

УДК 616-006.3:615.277.3

Т.С. НУРГОЖИН, А.Е. ГУЛЯЕВ, Б.А. ЕРМЕКБАЕВА, Г.Т. АБУОВА, С.К. ЖАУГАШЕВА

Центр наук о жизни, Назарбаев Университет, г. Астана

ФАРМАКОЭКОНОМИКА ПРЕПАРАТОВ ПАЗОПАНИБ И ТРАБЕКТЕДИН В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ САРКОМОЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Настоящее сообщение представляет собой фармакоэкономический анализ по параметру затраты/эффективность двух новых вариантов лечения сарком мягких тканей с использованием препаратов пазопаниб (Вотриент) и Трабектедин (Йонделис). В качестве основного показателя «эффективность» использовали параметр медианы общей выживаемости при использовании сравниваемых противоопухолевых средств. В качестве «затрат» учитывалась стоимость использования сравниваемых препаратов.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, пазопаниб, трабектедин, фармакоэкономический анализ, затраты/эффективность.

Известно, что саркомы мягких тканей (СМТ) – достаточно гетерогенная группа злокачественных заболеваний, составляет не более 1% от всех злокачественных опухолей взрослых. Около трети больных пациенты моложе 30 лет [1]. По данным онкологической службы заболеваемость СМТ в Республике Казахстан в 2011 году составляла 2,0 на 100 тысяч населения, а распространенность 11,6 на 100 тысяч населения [2].

Однако именно саркомы мягких тканей характеризуются высокоагрессивным характером, приблизительно у 50% больных появляются отдаленные метастазы, что не позволяет надеяться на излечение. Большинство пациентов с распространенным процессом погибает от прогрессирования заболевания. Медиана продолжительности жизни с момента выявления метастатической болезни составляет около 8-12 мес [3].

Если хирургическое лечение и тотальное удаление всех метастазов невозможно, основным методом лечения становится системная химиотерапия. К сожалению, большинство сарком малочувствительны к существующим химиопрепаратам. Только в последние годы появились новые, многообещающие цитотоксические препараты для лечения сарком мягких тканей. К таковым относятся трабектедин и пазопаниб.

Эффективность трабектедина у пациентов, ранее получавших противоопухолевое лечение распространенной саркомы мягких тканей, была изучена в нескольких исследованиях [4]. Во всех исследованиях участвовали пациенты с различными подтипами саркомы мягких тканей. Объективный эффект получен, дает медиану выживаемости 10,3 мес [5].

Более подробно эффективность трабектедина у пациентов с липо- или миелосаркомой была изучена в рандомизированном исследовании II фазы. Медиана общей выживаемости при 3-недельной схеме достигла 13,8 мес [6].

У ранее не леченных пациентов с нерезектабельной формой распространенной саркомы мягких тканей (при схеме введения – 24-часовая инфузия) медиана общей выживаемости составила 15,8 мес [7].

Результаты всех исследований убедительно показали, что в целом трабектедин хорошо переносился, а его побочные эффекты некумулятивные и носят обратимый и управляемый характер.

Поскольку саркомы мягких тканей являются довольно редкими злокачественными опухолями, в Европейском союзе и США трабектедину присвоен так называемый орфанный (от англ. orphan – сирота) статус. Препарат зарегистрирован и в Республике Казахстан. Теперь пациентам с распространенными саркомами мягких тканей после неэффективной терапии антра-

циклами и ифосфамидом, или больным, которым противопоказаны эти химиопрепараты, возможно назначение трабектедина.

В самое последнее время в журнале «The Lancet» Winette и коллеги [8] представили результаты исследования PALETTE, оценивающего эффективность таргетного препарата из группы низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназ – пазопаниба для лечения сарком мягких тканей.

Авторы указывают, что медиана выживаемости без прогрессирования заболевания была выше в группе, в которой применяли пазопаниб, чем в группе плацебо (4,6 месяца против 1,6 месяца; $p < 0,0001$). Общая выживаемость составила 12,5 месяца. Важно, что в отличие от препарата трабектедин, который необходимо вводить в центральную вену с премедикацией, пазопаниб предназначен только для приема внутрь. Это обстоятельство обеспечивает, как правило, отсутствие нежелательного снижения качества жизни [9]. Пазопаниб при этом имеет приемлемый профиль переносимости [10].

Известно, что данный препарат пазопаниб уже применялся в США, Европе и Канаде для лечения почечно-клеточного рака. И вот теперь FDA в США и ЕМЕА в Европе одобрили его для применения в терапии саркомы мягких тканей. Пазопаниб в настоящее время рассматривается как стандарт медицинской помощи больным с саркомами мягких тканей [11]. Зарегистрирован пазопаниб и в Республике Казахстан в качестве средства лечения распространенной саркомы мягких тканей (кроме липосарком и GIST), у которых отмечалось прогрессирование заболевания в течение 12 месяцев после начала (нео) адъювантной терапии или у взрослых пациентов, предварительно получавших стандартную химиотерапию по поводу метастатической саркомы мягких тканей.

Понятно, что и пазопаниб, и трабектедин представляют собой новые варианты лечения тяжелейших заболеваний, каковыми являются саркомы мягких тканей, но встает вопрос возможности системы здравоохранения оплачивать данные виды терапии. Необходимость фармакоэкономического анализа очевидна, и настоящее сообщение представляет собой сравнение двух новых вариантов лечения сарком мягких тканей по параметру затраты/эффективность.

Материал и методы

Фармакоэкономический анализ препаратов пазопаниб и трабектедин. При анализе были сделаны следующие допущения. Моделировалась ситуация лечения пациентов с распространенными саркомами мягких тканей после неэффективной терапии стандартными препаратами (антрациклами и ифосфамидом). Поскольку эффективность пазопаниба в лечении липосарком неизвестна, то

и эффективность трабектедина при этом опускалась. Эффект оценивали после второго цикла химиотерапии.

В рамках данного анализа в понятие «затраты» включали только собственно стоимость единицы лекарственного препарата (основного и средств премедикации). Цены на сравниваемые лекарственные средства были взяты из Списка лекарственных средств, изделий медицинского назначения в рамках гарантированной помощи, подлежащих закупке у Единого дистрибьютора на 2013 год: таблетка пазопаниба 400 мг – 12 902 тенге; 1 мг трабектедина 594 204 тенге.

Использование препарата трабектедин предполагало 24-часовую инфузию в дозе 1,5 мг/м² через каждые 3 нед. Средняя площадь поверхности тела пациента бралась равной 1,73 м². Среднее однократное количество трабектедина, расходуемое на пациента, составляет 2,6 мг. Поскольку оценка эффективности возможна после второго цикла химиотерапии, то в качестве затрат принимали стоимость 5,2 мг препарата (3 089 861 тенге на пациента) + стоимость средств премедикации и необходимого лабораторного сопровождения (25 081 тенге), что составило **3 114 942** тенге.

Использование препарата пазопаниб предполагало применение внутрь таблетированного средства (по 2 таблетки в качестве средней ежедневной дозы). За 6 недель использования препарата пазопаниб затраты составили по 800 мг в течение 42 дней – **1 083 768** тенге на пациента.

За конечную точку эффективности при сравнении препаратов использовали рекомендации Chmielowski B, Federman N, Tar WD [12] и рассматривали медиану выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемости.

Результаты и обсуждение

В качестве основного показателя «эффективность» использовали параметр – медиана общей выживаемости при использовании сравниваемых противоопухолевых средств. Для препарата пазопаниб по данным исследования PALETTE [13] таковая составила 12,6 месяца. Для препарата трабектедин по обобщенным данным трёх исследований [14] показатель медианы общей выживаемости составил 10,3 месяца (рис. 1).

Соотношение затраты/эффективность для случая использования препарата трабектедин оставляет $3\,114\,942 / 10,3 = \mathbf{302\,452}$.

Соотношение затраты/эффективность для случая использования препарата пазопаниб составляет $1\,083\,768 / 12,6 = \mathbf{86\,013}$.

Как видно, по данному показателю фармакоэкономики, преимущество использования препарата пазопаниб перед вариантом использования препарата трабектедин составляет 3,5 раза (рис. 2).

Следует указать, что при проведении основных фармакоэкономических расчётов мы пренебрегли различием в затратах, связанных с собственно процессом введения сопоставляемых лекарственных препаратов пазопаниба и трабектедина, а ввиду развивающейся тенденции к увеличению финансирования именно амбулаторного звена онкологической службы (доклад К.К. Ермакбаева,

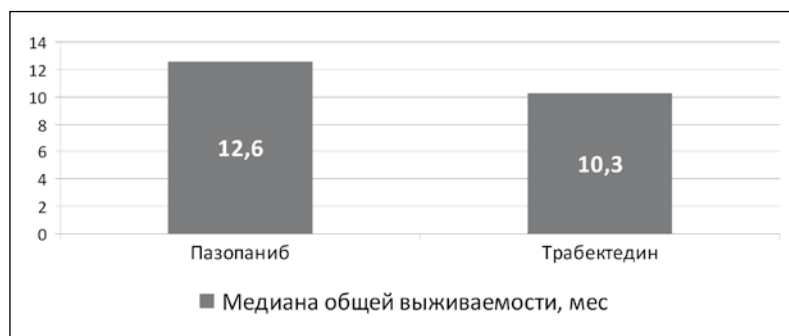


Рисунок 1 – Параметр «Эффективность» сравниваемых препаратов

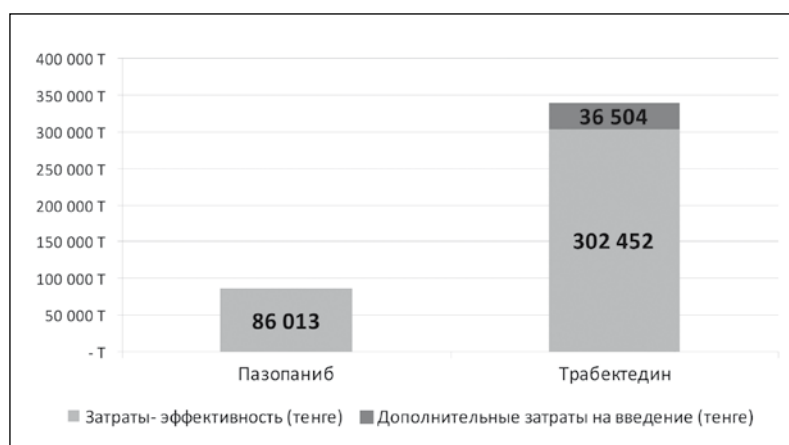


Рисунок 2 – Показатель «затраты/эффективность» сравниваемых препаратов

председателя комитета оплаты медицинских услуг МЗ РК, Астана, 2012 г.) эта разница могла бы иметь значение для системы общественного здравоохранения. Так, процесс введения препарата трабектедин проводится путем постановки порта центральной вены, сопровождается прямым участием врача-хирурга, анестезиолога, операционной медсестры и санитарки. Перед введением трабектедина обязательно определение стандартных лабораторных показателей (анализ крови, мочи, коагулограмма, билирубин, трансаминаза АСТ, трансаминаза АЛТ, мочевины, общий белок, креатинин, ЭКГ) и проведение премедикации – дексаметазон 8 мг, ондем 4 мг/2 мл, гепатид 1 ампл., физраствор). По существующим тарифам затраты на участие дополнительного медицинского персонала при однократном введении составляют не менее 11 421 тенге, а стоимость лабораторного контроля и премедикации – не менее 25 083 тенге. Эта сумма (36 504 тенге) и составляет дополнительные затраты на одно введение трабектедина, при том, что введение пазопаниба осуществляется per os, не требует премедикации и участия врачебного и вспомогательного медицинского персонала.

В перспективе возможность перенесения химиотерапии из стационара в амбулаторные условия, как, например, при переходе в лечение сарком мягких тканей с варианта использования трабектедина на вариант использования пазопаниба, должно дать существенную экономию бюджета здравоохранения. Совершенно естественно полагать, что на сэкономленные средства можно привлечь большее количество пациентов. В целом стратегия амбулаторного использования пазопаниба при лечении сарком мягких тканей идет в соответствии со стратегией МЗ РК о приоритетности стационарзаменяющей помощи.

Выводы

Подводя итоги, понятно, что при достаточно близкой эффективности сравниваемых препаратов пазопаниба и трабектедина решающим фактором предпочтения пазопаниба является меньшая затратность. Именно это обстоятельство позволяет считать пазопаниб доминирующей стратегией при лечении прогрессирующих сарком мягких тканей и рекомендовать этот препарат для внедрения в привычную клиническую практику (с рядом оговорок, касающихся исключения липогенных и GIST сарком).

Следует учесть, что за последние тридцать лет было разработано совсем немного лекарственных препаратов, способных справиться с прогрессирующей саркомой мягких тканей. В условиях ограниченного выбора средств терапии саркомы мягких тканей пазопаниб может стать одним из новых вариантов лечения и контроля этой болезни. Новый препарат в таблетированной форме должен стать доступным для пациентов с саркомой мягких тканей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Jemal A, Tiwari RC, Murray T et al.: Cancer statistics, 2004. CA Cancer J. Clin. 54, 8–29 (2004)
- 2 Статистический сборник «Показатели онкологической службы за 2011 год»
- 3 Brennan MF, Casper ES, Harrison L: Softtissue sarcoma. In: Cancer: Principles and Practice of Oncology. VT De Vita, Hellman S, Rosenberg SA (Eds). Lippincott-Raven Publisher, PA, USA, 1738–1788 (1997). 3. Mouridsen HT, Bastholt L, Somers R et al.: Adriamycin versus epirubicin in advanced softtissue sarcomas. A randomized Phase II/Phase II study of the EORTC soft-tissue and Bone Sarcoma Group. Eur. J. Cancer Clin. Oncol. 23, 1477–1483 (1987)
- 4 Garcia-Carbonero R, Supko JG, Manola J et al.: Phase II and pharmacokinetic study of ecteinascidin 743 in patients with progressive sarcomas of soft-tissues refractory to chemotherapy. J. Clin. Oncol. 22, 1480–1490 (2004). Le Cesne A, Blay JY, Judson I et al.: Phase II study of ET-743 in advanced softtissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft-tissue and bone sarcoma group trial. J. Clin. Oncol. 23, 576–584 (2005)
- 5 Schöffski P, Wolter P, Clement P, Sciort R, De Wever I, Wozniak A, Stefan C, Dumez H. Trabectedin (ET-743): evaluation of its use in advanced soft-tissue sarcoma. Future Oncol. 2007 Aug;3(4):381-92
- 6 Samuels BL, Rushing D, Chawla SP et al: Randomized Phase II study of trabectedin (ET-743) given by two different dosing schedules in patients with leiomyosarcomas or liposarcomas refractory to conventional doxorubicin and ifosfamide chemotherapy. Program and Abstracts of the 40th ASCO Annual Meeting. New Orleans, LA, USA, 5–8 June (2004). J. Clin. Oncol. 22(14S) (2004) (Abstract 9000)
- 7 Garcia-Carbonero R, Supko JG, Maki RG et al.: Ecteinascidin-743 (ET-743) for chemotherapy-naïve patients with advanced soft-tissue sarcomas: multicenter Phase II and pharmacokinetic study. J. Clin. Oncol. 23, 5484–5492 (2005)
- 8 Winette TA van der Graaf, Jean-Yves Blay, Sant P Chawla, Dong-Wan Kim, Binh Bui-Nguyen, Paolo G Casali, Patrick Schöffski, Massimo Aglietta, Arthur P Staddon, Yasuo Beppu, Axel Le Cesne, Hans Gelderblom, Ian R Judson, Nobuhito Araki, Monia Ouali, Sandrine Marreaud, Rachel Hodge, Mohammed R Dewji, Corneel Coens, George D Demetri, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial The Lancet, Volume 379, Issue 9829, 19–25 May 2012, Pages 1879–1886
- 9 Heudel P, Cassier P, Derbel O, Dufresne A, Meeus P, Thiesse P, Ranchère-Vince D, Blay JY, Ray-Coquard I

Pazopanib for the treatment of soft-tissue sarcoma. Clin Pharmacol. 2012; 4: 65–70

10 [Deeks ED. Pazopanib: in advanced soft tissue sarcoma. Drugs. 2012 Nov 12;72(16):2129-40. doi: 10.2165/11209950-000000000-00000.]

11 Verweij J, Sleijfer S. Pazopanib , a new therapy for metastatic soft tissue sarcoma. Expert Opin Pharmacother. 2013 Mar 14. [Epub ahead of print]

12 Chmielowski B, Federman N, Tap WD. Clinical trial end points for assessing efficacy of novel therapies for soft-tissue sarcomas. Expert Rev Anticancer Ther. 2012 Sep;12(9):1217-28

13 Winette TA van der Graaf, Jean-Yves Blay, Sant P Chawla, Dong-Wan Kim, Binh Bui-Nguyen, Paolo G Casali, Patrick Schöffski, Massimo Aglietta, Arthur P Staddon, Yasuo Beppu, Axel Le Cesne, Hans Gelderblom, Ian R Judson, Nobuhito Araki, Monia Ouali, Sandrine Marreaud, Rachel Hodge, Mohammed R Dewji, Corneel Coens, George D Demetri, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial The Lancet, Volume 379, Issue 9829, 19–25 May 2012, Pages 1879–1886

14 Schöffski P, Wolter P, Clement P, Sciort R, De Wever I, Wozniak A, Stefan C, Dumez H. Trabectedin (ET-743): evaluation of its use in advanced soft-tissue sarcoma. Future Oncol. 2007 Aug;3(4):381-92.; Le Cesne A, Demetri G, Jean L et al: Impact of Yondelis in the natural history of patients with pretreated advanced soft-tissue sarcomas: Long-term follow-up results. Program and Abstracts of the AACRNCIEORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics. Boston, MA, USA, 17–21 November (2003) (Abstract 31)

Т Ж Ы Р Ы М

Т.С. НҰРГОЖИН, А.Е. ГУЛЯЕВ, Б.А. ЕРМЕКБАЕВА, Г.Т. АБУОВА, С.К. ЖАУГАШЕВА

Өмір туралы ғылым орталығы,

Назарбаев Университет, Астана қ.

ЖҰМСАҚ ЕТТІҢ ҚАБЫНУЛЫ САРКОМАСЫ БАР ПАЦИЕНТТЕРДІ ЕМДЕУДЕ ПАЗОПАНИБ ЖӘНЕ ТРАБЕКТЕДИН ДӘРІЛЕРІНІҢ ФАРМАЭКОНОМИКАСЫ

Пазопаниб және трабектедин жаңа емдік дәрілерін қолданумен өткізетін химиотерапия жұмсақ еттің саркомасын емдеуде перспективті нұсқа болып тұр. Бұл мақалада жұмсақ еттің саркомасын емдеуде жаңа екі нұсқаның «шығындар/тиімділік» фармаэкономикалық параметрлері бойынша салыстырма жасалған. Тиімділіктің негізгі көрсеткіші ретінде салыстыруға жататын ісікке қарсы құралдарды қолдануда жалпы тіріқалушылық медианасын қолданған. Пазопаниб дәрісі үшін бұл 12,6 ай құрады, ал трабектедин үшін – 10,3 ай. Трабектедин дәрісін қолданудағы тікелей медициналық шығындар бір пациентке 3 114 942 теңгені құрады, пазопаниб дәрісін қолдануда 1 083 768 теңгені құрады. Шығын/тиімділіктің есептік көрсеткіші пазопаниб дәрісін қолдану жағдайында – 86 013, ал трабектединде – 302 452, пазопаниб дәрісінің фармаэкономикалық үстемділігі 3,5 есені құрады. Пазопаниб пен трабектедин дәрілерінің жақын тиімділігін салыстырған кезде пазопанибтің үстемділігі аз шығында болып тұр. Бұл үстемділік жұмсақ еттің қабынулы саркомасын емдеуде пазопанибтің үстемділік стратегиясын анықтайды және фармаэкономика позициясынан бұл дәріні химиотерапия тәжірибесіне енгізуді ұсынады.

SUMMARY

T.S. NURGOZHIN, A.E. GULYAEV, B.A. ERMEKBAYEVA, G.T. ABUOVA, S.K. ZHAUGASHEVA

Center for Life Sciences,

Nazarbayev University, Astana c.

PHARMACOECONOMICS OF PAZOPANIB AND TRABECTEDIN MEDICATIONS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED SOFT TISSUE SARCOMA

Chemotherapy together with the use of new medications as pazopanib or trabectedin is a promising option of treatment for soft tissue sarcomas. In this article, a comparison of two new options for treatment of soft tissue sarcomas by pharmacoeconomic parameter "cost / benefit" has been described. As the primary efficacy index a parameter of median overall survival was used with comparable anti-tumor agents. For the pazopanib medication it was 12.6 months, for the trabectedin – 10.3 months. Direct medical costs when using trabectedin medication were estimated at

3 114 942 tenge per patient, similar costs during treatment with pazopanib were 1 083 768 tenge. Estimate cost / efficiency for the case of pazopanib medication usage – 86 013, for trabectedin medication – 302 452, so the pharmacoeconomic benefit of the pazopanib medication was 3.5 times. In case of closely effectiveness of the compared pazopanib and trabectedin medications, the decisive preference of pazopanib is less expensive. This circumstance allows assuming pazopanib as the dominant strategy in treatment of advanced soft tissue sarcomas, and recommending this medication for involvement into the chemotherapy practice from the pharmacoeconomic point of view.

CIS/PTV/0015/13

Статья опубликована при поддержке компании ГлаксоСмитКляйн. Мнение автора может не совпадать с мнением компании. ГлаксоСмитКляйн не несет ответственности за возможные нарушения прав третьих сторон.

УДК 616-085:615.2:577.152.124

Г.Ф. ГЕНДЕЛЕКА

Одесский национальный медицинский университет

АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ С ПОМОЩЬЮ α -ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ (ТИОГАММЫ)

В статье обобщен опыт использования α -липоевой кислоты (Тиогаммы) в качестве антиоксиданта для лечения сахарного диабета, его осложнений и заболеваний печени. Применение α -липоевой кислоты повышает эффективность лечения диабетической невропатии, жирового гепатоза и расширяет возможности патогенетической терапии сахарного диабета и заболеваний печени.

Ключевые слова: α -липоевая кислота, сахарный диабет, невропатия, жировой гепатоз.

В организме человека ежедневно образуются триллионы свободных радикалов кислорода. Они возникают везде там, где изменяется химическая структура вещества, и это связано с обменом веществ. Свободные радикалы образуются при дыхании, пищеварении, продукции тепла и производстве энергии, росте, регенерации, а также при удалении продуктов обмена веществ. Существует тесная взаимосвязь между обменом веществ и образованием свободных радикалов: чем выше активность обменных процессов, тем больше их образуется. Это не должно приводить к ложному заключению, что еда, дыхание, прием жидкости и движение в конечном итоге являются патологией, поскольку при всех этих процессах увеличивается количество свободных радикалов.

В течение миллионов лет у всех высших форм жизни сформировалась специфическая система, которая в процессе обмена веществ выполняет роль «ловушки» (нейтрализации) свободных радикалов и таким образом подавляет их химическую агрессивность. Свободные радикалы кислорода играют и положительную роль, так как их продукция необходима для поддержания чистоты внутренней среды – они разрушают чужеродные вещества, вирусы и бактерии. Сильно изменившиеся в последнее столетие условия жизни (загрязнение воздуха, накопление инсектицидов и пестицидов в пищевых продуктах, лучевая нагрузка, электросмог, стрессы) привели к тому, что естественные регуляторы больше не в состоянии нейтрализовать избыточное образование свободных радикалов, что вызывает развитие оксидативного стресса.

Роль оксидативного стресса в патогенезе осложнений сахарного диабета

Хроническая гипергликемия, являющаяся основным и объективным признаком наличия сахарного диабета

(СД), участвует в патогенезе как сахарного диабета *per se*, так и его сосудистых осложнений [5, 11]. Это влияние гипергликемии осуществляется как непосредственно, так и опосредованно – инициацией нескольких биохимических процессов, к которым относятся:

- оксидативный стресс, развивающийся как следствие повышенного аутоокисления глюкозы;
- снижение активности антиоксидантной защиты;
- избыточное образование конечных продуктов неферментативного гликирования и их взаимодействие с соответствующими рецепторами;
- повышенная активизация протеинкиназы C, усиление полиолового обмена глюкозы и нарушение обмена липопротеидов.

Все перечисленные механизмы участвуют не только в патогенезе сосудистых и нервных осложнений СД, но и в механизмах инсулинорезистентности и нарушениях функции β -клеток поджелудочной железы при СД 2-го типа. Можно выделить три направления, в которых оксидативный стресс играет ведущую роль [12, 13]:

- оксидативный стресс играет доминантную роль в возникновении сосудистых осложнений СД – микро- и макроангиопатий;
- оксидативный стресс может способствовать возникновению инсулинорезистентности и таким образом – манифестации СД 2-го типа;
- свободные радикалы кислорода также образуются в β -клетках поджелудочной железы, их цитотоксическое действие вносит вклад в разрушение β -клеток (апоптоз) и таким образом вызывает нарушение секреции инсулина и инсулиновую недостаточность.

Заболевания печени

Оксидативный стресс играет важную роль в патогенезе значительного количества заболеваний человека: