

УДК. 616.34-006.6

И.М. ОМАРОВА^{1,2}, С.Ю. ШЕРСТОВ², Е.А. ДОСМАНОВА²¹Карагандинский государственный медицинский университет,²Областной онкологический диспансер, г. Караганда, Республика Казахстан

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЕРОРАЛЬНЫХ ФТОРПИРИМИДИНОВ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

В статье представлен фармакоэкономический анализ методом затраты/эффективность двух режимов химиотерапии колоректального рака с использованием пероральных фторпиримидинов капецитабина и фторафура. В качестве основного критерия «эффективность» использованы показатели непосредственной эффективности и токсичности двух сравниваемых препаратов (капецитабин и фторафур). В качестве «затрат» учитывалась стоимость использованных препаратов по прайс-листу единого национального дистрибьютора «СК Фармация» по состоянию на 1 января 2013 года.

Ключевые слова: колоректальный рак, кселода, фторафур, фармакоэкономический анализ, затраты/эффективность.

Проблемы, связанные с рациональным использованием лекарственных средств, рассматриваются как составная часть эффективного здравоохранения и исследования по их использованию должны включать анализ и оценку множества факторов, оказывающих влияние на применение лекарственных препаратов. Данные по эффективности, безопасности, потреблению и использованию лекарственных средств являются важными составляющими, определяющими лекарственную политику общества.

По данным Associated Press в то время как лекарственная терапия составляет 30 – 70% деятельности врача, рационально используются не более 30% лекарственных средств.

Наиболее эффективным способом, обеспечивающим безопасное и эффективное лечение, а также экономное использование бюджетных средств, выделяемых на медикаментозную терапию, является рациональный отбор лекарственных средств с оценкой их фармакоэкономической эффективности, что наряду с экономией бюджетных средств также позволяет сократить сроки госпитализации и лечения больных [1, 2, 3].

Таким образом, необходимость фармакоэкономической оценки эффективности медикаментозной терапии остается нерешенной, насущной проблемой современной медицины, что и предопределило актуальность нашего исследования

Цель исследования – определение сравнительной фармакоэкономической эффективности пероральных фторпиримидинов у пациентов с метастатическим колоректальным раком.

Материал и методы

В исследовании пациенты получали монокимиотерапию пероральными фторпиримидинами: кселода производится компанией «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд» в виде покрытых оболочкой таблеток персикового цвета, предназначенных для приема внутрь. Каждая таблетка содержит 500 мг капецитабина и фторафура, производится компанией «АО Гриндекс» в виде твердых капсул, с желтым корпусом и оранжевой крышечкой, предназначенных для приема внутрь. Каждая капсула содержит 400 мг тегафура.

В настоящее время оба препарата входят в лекарственный формуляр Республики Казахстан, а также в формуляр нашего лечебного учреждения и обладают схожим механизмом действия и одинаковыми зарегистрированными показаниями для проведения химио-

терапии у пациентов с колоректальным раком и раком молочной железы.

Исследование было проведено в 2 этапа. На первом этапе определены непосредственная эффективность и профиль токсичности двух режимов монокимиотерапии с использованием препаратов кселода и фторафура. На втором этапе исследована фармакоэкономическая эффективность данных препаратов.

В рамках открытого нерандомизированного исследования в Карагандинском областном онкологическом диспансере обследование и лечение проведено 43 пациентам в возрасте от 45 до 72 лет. Все пациенты с диагнозом: колоректальный рак ранее получили оперативное или комбинированное лечение с выявленными в течение времени отдаленными метастазами.

Пациенты включены в исследование по следующим критериям: метастатический колоректальный рак; морфологически подтвержденный диагноз, возраст старше 18 лет, ожидаемая продолжительность жизни более 3 месяцев, сохранная функция костного мозга, печени и почек.

Монокимиотерапия кселодой проведена 24 пациентам, использован стандартный дозовый режим по 1250 мг/м² – 2 раза в день per os в течение 14 дней с перерывом между курсами 7 дней. Пациенты получили 2-6 курсов химиотерапии, всего проведено 103 курса (в среднем 4,3 ± 4 курса).

Фторафур получали 19 пациентов, использован стандартный дозовый режим по 500 мг/м² – 2 раза в день per os в течение 14 дней с перерывом между курсами 14 дней. Пациенты получили 2-6 курсов химиотерапии, всего проведено 74 курса (в среднем 3,9 ± 4 курса).

Оценка эффективности проводилась по критериям RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), оценка токсичности проведена по критериям NCI CTC [4].

Фармакоэкономическая эффективность определялась методом «затраты–эффективность» [5, 6].

Результаты и обсуждение

Изучение непосредственной эффективности пероральных фторпиримидинов кселоды и фторафура в первой линии химиотерапии у пациентов с диссеминированным колоректальным раком не выявило статистически значимых различий (табл. 1).

Результаты изучения профиля и частоты побочных эффектов монотерапии фторпиримидинами представлены в таблице 2.

Таблица 1 – Эффективность пероральных фторпиримидинов в I линии химиотерапии метастатического колоректального рака

Эффективность лечения	Кселода, n=24	Фторафур, n=19
Общий эффект (полный регресс+частичный регресс)	5* (20,9±8,3%)	5 (26,3±10,4%)
Стабилизация	8 (33,3±9,6%)	5 (26,3±10,4%)
Прогрессирование	11 (45,9±10,2%)	9 (47,4±11,8%)
Примечание – * достоверность P≤0,5; различия не достоверны		

Таблица 2 – Частота и профиль токсичности пероральных фторпиримидинов в I линии химиотерапии метастатического колоректального рака

Профиль токсичности	Кселода, n=24	Фторафур, n=19
Гематологическая токсичность	2 (8,4±5,7%)*	3 (15,7±8,6%)
I – II степени	1 (4,2±4,0%)	2 (10,5±7,2%)
III – IV степени	1 (4,2±4,0%)	1 (5,2±4,8%)
Негематологическая токсичность	10 (41,6±10,1%)*	6 (31,6±10,9%)
I – II степени	8 (33,3±9,6%)	4 (21,1±9,6%)
III – IV степени	2 (8,3±5,6%)	2 (10,5±7,2%)
Всего осложнений	13 (54,1±10,2%)*	10 (52,6±11,8%)
Примечание – * достоверность P≤0,5; различия не достоверны		

Изучение частоты и профиля гематологической токсичности не выявило достоверных различий между группами.

При проведении анализа затраты–эффективность учитывались только прямые медицинские затраты на приобретение препаратов, так как частота побочных эффектов для групп лечения достоверно не отличалась, а также все пациенты получали химиотерапию в амбулаторном режиме.

Цены взяты по прайс-листу единого национального дистрибьютора «СК Фармация» по состоянию на 1 января 2013 года (цена препарата кселода 1 таблетка 500 мг=689,79 тенге, 1 капсула фторафура 400 мг= 231,83 тенге).

Конвертация в доллары США проведена по курсу национального банка Республики Казахстан по состоянию на 01.01.2013 года (1 доллар США=150,74 тенге).

Доза на курс при проведении химиотерапии препаратом кселода на 1 пациента со средней поверхностью тела 1,8 м² составляет: 1,8 м² x 2,5 г в день x14 дней = 63 г.

Всего использовано препарата для лечения 1 пациента 63 г x 4 курса = 252 г, что составляет 504 таблетки.

Доза на 1 курс при проведении химиотерапии препаратом фторафур на 1 пациента со средней поверхностью

тела 1,8 м² составляет: 1,8 м² x 2 г в день x14 дней = 50,4 г.

Всего использовано препарата для лечения 1 пациента 50,4 г x 4 курса =201,6 г, что составляет 504 капсулы.

Прямые затраты на химиотерапию представлены в таблице 3.

В качестве основного показателя эффективности использован критерий непосредственной эффективности «общий ответ». Коэффициент эффективности затрат представлен в таблице 4.

Как видно из таблицы 4, затрата монохимиотерапии фторафуром была меньше, коэффициент эффективности затрат препарата кселода в 3,7 раза превышал аналогичный показатель при использовании фторафура.

Выводы

При сопоставимой эффективности и токсичности (в группе кселода частота общего эффекта составила 26,3±10,4%, токсичность – 54,1±10,2%, в группе фторафура – 26,3±10,4% и 52,6±11,8, соответственно), затратная эффективность фторафура была ниже в 3,7 раза.

Заключение

Данные, полученные в исследовании, продемонстрировали, что при применении фторафура затратная эффективность ниже, чем у кселоды.

Тем не менее, следует отметить, что полученные результаты носят предварительный характер, так как в исследование включено небольшое количество пациентов (n=43) и критерием оценки эффективности был показатель общего ответа.

В настоящее время исследование продолжается, при наборе в группы более 100 пациентов, и будут оценены также отдаленные результаты лечения (безрецидивная выживаемость) и на основании этих данных проведена заключительная оценка фармакоэкономической эффективности исследуемых препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Арина Е.Е. Фармакоэкономика в онкологии. – М.: Шико, 2011. – 424 с.
- 2 Ряженев В.В., Горохова С.Г. Использование показателя эффективности затрат при комплексной фарма-

Таблица 3 – Прямые затраты на проведение амбулаторной химиотерапии пероральными фторпиримидинами

Наименование препарата	Единица измерения	Цена 1 единицы		Количество препарата на курс лечения	Прямые затраты на курс химиотерапии
		в национальной валюте (тенге)	в долларах США		
Капецитабин	1 таблетка 500 мг	689,79	4,58	252 г 504 таблетки	347654,16 тенге 2308,32 доллара
Фторафур	1 капсула 400 мг	231,83	1,54	201,6 504 капсулы	116842,32 тенге 776,16 доллара

Таблица 4 – Коэффициент эффективности затрат при проведении амбулаторной химиотерапии пероральными фторпиримидинами

Наименование препарата	Стоимость курса химиотерапии (С)	Общий ответ (Ef)	Коэффициент эффективности затрат (CER= С/Ef)
Кселода	2308,32 доллара	20,9	110,44
Фторафур	776,16 доллара	26,3	29,51

коэкономической оценке дорогостоящих медицинских технологий. Пример бевацизумаба // Современная онкология. – №2(14). – 2012. – С. 26-29

3 Ягудина Р.И. Развитие фармакоэкономики и фармакоэпидемиологии в России // Вестник Росздравнадзора. – 2009. – №2. – С. 68-71

4 Руководство по химиотерапии злокачественных опухолей / Под ред. Н.И. Переводчиковой. – 2-е изд. доп. – М.: Практическая медицина, 2005. – 304 с.

5 Кобина С.А. Экономика здравоохранения. Введение в фармакоэкономику. – М.: Ремедиум, 1999. – С. 38-44

6 Бекетов А.С. Применение анализа «затраты-эффективность» для выбора препаратов из группы аналогов // Качественная клиническая практика. – 2002. – №2. – С. 49 – 52

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

**И.М. ОМАРОВА^{1,2}, С.Ю. ШЕРСТОВ²,
Е.А. ДОСМАНОВА²**

¹Қарағанды мемлекеттік медицина университеті,

²Облыстық онкологиялық диспансер,

Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы

МЕТАСТАТИКАЛЫҚ КОЛОРЕКТАЛЬДЫ ҚАТЕРЛІ ІСІККЕ ШАЛДЫҚҚАН ЕМДЕЛУШІЛЕР ҚАБЫЛДАЙТЫН ХИМИЯ ТЕРАПИЯСЫНЫҢ БІРІНШІ ЖЕЛІСІНДЕГІ ПЕРОРАЛЬДЫ ФТОРПИРИМИДИНДЕРДІҢ ТИІМДІЛІГІН ФАРМАКОЭКОНОМИКАЛЫҚ ТАЛДАУДЫҢ АЛДЫН АЛА НӘТИЖЕЛЕРІ

Дәрімен емдеу терапиясының тиімділігін фармакоэкономикалық бағалау қажеттілігі заманауи медицинаның шешілмеген, маңызды проблемасы болып қалады, бұл зерттеу мақсатын белгіледі – метастатикалық колоректальды қатерлі ісікке шалдыққан емделушілер қабылдайтын пероральды фторпиримидиндердің салыстырмалы фармакоэкономикалық тиімділігін анықтау.

Материал және әдістер: Ашық рандомизацияланбаған зерттеуге 45 – 72 жас аралығындағы емделуші енгізілген, олардың диагнозы колоректальды қатерлі ісік, бұдан бұрын жедел немесе құрамдастырылған ем алған, біраз уақыт ішінде алыстатылған метастаздары анықталған.

Тиімділігі RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) критерийлері бойынша бағаланды, улылығы NCI CTC критерийлері бойынша бағаланды. Фармакоэкономикалық тиімділігі «тиімділік шығындары» әдісімен анықталды.

Нәтижелер: Зерттеу 2 кезеңмен жүргізілді. Бірінші кезеңде кселода және фторафур препараттарын пайдалана отырып, монохимиотерапияның екі режимінің улылық бейіні және тікелей тиімділігі анықталды. Екінші кезеңде – осы препараттардың фармакоэкономикалық тиімділігі зерттелді.

Капецитабинмен (кселодамен) монохимиотерапия 24 емделушіге жүргізілген, 1250 мг/м²-нан – күніне 2 рет per os 14 күн ішінде, курстар арасындағы үзіліс 7 күн.

Фторафурды 19 емделуші 500 мг/м²-нан – күніне 2 рет per os 14 күн ішінде қабылдады, курстар арасындағы үзіліс 14 күн.

Қорытындылар: Салыстырмалы тиімділік пен улылық кезінде (кселода тобындағы жалпы әсердің жиілігі 26,3±10,4%, улылығы – 54,1±10,2% құрады, фторафур тобында – 26,3±10,4% және сәйкесінше, 52,6±11,8 құрады), фторафурдың шығынды тиімділігі 3,7 есе төмен болды (кселода тобындағы шығындардың тиімділік коэффициенті 110,44 құрады, фторафур тобында – сәйкесінше 29,51).

Негізгі сөздер: колоректальды қатерлі ісік, кселода, фторафур, фармакоэкономикалық талдау, шығындар/тиімділік.

S U M M A R Y

**I.M. OMAROVA^{1,2}, S.Yu. SHERSTOV²,
Ye.A. DOSMANOVA²**

¹Karaganda State Medical University,

²Regional Oncological dispensary,

Karaganda c., Republic of Kazakhstan

PRELIMINARY RESULTS OF THE PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF THE EFFICACY OF ORAL FLUOROPYRIMIDINES IN THE FIRST – LINE CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER

The necessity for pharmacoeconomic evaluation of the efficacy of drug therapy remains the unresolved, urgent problem of current medicine, which determined the aim of the study – to determine the comparative pharmacoeconomic efficacy of oral fluoropyrimidines in patients with metastatic colorectal cancer.

Material and methods: This open non-randomized study included 43 patients aged 45 to 72 years, previously diagnosed with colorectal cancer, who received surgical or combined treatment, with distant metastases identified during the time.

The evaluation of efficacy was conducted on the RECIST criteria (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); the evaluation of toxicity was conducted by the NCI CTC criteria. The pharmacoeconomic efficacy was determined by the cost – effectiveness analysis.

Results: The study was conducted in 2 stages. At the first stage, the immediate efficacy and toxicity profile of the two modes of the monochemotherapy using xeloda and ftorafur were defined. At the second stage, the pharmacoeconomic efficacy of these drugs was investigated.

The monochemotherapy with capecitabine (xeloda) was conducted for 24 patients, 1,250 mg/m² – 2 times a day per os for 14 days with a break between courses of 7 days.

Ftorafur was taken by 19 patients at 500 mg/m² – 2 times a day per os for 14 days with a break between courses of 14 days.

Conclusion: With comparable efficacy and toxicity (in xeloda group, the total effect frequency was 26,3±10,4%, toxicity – 54,1±10,2%, in ftorafur group – 26,3±10,4% and 52,6±11,8, respectively), the cost-effectiveness of ftorafur was 3,7 times lower (the cost/effectiveness ratio in xeloda group was 110,44, in ftorafur group – 29,51, respectively).

Key words: colorectal cancer, xeloda, ftorafur, pharmacoeconomic analysis, cost / effectiveness.