

УДК 616.44–006+618.19–006

## ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ РЕЦИДИВІВ ТА/АБО МЕТАСТАЗІВ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ТИРЕОЇДНОГО РАКУ

Л.В.Яковлева, Н.В.Бездітко, О.Я.Міщенко, Н.І.Луховіцька\*

Національний фармацевтичний університет  
Інститут медичної радіології ім. С.П.Григор'єва НАМН України\*

Ключові слова: рак щитоподібної залози; рецидив; діагностика; фармакоекономічний аналіз

### PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF METHODS FOR DIAGNOSIS OF RELAPSE AND/OR METASTASES OF DIFFERENTIATED THYROID CANCER

L.V.Iakovlieva, N.V.Bezditko, O.Ia.Mishchenko, N.I. Lukhovitska\*

National University of Pharmacy, S.P.Grigroriev Institute of Medical Radiology of the NAMS of Ukraine\*

Key words: thyroid cancer; relapse; diagnostics; pharmacoeconomics

*The pharmacoeconomic analysis the two schemes of diagnosing relapse/metastases of thyroid cancer after treatment has been conducted. The routine diagnostic scheme consists of three stages: the neck ultrasound, computed tomography of the chest (if there is a negative result of ultrasound), scintigraphy with <sup>131</sup>I (if there is a negative result of CT). An alternative scheme consists of four stages: the neck ultrasound, scintigraphy radiopharmaceutical <sup>99m</sup>Tc- (V) DMSA, chest CT, scintigraphy with <sup>131</sup>I. The cost-effectiveness analysis and a decision-tree model have been used to compare two schemes. The criterion of efficiency of the diagnostic test of relapse was the number of patients with the true-positive result. Assumptions of the model are if one method gives a positive result, another method should not be used. If one method gives a negative result, another method should be used to exclude false-negative results. The sequence of methods is determined by their cost: at first a cheaper method of diagnosis is used, then the more expensive is applied. The sources of data for modeling are the results of clinical examination of 190 patients with thyroid cancer in the S. P. Grigoriev Institute of Medical Radiology of the Academy of Medical Sciences of Ukraine in 2012-2014. The costs for each diagnostic procedure, the cost of equipment depreciation, labour remuneration of a physician-researcher were taken into account. According to the results of the study the total costs for the diagnosis of relapse in 100 patients with a routine diagnostic scheme is 94849.5 UAH, the CER coefficient is 977,8 UAH. The total costs of using alternative diagnostic schemes is 77743.5 UAH, the CER coefficient is 793,3 UAH. (18% less). Cost reduction is achieved due to the use of a cheaper method <sup>99m</sup>Tc- (V) DMSA instead <sup>131</sup>I for the majority of patients. The alternative diagnostic scheme of relapse of thyroid cancer with <sup>99m</sup>Tc- (V) DMSA allows to spend financial resources more efficiently.*

На теперішній час в Україні, як і в усьому світі, відзначається тенденція до збільшення витрат у системі охорони здоров'я при обмеженні можливостей державного фінансування [2]. Це пов'язано зі створенням нових лікарських препаратів, появою нових технологій лікування захворювання і нових, високоефективних, але одночасно дорогих методів діагностики [4, 8]. Особливу актуальність має питання вартості діагностики в онкології, де верифікація діагнозу і виявлення в подальшому рецидиву/метастазів захворювання у більшо-

сті пацієнтів вимагають застосування кількох різних діагностичних методів [14, 16].

Диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ) належить до злоякісних пухлин, що характеризуються раннім метастазуванням. Прогноз ефективності лікування та виживаності хворих на ДРЩЗ залежить від раннього виявлення рецидиву і метастазування пухлинного процесу. Одним з високочутливих тестів, що використовуються для моніторингу за пацієнтами, які отримали лікування з приводу ДРЩЗ, є визначення рівня тиреоглобуліну (ТГ). На-

віть незначне підвищення рівня ТГ вимагає проведення променевих методів дослідження для своєчасного виявлення рецидивів/метастазів ДРЩЗ.

Рутинним методом діагностики ДРЩЗ є сцинтиграфія з радіоїодом. Чутливість методу досягає 40-90% при специфічності 90-100% [13]. За даними літератури 15-50% пацієнтів з підвищеним рівнем ТГ можуть мати негативні результати діагностичної <sup>131</sup>I сцинтиграфії. Після застосування лікувальних активностей цього радіофармацевтичного препарату (РФП) чутливість дослідження підвищується до 70-100%. Недоліками <sup>131</sup>I сцинтиграфії є необхідність використання рекомбінантного тиреотропного гормону, проведення процедури в стаціонарних умовах, що значно підви-

Л.В.Яковлева – доктор фармац. наук, професор, завідувач кафедри фармакоекономіки Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

Н.І.Луховіцька – канд. мед. наук, науковий співробітник відділення ядерної медицини ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П.Григор'єва НАМН України» (м. Харків)

щує вартість дослідження. Незважаючи на це,  $^{131}\text{I}$  залишається єдиним РФП, що використовується як для діагностики, так і для лікування ДРЩЗ і його рецидивів [14, 15]. Крім  $^{131}\text{I}$  існують і інші РФП для радіонуклідної діагностики ДРЩЗ –  $^{201}\text{Tl}$ -хлорид,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - (V) DMSA [11]. За даними літератури інформативність  $^{201}\text{Tl}$ -хлориду найвища для виявлення місцевих форм рецидивів ДРЩЗ, але цей РФП має високу вартість. Дослідження, проведені в Інституті медичної радіології ім. С.П.Григор'єва НАМН України (м. Харків), показали, що сцинтиграфія з  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - (V) DMSA має високу специфічність і чутливість для діагностики йодонегативних форм ДРЩЗ (чутливість – 88%, специфічність – 67%) [1]. Серед РФП  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  – (V) DMSA найдешевший. До переваг методу також належить можливість проводити дослідження в амбулаторних умовах. Тому сцинтиграфію з  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - (V) DMSA можна розглядати як альтернативу  $^{131}\text{I}$  в програмі постлікувального моніторингу ДРЩЗ для своєчасного виявлення локально розташованих та віддалених метастазів або рецидиву ДРЩЗ. Залежно від локалізації метастазів ДРЩЗ для їх виявлення може використовуватися також комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної порожнини та ультразвукове дослідження (УЗД) шиї [3].

Мета дослідження – порівняльна клініко-економічна оцінка різних схем діагностики рецидиву/метастазів у пацієнтів, пролікованих з приводу раку щитоподібної залози.

### Матеріали та методи

Проведене порівняння двох схем виявлення рецидиву/метастазів у пацієнтів з підвищеним рівнем ТГ вище 2 нг/мл після проведеного лікування раку щитоподібної залози.

Перша схема (рутинна) передбачає послідовне проведення пацієнтам УЗД шиї, КТ орга-

нів грудної порожнини (при негативному результаті УЗД), сцинтиграфії з  $^{131}\text{I}$  (при негативному результаті КТ). Друга (нова альтернативна) схема включає послідовне проведення УЗД шиї, сцинтиграфію з  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - (V) DMSA (при негативному результаті УЗД), КТ органів грудної порожнини (при негативному результаті сцинтиграфії з  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - (V) DMSA), сцинтиграфію з  $^{131}\text{I}$  (при негативному результаті КТ).

Клініко-економічний аналіз проведений методом «витрати-ефективність» з використанням моделювання шляхом побудови дерева рішень. «Витрати – ефективність» (cost-effectiveness analysis, CEA) – метод клініко-економічного аналізу, який дозволяє одночасно оцінювати як вартість альтернативних методів лікування (діагностики), так і їх ефективність шляхом розрахунку коефіцієнта ефективності витрат (cost-effectiveness ratio, CER) [5, 12]. Він показує вартість досягнення одиниці ефективності. Серед кількох альтернативних медичних технологій (методів лікування або діагностики) найбільш економічно доцільним є метод з найменшим CER [7]. В даному дослідженні в якості критерію ефективності діагностики розглядали кількість пацієнтів з підвищеним рівнем ТГ, у яких кожна з діагностичних схем дозволяла виявити рецидиви/метастази ДРЩЗ. «Дерево рішень» (decision tree) метод математичного моделювання клінічних ситуацій, коли процес лікування (діагностики) захворювання умовно розбивають на окремі етапи. З урахуванням усіх можливих варіантів розвитку подій визначаються загальні витрати і кінцевий результат діагностики. Потім розраховується коефіцієнт CER [6, 9, 10].

*Структура моделі.* При побудові моделі дерева рішень робили наступні припущення. При отриманні позитивного результату одним з методів діагностики рецидиву/метастазу ДРЩЗ

інший метод не проводиться. При отриманні негативного результату при використанні одного з діагностичних методів для виключення хибно-негативного результату застосовується наступний метод діагностики. Послідовність проведення різних діагностичних методів визначається їх вартістю. Спочатку використовується дешевший метод діагностики рецидиву/метастазу, а потім більш дорогий.

*Джерела даних для математичного моделювання клінічних результатів.* При побудові моделі дерева рішень використані результати клінічного дослідження, проведеного в ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П.Григор'єва НАМН України в період 2012-2014 рр. У дослідження було включено 190 хворих з ДРЩЗ після проведеного лікування. Серед них було виділено групу з 46 пацієнтів, у яких було виявлено підвищення рівня ТГ, а потім при інструментальному обстеженні (по першій або другій схемі) діагностовано істинний рецидив ДРЩЗ.

*Джерела даних для моделювання витрат на лікування.* При проведенні клініко-економічних розрахунків враховували витрати на проведення кожної діагностичної процедури, що включали вартість витратних матеріалів, необхідних для проведення обстеження, амортизацію обладнання і оплату праці лікаря-дослідника. Вартість витратних матеріалів визначалася як оптова (без урахування роздрібно-торговельної надбавки) ціна дистриб'ютора БАДМ за даними Щотижневика «Аптека» станом на 01.09.2014 р., вартість РФП відповідно до закупівельних цін УГПП «Ізотоп». Вартість діагностичних процедур визначалася як найменша ціна відповідних медичних послуг в прайс-листах платних клінік різних регіонів України. При розрахунку вартості сцинтиграфії з  $^{131}\text{I}$  враховувалося, що ця про-

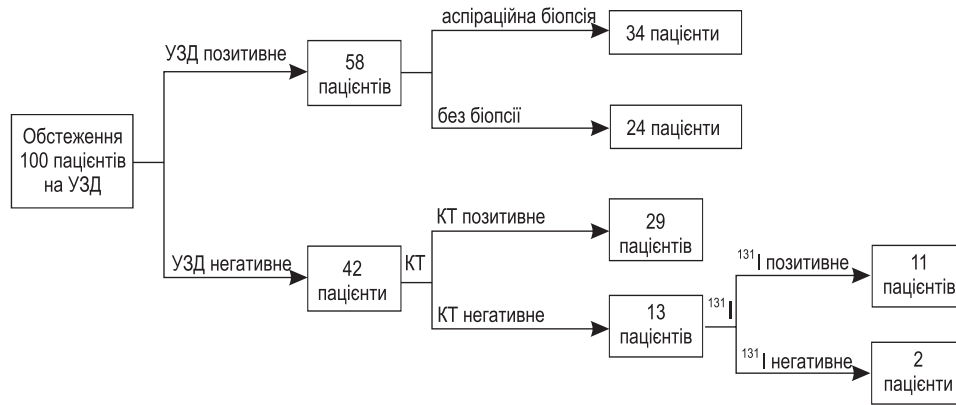


Рис. 1. Алгоритм діагностики рецидиву у пацієнтів з тиреоїдним раком, які після проведеного лікування мають рівень ТГ вище 2,0 нг/мл (перша схема)

цедура проводиться тільки в умовах стаціонару після застосування РФП  $^{131}\text{I}$  в лікувальних дозах. Вартість праці лікаря-дослідника розрахована відповідно до даних Держкомстату України про середню заробітну плату медичних працівників у I півріччі 2014 р.

### Результати та їх обговорення

Результати моделювання, представлені в графічному вигляді, дозволяють чітко визначити кількість пацієнтів з певним результатом наприкінці періоду спостереження, що моделюється. Відповідно до розробленої моделі прогнозовані результати діагностики рецидиву у пацієнтів з ДРЩЗ при першому діагностичному алгоритмі (без застосування методу  $^{99\text{m}}\text{Tc}-(\text{V})\text{DMSA}$ ) представлені на рис. 1. Відповідно до цих ре-

Таблиця

### Витрати на діагностику рецидиву/метастазів диференційованого раку щитоподібної залози при використанні різних схем діагностики

Метод діагностики	Вартість методу (грн)	Кількість обстежених пацієнтів	
		схема 1	схема 2
УЗД шиї	44	100	100
УЗД + аспіраційна біопсія	350	34	34
Сцинтиграфія з $^{99\text{m}}\text{Tc}-(\text{V})\text{DMSA}$	170	0	42
КТ органів грудної порожнини (з урахуванням вартості контрасту)	1000	42	29
Сцинтиграфія з $^{131}\text{I}$ (з урахуванням вартості перебування в стаціонарі)	2811	13	9
Загальна вартість обстеження 100 пацієнтів за схемою (грн)		94849,5	77743,5
CER (вартість істинно позитивного діагнозу в одного пацієнта)		967,8	793,3

зультатів загальні витрати на діагностику рецидиву у 100 пацієнтів з підвищеним рівнем ТГ

складуть 94849,5 грн, а показник CER (вартість істинно позитивного результату діагности-

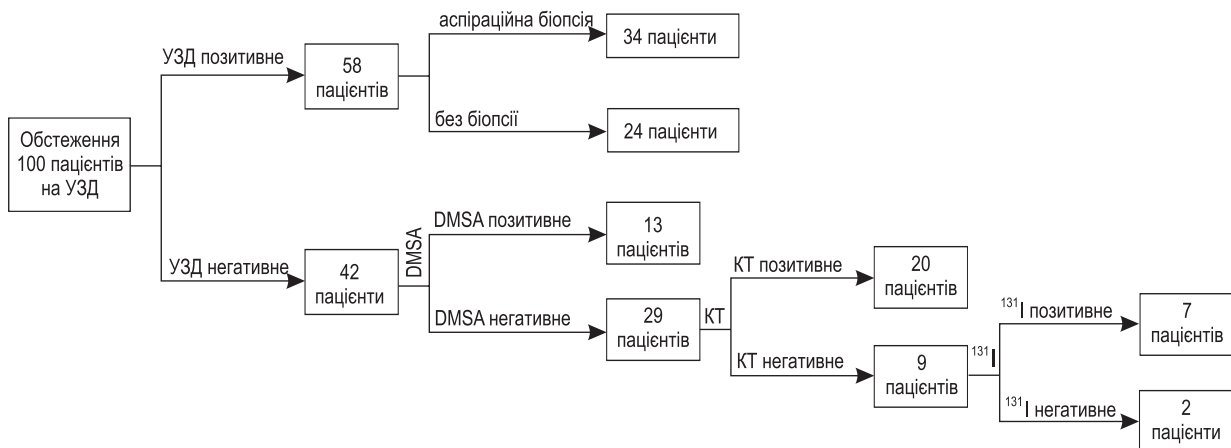


Рис. 2. Алгоритм діагностики рецидиву у пацієнтів з тиреоїдним раком, які після проведеного лікування мають рівень ТГ вище 2,0 нг/мл (друга схема)

ки рецидиву у одного хворого) – 977,8 грн.

Прогнозовані результати діагностики рецидиву у пацієнтів з ДРЩЗ при другому варіанті діагностичного алгоритму з включенням методу  $^{99m}\text{Tc}$ - (V) DMSA представлені на рис. 2.

Розрахунки, проведені для цього діагностичного алгоритму, показали, що загальні витрати на діагностику рецидиву у 100 пацієнтів з підвищеним рівнем ТГ складуть 77743,5 грн, а показник CER (вартість істинно позитивного результату діагностики рецидиву в одного хворого) – 793,3 грн, що на 174,5 грн (18%) менше, ніж при першому діагностичному алгоритмі. При обстеженні 100 хворих еко-

номія складе 17106,5 грн (таблиця).

Ефективність діагностики при використанні обох схем є однаковою і становить 98%. Незважаючи на те, що перша діагностична схема припускає проведення максимально трьох діагностичних етапів і, відповідно, не більш трьох діагностичних методів для одного пацієнта, а друга нова альтернативна схема може передбачати проведення чотирьох діагностичних етапів у одного пацієнта, друга схема є економічно більш вигідною. Здешевлення діагностики рецидиву/метастазів ДРЩЗ при використанні другої схеми пояснюється тим, що у більшій частині пацієнтів використову-

ється досить чутливий і суттєво дешевший метод сцинтиграфії з  $^{99m}\text{Tc}$ - (V) DMSA, а в другій схемі значно дорожчі методи КТ і сцинтиграфія з  $^{131}\text{I}$ .

#### ВИСНОВКИ

1. Сцинтиграфія з РФП  $^{99m}\text{Tc}$ - (V) DMSA має високу специфічність і чутливість для діагностики йодонегативних форм ДРЩЗ.

2. Введення дослідження з РФП  $^{99m}\text{Tc}$ - (V) DMSA в діагностичний алгоритм виявлення рецидиву/метастазів у пацієнтів з ДРЩЗ дозволяє більш раціонально витратити грошові ресурси на діагностику рецидивів захворювання у даній категорії хворих, загалом здешевити комплексну інструментальну діагностику на 18%.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Афанасьєва Н.І., Луховицька Н.І. // Укр. радіол. журн. – 2007. – Т. 15. – С. 253-256.
2. Расходы на здравоохранение в Украине. Статистика в Украине. // <http://dibit.ru/statistics/who/ukr/health.html>
3. Ткаченко Г.І., Луховицька Н.І., Ткаченко Ю.Г. та ін. // Укр. радіол. журн. – 2014. – Т. 22. – С. 71-75.
4. Хабриев Р.У., Язудина Р.И., Правдюк Н.Г. Оценка технологий здравоохранения. – МИА, 2013. – 390 с.
5. Яковлева Л.В., Бездітко Н.В., Герасимова О.О. та ін. Фармакоекономіка. – Вінниця: Нова книга, 2009. – 208 с.
6. Ademi Z., Kim H., Zomer E. et al. // British J. Clin. Pharmacol. – 2012. – Vol. 75, №4. – P. 944-950.
7. Arnold R.J.G. Pharmacoeconomics: From Theory to Practice. – CRC Press, 2009. – 264 p.
8. Ballatori E. // Recent Prog. Med. – 2008. – Vol. 99, №1. – P. 42-47.
9. Briggs A., Sculpher M., Claxton K. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. – Oxford University Press, 2006. – 256 p.
10. Drummond M.F., Schwartz J.S., Jönsson B. et al. // Int. J. Technol. Assess. Health Care. – 2008. – Vol. 24 (3). – P. 244-258.
11. Lee H.J., Rha S.Y., Jo Y.S. et al. // Am. J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 30, №1. – P. 63-68.
12. Rascati K.L. Essentials of pharmacoeconomics – Lippincott Williams & Wilkins, 2013. – 310 p.
13. Sawka A.M., Orlov S., Gelberg J. et al. // Head Neck. – 2008. – Vol. 30, №6. – P. 693-700.
14. Zerva B., Koutsikos J., Palestidis C. et al. // Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2006. – Vol. 50, №4. – P. 348-354.
15. Worden F. // Ther. Adv. Med. Oncol. – 2014. – Vol. 6. – P. 267-279.
16. Yibing B., Jiazi Y., Yaping W. et al. // Fudan Univ. J. Med. Sci. – 2014. – Vol. 41 (05). – P. 658-661.

#### ФАРМАКОЕКОНОМІЧНИЙ АНАЛІЗ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ РЕЦИДИВІВ/МЕТАСТАЗІВ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ТИРЕОЇДНОГО РАКУ

Л.В.Яковлева, Н.В.Бездітко, О.Я.Мищенко, Н.І.Луховицька\*

Національний фармацевтичний університет, Інститут медичної радіології ім. С.П.Григор'єва НАМН України\*

Ключові слова: рак щитоподібної залози; рецидив; діагностика; фармакоекономічний аналіз

Проведено фармакоекономічний аналіз двох схем виявлення рецидивів / метастазів ДРЩЗ після проведеного лікування. Рутинна схема передбачає три етапи діагностики: УЗД шиї, КТ грудної порожнини (при негативному результаті УЗД), сцинтиграфія з  $^{131}\text{I}$  (при негативному результаті КТ). Альтернативна схема включає чотири послідовні етапи: УЗД шиї, сцинтиграфія з радіофармацевтичним препаратом  $^{99m}\text{Tc}$ - (V) DMSA, КТ грудної по-

рожниці, сцинтиграфія з  $^{131}\text{I}$ . Застосовано метод «витрати-ефективність» з моделюванням шляхом побудови дерева рішень. Критерій ефективності діагностики рецидиву/метастазу – кількість пацієнтів з істинно позитивним результатом. Припущення моделі: при позитивному результаті одного з методів діагностики рецидиву/метастазу ДРЩЗ наступний метод не використовується. При негативному результаті одного з методів застосовується наступний для виключення хибно-негативного результату. Послідовність методів визначається вартістю: спочатку дешевший, потім більш дорогий. Джерела даних для моделювання – результати обстеження 190 хворих з ДРЩЗ, проведеного в Інституті медичної радіології ім. С.П.Григор'єва в 2012-2014 рр. Враховані витрати на кожну діагностичну процедуру, витратні матеріали, амортизацію обладнання, оплату праці лікаря-дослідника. За результатами дослідження загальні витрати на діагностику рецидиву у 100 пацієнтів за рутинною схемою складуть 94849,5 грн, показник CER – 977,8 грн. За альтернативною схемою – 77743,5 грн і 793,3 грн відповідно (на 18% менше) за рахунок застосування у більшості пацієнтів більш дешевого методу  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - (V) DMSA замість  $^{131}\text{I}$ .

#### **ФАРМАКОЕКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ РЕЦИДИВОВ/МЕТАСТАЗОВ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ТИРЕОИДНОГО РАКА**

*Л.В.Яковлева, Н.В.Бездетко, О.Я.Мищенко, Н.И.Луговичкая\**

*Национальный фармацевтический университет, Институт медицинской радиологии им. С.П.Григорьева НАМН Украины\**

*Ключевые слова: рак щитовидной железы; рецидив; диагностика; фармакоэкономический анализ*

*Проведен фармакоэкономический анализ двух схем выявления рецидива/метастазов ДРЩЖ после проведенного лечения. Рутинная схема предусматривает три этапа диагностики: УЗИ шеи, КТ грудной клетки (при отрицательном результате УЗИ), сцинтиграфия с  $^{131}\text{I}$  (при отрицательном результате КТ). Альтернативная схема включает четыре этапа: УЗИ шеи, сцинтиграфия с радиофармацевтическим препаратом  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - (V) DMSA, КТ грудной клетки, сцинтиграфия с  $^{131}\text{I}$ . Применен метод «затраты-эффективность» с моделированием путем построения дерева решений. Критерий эффективности диагностики рецидива/метастаза – количество пациентов с истинно положительным результатом. Допущения модели: при положительном результате одного из методов диагностики рецидива/метастаза ДРЩЖ следующий метод не проводится. При отрицательном результате одного из методов применяется следующий для исключения ложно-отрицательного результата. Последовательность методов определяется стоимостью: сначала более дешевый, потом более дорогой. Источники данных для моделирования – результаты обследования 190 больных с ДРЩЖ, проведенного в Институте медицинской радиологии им. С.П.Григорьева в 2012-2014 гг. Учитывали затраты на каждую диагностическую процедуру, расходные материалы, амортизацию оборудования, оплату труда врача-исследователя. По результатам исследования общие затраты на диагностику рецидива у 100 пациентов при рутинной схеме составят 94849,5 грн, показатель CER – 977,8 грн. При альтернативной схеме – 77743,5 грн и 793,3 грн соответственно (на 18% меньше) за счет применения у большинства пациентов более дешевого метода  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - (V) DMSA вместо  $^{131}\text{I}$ .*

Адреса для листування:

61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.

Тел. (572) 65-88-95. E-mail: feknfau@ukr.net.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 27.03.2015 р.