

Фармакоэкономический анализ применения препарата Велкейд (бортезомиб) в лечении множественной миеломы

Совсем недавно диагноз «множественная миелома» (ММ) означал, что больному остается жить всего несколько лет. С появлением бортезомиба (Велкейда) удалось в корне изменить прогноз этого заболевания. Именно благодаря Велкейду сегодня возможно достичь полной ремиссии заболевания у большинства больных ММ и продлить их жизнь на еще одно качественное десятилетие. В условиях ограниченного финансирования остро встает вопрос оптимизации бюджета. Оправдано ли выделение финансирования на дорогостоящий, достоверно продлевающий жизнь препарат? Точным языком цифр фармакоэкономики профессор Наталья Владимировна Бездетко отвечает: безусловно, да. Лечить эффективно не только гуманно, но и фармакоэкономически выгодно.

Множественная миелома — злокачественная опухоль из группы В-клеточных лимфопротеративных заболеваний. Она характеризуется пролиферацией и аккумуляцией плазматических клеток в костном мозге и избыточной продукцией моноклональных иммуноглобулинов, которые могут быть обнаружены в сыворотке крови или моче больных, деструктивным поражением скелета, развитием почечной недостаточности, анемии и гиперкальциемии.

ММ — это наиболее часто встречающаяся опухоль из группы Ig-секретирующих лимфом. Ее частота составляет 1% от всех онкологических и 14% от всех онкогематологических заболеваний. Самая низкая заболеваемость ММ наблюдается в Китае — 1 случай на 100 тыс. населения, самая высокая — среди мужчин негроидной расы в США — 1 случай на 10 тыс. населения. В среднем заболеваемость ММ составляет 4 случая на 100 тыс. населения. В большинстве случаев ММ наблюдается у лиц старшего возраста. Максимум заболеваемости приходится на возраст 50-70 лет [1, 2]. В то же время заболевание может встречаться у лиц начиная с 18 лет. Пациенты моложе 40 лет в настоящее время составляют 5-10% больных [3, 4]. Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины (соотношение 3:2) [5].

В Европе частота выявления ММ составляет 6 случаев на 100 тыс. в год, лечение по поводу этого заболевания постоянно проходят более 77 тыс. человек. В последнее время во всем мире отмечается неуклонный абсолютный (не связанный с улучшением диагностики) рост заболеваемости ММ [4].

В Украине заболеваемость ММ по состоянию на 2006 г. составляет 2,4 случая на 100 тыс. человек [6]. По данным Всеукраинской общественной организации «Асоціація допомоги інвалідам та пацієнтам з хронічними лімфопротеративними захворюваннями», в настоящее время лечение по поводу данного заболевания получают 4434 человека [7]. По данным показателей деятельности гематологической службы Украины, в 2008 г. было зарегистрировано более 2500 пациентов с ММ.

Проблема возможности полного излечения больных ММ до сих пор остается нерешенной. До недавнего времени полные длительные ремиссии наблюдались крайне редко. Без лечения средняя продолжительность жизни больных составляет 6 мес. При проведении стандартной химиотерапии (схемы МР, М-2, CVMP, ABCMP и др.) этот показатель увеличивается до 3 лет. В Европе только около 35% пациентов с ММ проживают пять лет после установления диагноза. Среднеевропейский показатель смертности от этого заболевания составляет 4 на 100 тыс. населения в год [2, 4].

По данным национального канцер-регистра в 2008 году в Украине 37,9 % больных множественной миеломой умерли на

протяжении первого года от момента постановки диагноза.

Чувствительность к стандартным схемам химиотерапии является одним из важнейших прогностических критериев при данном заболевании. Совершенно новые возможности преодоления генетически обусловленной резистентности к химиотерапии предоставляет инновационный препарат Велкейд (бортезомиб) [8]. Его высокая эффективность при лечении пациентов с разными стадиями ММ показана в целом ряде РКИ II и III фазы — SUMMIT, APEX, VISTA и др. [9-11]. Результаты этих исследований позволяют рассматривать Велкейд как основной компонент новых стандартных схем терапии для пациентов с ММ, которым не планируется проведение трансплантации костного мозга [12, 13].

Широкому внедрению препарата Велкейд в практику лечения больных с ММ препятствует его высокая стоимость. Однако нельзя забывать, что онкологические препараты относятся к жизненно необходимым лекарствам, поэтому должны быть доступны не только тем пациентам, которые в состоянии приобрести их самостоятельно. В большинстве европейских государств существует практика гарантированного финансового обеспечения жизненно необходимыми онкологическими препаратами при условии их доказанной эффективности и экономической целесообразности.

Цель настоящего исследования — фармакоэкономический анализ применения препарата Велкейд (бортезомиб) производства Janssen-Cilag International N.V.) у пациентов с ММ, которым не планируется проведение трансплантации костного мозга.

Материалы и методы

Объектами исследования явились результаты рандомизированных клинических испытаний III фазы, в которых изучалась эффективность бортезомиба (Велкейда) в составе комбинированной терапии с другими препаратами при лечении пациентов с ММ — VISTA (P.G. Richardson и соавт., 2008); IFM 01/01 (C. Hulin et al., 2009); GIMEMA (A. Palumbo et al., 2009); PETHEMA/GEM (M.V. Mateos et al., 2009).

Для оценки клинко-экономической целесообразности применения Велкейда (бортезомиба) при ММ был проведен сравнительный фармакоэкономический анализ различных схем химиотерапии методом «затраты/эффективность» с применением моделирования. Анализировались следующие схемы химиотерапии: VMP (Велкейд-мелфалан-преднизолон), VTP (Велкейд-талидомид-преднизолон), VMPT (Велкейд-мелфалан-преднизолон-талидомид), TMP (талидомид-мелфалан-преднизолон) и стандартная схема МР (мелфалан-преднизолон).

Данные об эффективности анализируемых схем терапии были взяты из результатов указанных выше РКИ.

Анализ «затраты/эффективность» (cost-effectiveness analysis — CEA) — метод фармакоэкономического анализа, при котором проводится сравнение как стоимости (в денежном выражении), так и эффективности (в одинаковых единицах) альтернативных медицинских технологий и/или различных лекарственных препаратов и выявляется, какая из сравниваемых альтернатив позволяет достичь определенного эффекта при меньших затратах.

Коэффициент «затраты/эффективность» (cost-effectiveness ratio, CER) показывает стоимость единицы эффективности при использовании соответствующей медицинской технологии. Для каждой из анализируемых медицинских технологий CER рассчитывается по формуле:

$$CER = \frac{DC + IC}{Ef}$$

где CER — коэффициент «затраты/эффективность»;

DC — прямые затраты;

IC — косвенные затраты;

Ef — эффективность лечения, соответствующая выбранным критериям эффективности терапии.

Коэффициент приращения эффективности затрат (incremental cost-effectiveness ratio — ICER) определяет дополнительную денежную сумму, которую необходимо потратить на получение дополнительного преимущества, т. е. позволяет определить стоимость дополнительной единицы эффективности при использовании более эффективного и более дорогостоящего метода лечения по сравнению с другим методом лечения. Рассчитывается по формуле:

$$ICER = \frac{(DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2)}{Ef_1 - Ef_2}$$

где ICER — коэффициент приращения затрат;

DC₁ + IC₁ — прямые и косвенные затраты при использовании первой медицинской технологии;

DC₂ + IC₂ — прямые и косвенные затраты при использовании второй медицинской технологии;

Ef₁ и Ef₂ — показатели эффективности лечения в количественном выражении при использовании соответственно первой и второй медицинской технологии.

При проведении фармакоэкономических расчетов в данном исследовании учитывались только прямые медицинские затраты на лекарственную терапию.

Стоимость препаратов, входящих в состав анализируемых схем комплексной



Н.В. Бездетко

химиотерапии ММ, определялась как средняя оптовая цена (без учета розничной надбавки) по состоянию на 29.09.2009 г. по данным электронной базы еженедельника «Аптека» [15]. Данные о стоимости препаратов представлены в таблице 1.

Результаты и обсуждение

Суть фармакоэкономического анализа состоит в сравнении затратной эффективности альтернативных медицинских технологий, другими словами, в сравнении стоимости единицы эффективности лечения при разных методах терапии.

Выбор единиц эффективности является одним из ключевых моментов при проведении фармакоэкономического анализа и интерпретации его результатов. Различают промежуточные показатели эффективности (прямые и опосредованные клинические эффекты) и окончательные (истинные) показатели эффективности — изменение показателей здоровья (смертность, продолжительность жизни, инвалидизация и др.), показателей качества жизни, вторичные клинические эффекты (снижение частоты осложнений, рецидивов, сокращение сроков госпитализации и др.). Использование при проведении фармакоэкономических расчетов окончательных (истинных) показателей эффективности является предпочтительным.

В данном исследовании в качестве промежуточного критерия эффективности использовался уровень общего ответа (OR) и частота полных ответов (CR) на проводимую терапию. Источником информации о клинической эффективности рассматриваемых схем химиотерапии ММ служили результаты РКИ III фазы, проведенные за последние три года.

Данные РКИ несколько отличаются по контингенту участвовавших в них пациентов, дозе и режиму введения препаратов мелфалан и преднизолон. Этот факт, возможно, делает не совсем корректным сравнение клинической эффективности изученных в этих РКИ схем, но не оказывает влияния на результаты фармакоэкономического анализа, так как последний учитывает не только эффективность, но и стоимость схем терапии, которая, в свою очередь, изменяется в зависимости от дозы и режима назначения препаратов.

В качестве окончательного критерия эффективности лечения рассматривалась продолжительность жизни больных, так как именно увеличение времени жизни — конечная цель лечения пациентов с онкопатологией, в том числе больных ММ. К сожалению, в абсолютном большинстве случаев при проведении РКИ время жизни пациентов после того или иного

Таблица 1. Стоимость препаратов, входящих в состав схем комплексной химиотерапии множественной миеломы

МНН	Торговое название, производитель	Форма выпуска	Цена (грн)
Талидомид	Мирин, Lipomed AG (Швейцария)	Табл. п/о 100 мг № 30	2000
Бортезомиб	Велкейд, Janssen-Cilag (Бельгия)	Пор. лиофил. д/п р-ра в/в 3,5 мг фл., № 1	19 350
Мелфалан	Алкеран, GlaxoSmithKline (Великобритания)	Табл. п/о 2 мг, № 25	75,2
Преднизолон	Преднизолон-Дарница, «Дарница» (Украина)	Табл. 5 мг № 40	7,2

Таблица 2. Клиническая эффективность различных схем химиотерапии ММ по результатам РКИ III фазы

Схема терапии	Эффективность лечения			
	OR (%)	CR (%)	PR (%)	Количество приобретенных лет жизни на 100 пациентов
VMP ¹	70	30	40	294
MPT ²	69	7	62	163
VTP ³	81	27	54	297
VMPT ⁴	60	36	24	310
MP ¹	35	4	31	85

¹ – P.G. Richardson и соавт., 2008; ² – С. Hulin и соавт., 2009; ³ – M.V. Mateos и соавт., 2009; ⁴ – A. Palumbo и соавт., 2009.

Таблица 3. Клинико-экономическая эффективность различных схем химиотерапии ММ

Схема терапии	Количество приобретенных лет жизни на 100 пациентов	Стоимость курса лечения (грн)	CER, стоимость 1 приобретенного года жизни (грн)	ICER, стоимость 1 дополнительного года жизни (грн)
VMP ¹	294	575 187	195 642	2746
MPT ²	163	35 388	21 710	439
VTP ³	297	544 038	183 178	2561
VMPT ⁴	310	1 011 185	326 188	4494
MP ¹	85	1 125	1 324	-

¹ – P.G. Richardson и соавт., 2008; ² – С. Hulin и соавт., 2009; ³ – M.V. Mateos и соавт., 2009; ⁴ – A. Palumbo и соавт., 2009.

варианта лечения не может использоваться в качестве конечных точек, так как длительность РКИ, как правило, ограничена 2-3 годами. В качестве суррогатного критерия продолжительности жизни онкологических больных в РКИ может использоваться медиана выживаемости пациентов, а также доля больных, выживших в течение определенного срока – 1, 2 или 3 лет. Однако, как показывает опыт проведения РКИ у лиц с ММ, эти показатели выживаемости зависят от времени наблюдения за больными и могут существенно изменяться с увеличением этого времени.

М. Wang и соавт. (2008) на основании ретроспективного анализа результатов лечения 759 пациентов с ММ в период 1987-2007 гг. было показано, что увеличение продолжительности жизни этих больных тесно связано с уровнем ответа на проводимую терапию. Достижение полного ответа в соответствии с критериями ЕВМТ позволяет существенно продлить жизнь пациентам: медиана выживаемости этой группы больных – 9,6 года, в то время как при частичном ответе и отсутствии ответа на терапию она составляет соответственно 4,0 и 2,2 года. Медиана выживаемости у пациентов с полным ответом на терапию не зависела от того, с помощью какого способа лечения этот ответ был получен.

На основании результатов исследования М. Wang и данных соответствующих РКИ III фазы для каждой из анализируемых схем химиотерапии ММ был рассчитан прирост продолжительности жизни.

Клиническая эффективность различных схем химиотерапии ММ у пациентов, не являющихся кандидатами на высокодозную химиотерапию перед трансплантацией костного мозга, представлена в таблице 2.

Как видно из представленных в таблице данных, результаты применения схем терапии, в которые входит Велкейд (VMP, VTP, VMPT), значительно превосходят результаты применения

классической схемы МР (мелфалан-преднизолон) по всем измеряемым критериям. Схема VMP по частоте достижения полного ответа и количеству приобретенных в результате лечения лет жизни также существенно превосходит схему МРТ (мелфалан-преднизолон-талидомид). Сочетание Велкейда и талидомида в одной схеме (схемы VTP и VMPT) по сравнению со схемой VMP не очень существенно улучшает результаты лечения.

На следующем этапе исследования определялась стоимость лекарственных препаратов по каждой из рассматриваемых схем химиотерапии для того курса лечения, который был проведен в соответствующих РКИ.

После определения стоимости курса лечения по каждой из рассматриваемых схем проводили сопоставление затрат и эффективности. Для каждой из схем определяли стоимость одного года жизни, приобретенного в результате лечения. По результатам инкрементального анализа определяли коэффициент приращения затрат – стоимость одного дополнительного года жизни, который пациент приобретает при замене менее дорогостоящей, но низкоэффективной схемы лечения на более эффективную, но более дорогостоящую. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Как свидетельствуют представленные в таблице 2 данные, наиболее дешевая схема химиотерапии – МР – характеризуется очень низкой эффективностью по сравнению со всеми альтернативными схемами. Эффективность схемы МРТ также существенно (в 1,8 раза) ниже, чем схем VMP и VTP. Различия в эффективности между схемами VMP и VTP незначительны, как и различия в их стоимости. Наибольший прирост продолжительности жизни позволяет получить схема VMPT, но она одновременно является самой дорогой (дороже схем VMP и VTP почти в 2 раза).

Один дополнительный год жизни при переходе со схемы МР на схему VMP потребует увеличения затрат на каждого больного на 2746 грн, на схему VTP – 2561 грн. В настоящее время международное медицинское сообщество считает экономически целесообразными те медицинские вмешательства, при которых цена одного дополнительного месяца жизни находится в пределах от 1000 до 5000 евро. В нашем случае переход с классической схемы МР на значительно более эффективную схему терапии с применением препарата Велкейд потребует для получения дополнительного года жизни около 200 евро на одного больного. Это существенно меньше, чем допускают международные стандарты.

Выводы

1. По данным РКИ III фазы, проведенных в последние годы, наиболее эффективными схемами химиотерапии пациентов с ММ, которым не планируется проводить высокодозную химиотерапию перед трансплантацией костного мозга, являются схемы, основанные на применении препарата бортезомиб (Велкейд) – VMP и VTP.
2. Различия между схемами VMP и VTP по стоимости одного года жизни, приобретенного в результате лечения, – незначительны.
3. Дополнительные затраты на одного больного ММ при переходе с классической схемы химиотерапии на схемы с препаратом бортезомиб (Велкейд) не превышают принятые международным медицинским сообществом пределы экономической целесообразности и являются выгодными с точки зрения оптимизации бюджета в условиях ограниченного финансирования..

Литература

1. Авксентьева М.В., Воробьев П.А. Клинико-экономический анализ применения бортезомиба (Велкейд) при множественной миеломе // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2007. – № 4. – С.7-10.

2. Моисеев С.И., Салогуб Г.Н., Степанова Н.В. Современные принципы диагностики и лечения множественной миеломы. – СПб.: Издательство СПбГМУ, 2006. – 39 с.

3. Multiple myeloma: ESMO Clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up // Annals of Oncology. – 2008. – Vol. 19, Suppl. 2. – P.55-57.

4. Multiple Myeloma Manifesto. European network of myeloma patient groups. – <http://myeloma-euronet.org/en/manifesto/manifesto.php>.

5. Вотякова О.М. Множественная миелома: достижения лекарственного лечения XX-XXI веков // Онкогематология. – 2004. – Т. 6, № 4 – С. 19-25.

6. Матлан В.Л. Миеломная болезнь // Мистецтво лікування. – 2006, № 1. – С.27-30.

7. Всеукраїнська громадська організація «Асоціація допомоги інвалідам та пацієнтам з ХЛПЗ (хронічні лімфомаїозитарні захворювання)». – <http://www.lympho.com.ua>.

8. Вотякова О.М. Современная терапия множественной миеломы // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Прил. 3. – С. 33-41.

9. Richardson P.G. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial / P.G. Richardson, P. Sonneveld, M. Schuster et al. // Blood. – 2007. – Vol. 110, № 10. – P. 3557-3560.

10. Jagannath S. SUMMIT/CREST Investigators. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. / S. Jagannath, P.G. Richardson, B. Barlogie et al. // Haematologica. – 2006. – Vol. 91, № 7. – P. 929-934.

11. Richardson P.G. Bortezomib in the front-line treatment of multiple myeloma / P.G. Richardson, C. Mitsiades, R. Schlossman et al. // Expert Review of Anticancer Therapy. – 2008. – Vol. 8, № 7. – P. 1053-1072.

12. Hulin C. Efficacy of Melphalan and Prednisone Plus Thalidomide in Patients Older Than 75 Years With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: IFM 01/01 Trial / C. Hulin, T. Facon, P. Rodon et al. // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27, Is. 22. – 3664-3670.

13. Palumbo A. A phase III study of VMPT versus VMP in newly diagnosed elderly myeloma patients / A. Palumbo, S. Bringhen, D. Rossi et al. // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27., Suppl. ASCO Annual Meeting. – Abstr. 8515.

14. Mateos M.V. Bortezomib (Velcade)-Melphalan-Prednisone (VMP) Versus Velcade-Thalidomide-Prednisone (VTP) in Elderly Untreated Multiple Myeloma Patients / M.V. Mateos, A. Oriol, J. Martinez et al. // Haematologica. – 2009. – Vol. 94, Suppl. 2. – P. 190. – Abstr. 0471.

15. <http://www.pharmbase.com.ua>.

16. Wang M. Complete remission and survival in multiple myeloma / M. Wang, S. Giralt, B. Handy et al. // Journal of Clinical Oncology. – 2008. – Vol. 26, № 15S. – P. 8523.

НОВОСТИ • МЕДИЦИНА

Гипергликемия ассоциируется с повышенным риском рака

Доктор Tanja Stocks (Umea University, Швеция) и соавт. изучили взаимосвязь между уровнем глюкозы крови и риском развития рака, в том числе и фатального. В исследовании принимали участие 549 944 пациента из Австрии, Норвегии и Швеции (примерно одинаковое количество мужчин и женщин; средний возраст участников в начале исследования составлял 45 лет; средний период наблюдения – 10 лет). Данные корректировались в отношении индекса массы тела, статуса курения и случайных ошибок при определении уровня глюкозы.

В декабрьском выпуске PLoS Medicine авторы сообщили, что у мужчин повышение уровня глюкозы крови на 1 ммоль/л (18 мг/дл) ассоциировалось с увеличением риска развития рака на 5% и увеличением риска фатального рака на 15%.

У женщин увеличение уровня глюкозы крови на 1 ммоль/л ассоциировалось с повышением риска развития рака на 11% и риска фатального рака на 21%.

У мужчин регистрировалось связанное с уровнем глюкозы повышение риска развития рака печени, желчного пузыря, органов дыхательной системы и щитовидной железы, множественной миеломы, фатального рака толстой кишки.

У женщин отмечалось ассоциированное с повышенным уровнем глюкозы повышение риска развития рака (в том числе и фатального) поджелудочной железы и желудка, мочевого пузыря и эндометрия, рака шейки и тела матки. У женщин наблюдалась обратно пропорциональная зависимость уровня глюкозы крови и риска развития рака щитовидной железы.

Для мужчин и женщин повышение уровня глюкозы коррелировало с возрастом риска смерти от злокачественных новообразований, локализованных в полости рта, глотке, гортани, пищеводе.

«Результаты нашего исследования и большого исследования, проведенного в Коре, в значительной степени сопоставимы. В совокупности результаты этих двух исследований являются убедительным доказательством того, что высокий уровень глюкозы крови связан с повышением риска развития рака», – заключают авторы.

«Результаты нашего и корейского исследований также позволяют предположить, что повышенный уровень глюкозы натощак и, в меньшей степени, уровни глюкозы в пределах верхних значений нормы ассоциируются с повышенным риском рака», – добавляют исследователи.

Мутация гена rs4054823 ассоциируется с повышенным риском возникновения рака предстательной железы

Рак предстательной железы – одна из самых распространенных злокачественных опухолей у мужчин и вторая по частоте причина их смерти в США.

Американские ученые установили, что мутация rs4054823 ответственна за высокую предрасположенность к раку предстательной железы. У носителей этой мутации риск инвазивного рака предстательной железы повышается на 25%.

«Это открытие отвечает на один из важнейших вопросов, касающихся рака предстательной железы: как на ранней стадии отличить инвазивную опухоль от медленно растущей, – говорит руководитель исследования Jianfeng Xu (Уэйк Форест, Северная Каролина, США). – И хотя его клиническая ценность на сегодня невелика, мы надеемся, что спустя некоторое время метод можно будет использовать в сочетании с другими диагностическими подходами для выявления пациентов с высоким риском инвазивной формы рака предстательной железы на стадии, когда болезнь еще излечима», – объясняет Jianfeng Xu.

Результаты исследования будут опубликованы в ближайшем выпуске приложения к журналу Proceedings of the National Academy of Sciences.