	1 901 488 руб.	1 170 099 руб.
Сунитиниб → Акситиниб	1,90 года	2 427 875 руб.	1 280 743 руб.

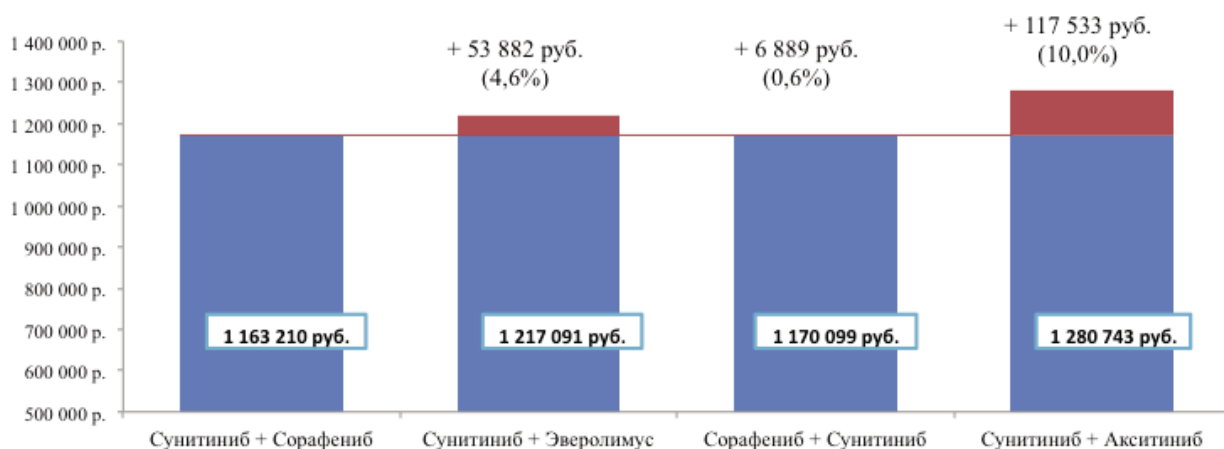


Рис. 5. Сравнительная средняя стоимость одного года жизни пациента с мПКР в процессе таргетной терапии

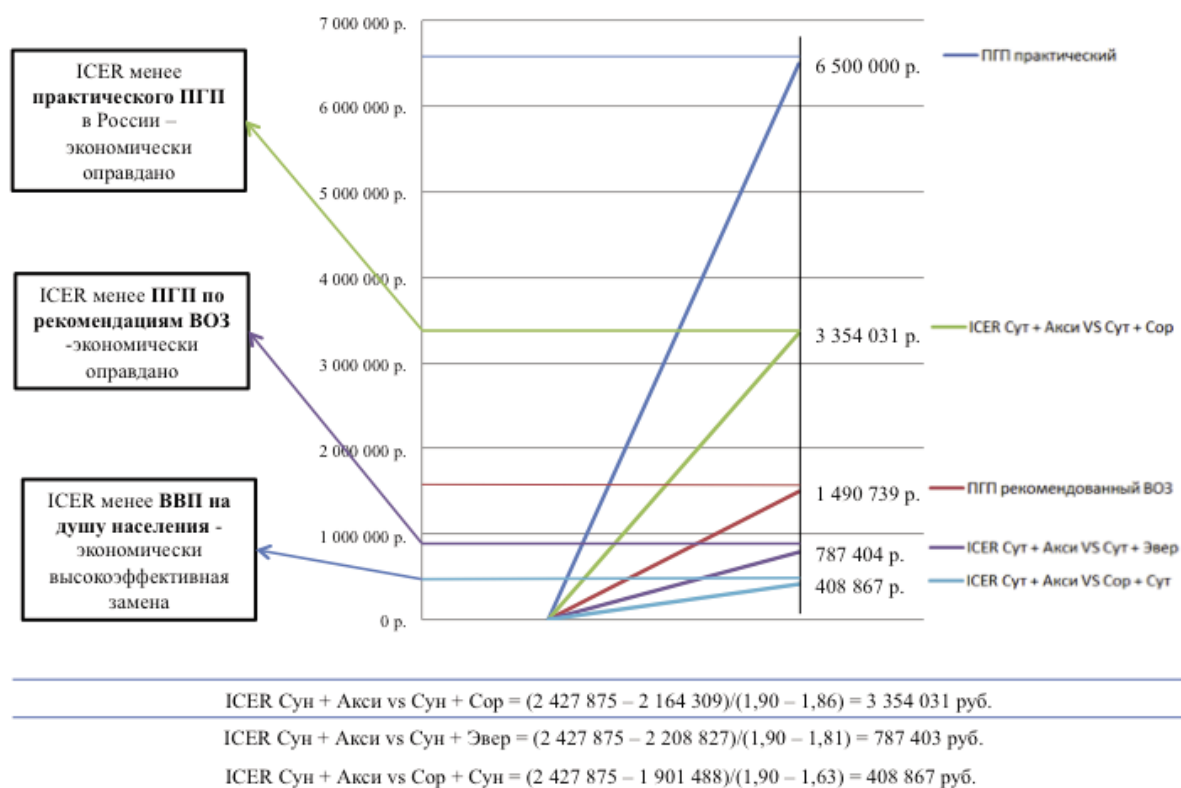


Рис. 6. Стоимость дополнительного года жизни пациента с мПКР в зависимости от практического ППП, рекомендаций ВОЗ и уровня ВВП на душу населения

На первый взгляд, сунитиниб является самым дорогостоящим из сравниваемых альтернатив — самая высокая стоимость упаковки. Однако данная упаковка рассчитана на 4-х недельный курс с последующим 2-х недельным перерывом, за счет чего в итоге сунитиниб — самый экономичный препарат с точки зрения курсовой стоимости лечения. В свою очередь, чуть дороже обходится курс лечения сорафенибом. Препараты второй линии — эверолимус и акситиниб значимо не различаются по стоимости курса лечения.

При сравнении таргетных препаратов не менее важны данные о профиле безопасности (табл. 2). Развитие нежелательных явлений 3 и 4 степени тяжести потребует дополнительных расходов.

Для сравнительной оценки эффективности рассматриваемых схем таргетной терапии была построена Марковская модель, описывающая динамику прогрессирования и гибели пациентов (рис. 3).

Моделирование проводилось для четырех равноценных популяций по 100 пациентов, получающих оцениваемые последовательности терапии. В результате построения Марковской модели была определена средняя продолжительность жизни пациентов (рис. 4).

Установлено, что схемы таргетной терапии, включающие сунитиниб в первой линии, достаточно близки по клинической эффективности, в то время как последовательность сорафениб-сунитиниб заметно уступает альтернативам. Максимальная продолжительность жизни отмечалась на фоне схемы лечения сунитиниб-акситиниб. Оценка экономической целесообразности внедрения в практику схем лечения с большей клинической эффективностью крайне важна для принятия обоснованных решений в здравоохранении. Следующий этап сравнительного анализа — это анализ прямых затрат на лечение больного мПКР, включая издержки на первую и вторую линию таргетной терапии, паллиативную помощь, диагностические процедуры и компенсацию затрат на лечение побочных эффектов. Очевидно, что наименее затратной была схема лечения с минимальной продолжительностью жизни пациента — сорафениб и сунитиниб. Наиболее дорогостоящей была альтернатива сунитиниб и акситиниб, обеспечивающая максимальную продолжительность жизни больного (рис. 5).

Расчет стоимости года жизни пациента показал, что сравниваемые альтернативы достаточно близки по данному показателю — разница в стоимости года жизни достигала не более 10,0%, при этом наиболее эффективная схема лечения — сунитиниб и акситиниб тре-

бовала наибольших издержек. Для оценки целесообразности этих дополнительных расходов был проведен инкрементальный анализ эффективности затрат (оценена стоимость дополнительного года жизни больного). Установлено, что дополнительные расходы на схему лечения сунитиниб и акситиниб в сравнении со схемой сорафениб и сунитиниб позволят достигнуть дополнительного года жизни больного стоимостью менее ВВП на душу населения — 408,9 тыс. рублей, что говорит об экономической эффективности данных затрат. В свою очередь, схема сунитиниб и акситиниб в сравнении со схемой сунитиниб и эверолимус демонстрирует стоимость дополнительного года жизни в два раза ниже, чем ПГП, рекомендованный ВОЗ, что говорит о целесообразности дополнительных затрат и позволяет рекомендовать замену эверолимуса на акситиниб во второй линии таргетной терапии. При сравнении применения акситиниба вместо сорафениба во второй линии (вслед за сунитинибом в первой линии) установлено, что стоимость дополнительного года жизни достигнет 3,3 млн. рублей, что выше, чем ПГП, рекомендованный ВОЗ, но в два раза ниже, чем практический ПГП в России (рис. 6). В зависимости от того, какой ПГП мы используем при оценке, можно говорить о целесообразности замены сорафениба на акситиниб.

Анализируя текущую клиническую практику лечения реальной популяции пациентов с мПКР

Таблица 3. Целесообразность замены таргетных препаратов для лечения пациентов с мПКР на примере опыта Приморского края

Численность пациентов	Применяемые схемы таргетной терапии	Целесообразность замены таргетных препаратов на схему сунитиниб→акситиниб
15 (43,0%)	Сунитиниба сорафениб	Экономически целесообразная замена с учетом ПГП в России. Дополнительное клиническое преимущество схемы сунитиниб→акситиниб требует дополнительных затрат, но в два раза ниже практического ПГП.
5 (14,0%)	Сунитиниба эверолимус	Экономически целесообразная замена с учетом ПГП, рекомендованного ВОЗ. Переключение на сунитиниб→акситиниб позволит достигнуть дополнительного года жизни, израсходовав в 2 раза ниже ПГП, рекомендованного ВОЗ
15 (43,0%)	Сорафениба сунитиниб	Экономически высокоэффективная замена. Переключение на сунитиниб→акситиниб позволит достигнуть минимальной стоимости дополнительного года жизни — менее ВВП на душу населения

в регионе Приморского края, можно отметить, что 43,0% (15) пациентов получают терапию со-рафенибом в первой линии (табл. 3). Несмотря на то, что это самая дешевая из сравниваемых схем, она же наименее эффективная по сравнению с альтернативами. При этом дополнительные расходы при переводе больных на схему сунитиниб-акситиниб будут экономически высокоэффективны и позволят достигнуть значимого прироста выживаемости.

Дополнительные расходы во второй линии на акситиниб в сравнении с эверолимусом также экономически оправданы, что позволяет рекомендовать замену эверолимуса на акситиниб для реальной клинической практики. Замена со-рафениба на акситиниб во второй линии также оказывается экономически оправдана, если учитывать реальный ППП в России.

Таким образом, проведенный анализ новых возможностей таргетной терапии пациентов мПКР позволяет сделать следующие выводы:

1) включение последовательности таргетной терапии сунитиниб– акситиниб в схемы лечения пациентов с мПКР позволит максимально повысить ежегодную выживаемость пациентов с мПКР, увеличивая среднюю продолжительность жизни;

2) повышение продолжительности жизни пациентов с мПКР сопряжено с увеличением длительности терапии и дополнительными затратами; сумма прямых затрат при использовании более эффективных схем лечения увеличится;

3) суммарные расходы на дополнительный год жизни пациента с мПКР на фоне использования схемы сунитиниб–акситиниб возрастут не более чем на 10,0%, включая расходы на диагностические процедуры, визиты к врачам, госпитализации и паллиативную помощь.

ЛИТЕРАТУРА

- Куликов А.Ю. Фармакоэкономическая оценка лекарственных средств эрлотиниб, доцетаксел, пеметрексед и гефитиниб в терапии второй линии местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. — 2012. — № 3. — С. 8–12.
- Ягудина, Р.И., Серпик, В.Г., Сорокиных, И.В. Методологические основы анализа «затраты – эффективность» // Фармаэкономика: Теория и практика. — 2014. — Т. 2. — № 1. — С. 23–27.
- Ягудина, Р.И., Серпик, В.Г. Методологические основы фармакоэкономического моделирования // Фармаэкономика: Теория и практика. — 2016. — Т. 4. — № 1. — С. 7–12.
- Brian I. Rini. Comparative effectiveness of axitinib vs sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial // Published Online November

- 2011. — Vol. (11)6. — P. 1613–1619. — <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736>.
- Escudier B., Szczylik C., Hutson T.E. et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon Alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. — 2009. — Vol. 27(8). — P. 1280–1289.
- Motzer, R. J, Hutson, T., Tomczak, P. et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma // New England Journal of Medicine. — 2007. — Vol. 356. — № 2. — P. 115–124.
- Motzer, R.J. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. Final results and analysis of prognostic factors // J. Cancer. — 2010. — Vol. 116. — P. 4256–4265.
- Motzer R.J. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma // JAMA. — 2006. — Vol. 7; 295(21). P. 2516–24.
- Motzer, R.J., et al. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma // J. of Clinical Oncology. — 2009. — Vol. 27. — № 22. — P. 3584 – 3590.
- Motzer, R.J., Michaelson, M.D., Redman, B.G. et al. SU11248, a multi-targeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, demonstrates antitumor activity in patients with metastatic renal cell carcinoma // J. Clin. Oncol. — 2006. — Vol. 24. — P. 16–24.
- Motzer, R.J. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial // J. Lancet Oncol. — 2013. — Vol.14. — P. 552–62.
- 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/accounts/#.

Поступила в редакцию 13.01.2018 г.

*L.I. Gurina¹, G.N. Alexeeva², L.F. Pisareva³,
M.V. Volkov¹, E.V. Evtushenko¹*

Estimation of the effectiveness of financial costs for targeted therapy of patients with metastatic kidney cancer

¹Primorsky Regional Oncology Center, Vladivostok
²Vladivostok State Medical University, Vladivostok
³Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk

Targeted therapy significantly increases the survival of patients with metastatic kidney cancer. The additional costs when transferring patients with metastatic kidney cancer to sequential therapy according to the scheme of sunitinib-axitinib are economically highly effective and allow achieving maximum survival.

Key words: targeted therapy, kidney cancer, sunitinib, sorafenib, everolimus, axitinib, maximum survival