

Фармакоэкономический анализ применения бортезомиба для подкожного введения у пациентов с рецидивирующей множественной миеломой

Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Ефремова Е.А.

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва, www.HealthEconomics.ru

Введение

Миелома представляет собой гематологическое злокачественное заболевание, поражающее вырабатывающие иммуноглобулины плазматические клетки. Основные клинические характеристики миеломы связаны с патологическим накоплением злокачественных плазматических клеток в костном мозге и прочих тканях (множественная миелома), что приводит к нарушению нормальной функции костного мозга, вызывая анемию, лейкопению и тромбоцитопению.

Множественная миелома (ММ) составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей, 13% среди гемопоэтических опухолей [14].

Согласно данным статистики в странах ЕС на июнь 2013 г. распространённость ММ достигла 17,5 на 100 тыс. населения, заболеваемость — 6 на 100 тыс. в год, смертность — 4 на 100 тыс. в год [2].

В России в 2007 г., по данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина, впервые диагностировано 2272 случая ММ, умерло 1728 больных ММ или другими плазмоклеточными заболеваниями. Возрастная медиана заболеваемости составила 65 лет [14].

Примерно в 15% случаев ММ приходится на возраст моложе 60 лет, ещё 15% — на возраст 60-65 лет. Те, кому на момент установления диагноза нет и 40 лет, составляют лишь 2% больных [10].

ММ — это быстро прогрессирующее заболевание с медианой выживаемости 3 года. Пациенты с ММ страдают от тяжёлых осложнений заболевания, таких как остеомаляция, переломы, инфекционные осложнения, анемия, болевой синдром [10].

Во второй половине XX века был достигнут прогресс в лечении ММ с помощью полихимиотерапии (мелфалан, преднизолон, циклофосфан, винкристин, адриабластин).

Основными целями лечения пациентов с ММ остаются: снижение общей частоты рецидивов, увеличение времени до прогрессирования, увеличение общей выживаемости [10].

К основным видам лечения относят собственно противоопухолевую терапию: стандартную химиотерапию, высокодозную терапию с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и локальную лучевую терапию, а также симптоматическое лечение разнообразных осложнений ММ и побочных эффектов препаратов.

Внедрение в клиническую практику ингибитора протеасом бортезомиба привело к увеличению годичной выживаемости пациентов с ММ до 80% [1] в сравнении с дексаметазоном [1]. Эффективность существующих методов терапии первой линии согласно критериям ЕВМТ оценивается как 71% полных и частичных ответов и 27% минимальных ответов и стабилизаций заболевания при применении ингибиторов протеасом [4].

В России бортезомиб был зарегистрирован в августе 2005 г. под торговым наименованием Велкейд®. Схемы терапии на основе бортезомиба стали стандартом лечения впервые выявленной и рецидивирующей ММ.

В клинических исследованиях при лечении больных с ММ был показан убедительный эффект у самых сложных пациентов с резистентными к существующим видам терапии формами заболевания. Так в исследовании SUMMIT Велкейд® продемонстрировал 35%-ный уровень ответа у самых тяжёлых и резистентных пациентов, получивших ранее около 6 линий химиотерапии. У 10% пациентов наблюдалась полная ремиссия заболевания, подтверждённая биопсией костного мозга и иммунологическим исследованием. Общая выживаемость составила 17,5 месяцев по сравнению с 6-9 мес. в контрольной группе [6].

Велкейд® значительно превосходит дексаметазон в отношении выживаемости, уровня ответа на терапию, продолжительности ремиссии. В исследовании APEx [7] при лечении Велкейдом® значительно увеличивалась средняя выживаемость — на 16,6 мес., 1-летняя выживаемость — на 41%, длительность ремиссии — на 78% (6,2 и 3,5 мес., соответственно). Уровень ответа на терапию Велкейдом® значительно превысил уровень ответа на терапию дексаметазоном (38 и 18%, соответственно, $p < 0,0001$). Лечение Велкейдом® сопровождается убедительными преимуществами над дексаметазоном в показателях качества жизни пациентов. Прирост продолжительности жизни благодаря использованию Велкейда® вместо дексаметазона в высоких дозах составляет от 28 до 33 мес., т.е. 2,3-2,7 лет сохранённой жизни.

Бортезомиб рекомендуется вводить внутривенно струйно в течение 3-5 секунд в дозе 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11-й дни 21-дневных циклов.

Бортезомиб включён в российские «Стандарты медицинской помощи для лечения множественной миеломы» [15].

Ряд проведённых фармакоэкономических исследований применения бортезомиба в условиях РФ [8] показали фармакоэкономическую целесообразность применения препарата Велкейд® для внутривенного введения.

Недавно на российском фармацевтическом рынке появился препарат Велкейд® для внутривенного и подкожного введения. При подкожном введении отпадает необходимость в установке центрального венозного катетера. Проведённые клинические исследования II-III фазы показали не меньшую эффективность и большую безопасность подкожного способа введения Велкейда, чем при применении внутривенно струйно [5].

Управляемая и предсказуемая токсичность, простой способ приготовления раствора, простой метод введения (внутривенно струйно или подкожно) позволяют большинству пациентов получать препарат под контролем специалиста в условиях амбулаторного лечения и свести к минимуму частоту госпитализаций, связанных с проведением курсов химиотерапии.

Однако до сих пор не было проведено сравнительного клинико-экономического исследования двух форм препарата для внутривенного и подкожного введения, что и послужило основанием для проведения данного фармакоэкономического анализа.

Цель анализа

Сравнительный клинико-экономический анализ эффективности Велкейда® (бортезомиба) при подкожном и внутривенном введении у пациентов с рецидивирующей множественной миеломой в условиях Российской Федерации.

Задачи анализа

1. Поиск результатов клинических исследований, посвящённых эффективности и безопасности двух форм препарата.
2. Разработка методологии фармакоэкономического анализа.
3. Анализ прямых медицинских затрат на лечение препаратами сравнения пациентов с ММ в условиях обязательного медицинского страхования: стоимость медицинских услуг по введению препарата и цикла терапии.
4. Определение частоты возникновения неблагоприятных побочных реакций (НПР) и расчёт стоимости их лекарственной коррекции.
5. Расчёт общей стоимости терапии ММ: прямых медицинских затрат на лечение и лекарственной коррекции НПР.
6. Проведение анализа минимизации затрат.
7. Проведение анализа влияния на бюджет.

Методология анализа

Целевой популяцией анализа являлись больные в возрасте 18 лет и старше с рецидивирующей ММ, ранее получивших 1-3 линии терапии, с подтверждённым прогрессированием заболевания после завершения последней линии терапии.

Сравниваемыми терапевтическими альтернативами были две лекарственные формы препарата Велкейд® (бортезомиб): для подкожного и внутривенного введения.

При анализе данных о средней стоимости препаратов сравнения мы использовали информацию о проведённых тендерных закупках в 2013 г [3].

Фармакоэкономический анализ был проведён с точки зрения лиц, причастных к лечению ММ: онкологи, гематологи, организаторы здравоохранения.

Временной горизонт моделируемого периода (т.е. длительность изучаемой терапии) охватывает интервал равный 12 месяцам.

Критерии клинической эффективности:

- общая частота ремиссии (ОЧР);
- время до прогрессирования (ВДП);
- 1-летняя общая выживаемость (ОВ).

К критериям клинической безопасности мы относили частоту развития периферической нейропатии.

При проведении фармакоэкономического анализа был использован Отраслевой стандарт «Клинико-экономического исследования» [12], который включал математическое моделирование, анализ минимизации затрат (СМА).

Предполагалось, что взрослые пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом рецидивирующая ММ начинают долгосрочную терапию одной

из лекарственных форм изучаемых препаратов, по следующей схеме: 1,3 мг/м² в 1, 4, 8 и 11-й дни цикла с последующим 10-дневным перерывом, цикл возобновляется на 21-й день, всего 8 циклов. В ходе этих циклов терапии для каждого препарата регистрируется набор параметров клинической эффективности и безопасности.

По Стандарту специализированной медицинской помощи при резистентном и рецидивирующем течении множественной миеломы [15] были рассчитаны прямые медицинские затраты на лечение больных ММ и лекарственную коррекцию НПР. В качестве цен на препараты сравнения были использованы тендерные цены, полученные в конце июля 2013 г. [3]. Стоимость препаратов для коррекции НПР была взята из Государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включённые в ЖНВЛП с учётом НДС [9]. Цены на препараты, не вошедшие в ЖНВЛП, брались из сайта www.medlux.ru по состоянию на 28.10.2013 г.

В анализе учитывались только прямые медицинские затраты, включающие следующие компоненты:

- стоимость основной фармакотерапии;
- стоимость лекарственной коррекции НПР.

Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболеваний, коррекции НПР и результатов не производилось, т.к. временной горизонт анализа не превышал 12 месяцев [16].

Окончательные данные выражены в показателе разницы затрат.

Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2013 года.

Все экономические расчёты выполнены в программе MS Excel, 2010, и представлены в виде разработанной математической модели, данные которой доступны и прозрачны для анализа.

Основные результаты

Клиническая эффективность и безопасность препаратов сравнения. В исследовании Moreau P, et al. (2011 г.) [5] было рандомизированно для подкожного введения 148 пациентов, для внутривенного — 74. Оценить ответ на терапию оказалось возможным у 145 пациентов в группе подкожного введения и у 73 — в группе внутривенного. В обеих группах медиана числа циклов терапии равнялась 8. Общая частота ремиссий (ОЧР) после 8 циклов составила 52% в обеих группах (p=0,0001). При медиане длительности наблюдения 11,8 мес. в группе подкожного введения и 12 мес. в группе внутривенного введения не выявлено статистически значимых различий во времени до прогрессирования (медиана 10,4 мес. vs 9,4 мес.; p=0,504) и 1-летней общей выживаемости (72,6 vs 76,7%; p=0,504) (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая эффективность препаратов сравнения

Показатели	Бортезомиб Подкожно	Бортезомиб внутривенно
Общая частота ремиссий после 8 циклов, %	52	52
Время до прогрессирования, мес.	10,4	9,4
1-летняя выживаемость, %	72,6	76,7

НПР ≥ III степени зарегистрированы у 57% больных в группе подкожного введения и у 70% — в группе внутривенного введения; статистически значимые различия были обнаружены в развитии периферической нейропатии (табл. 2).

Таблица 2

Частота развития периферической нейропатии при применении бортезомиба в зависимости от способа введения

Неблагоприятные побочные реакции, %	Бортезомиб подкожно	Бортезомиб внутривенно	P
Периферическая нейропатия любой степени тяжести	38	53	0,044
Периферическая нейропатия ≥ II степени	24	41	0,012
Периферическая нейропатия ≥ III степени	6	16	0,026

В заключении, авторы делают выводы, что подкожное введение бортезомиба не менее эффективно, чем стандартное внутривенное, при этом профиль безопасности при подкожном введении лучше [5].

Затраты на использованные ресурсы. В расчёт прямых медицинских затрат входило определение стоимости препаратов сравнения (цена на аукционах в 2013 г.), затраты на введение лекарств и лекарственную коррекцию НПР.

Стоимость препаратов Велкейд® — бортезомиб лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и/или внутривенного и подкожного введения 3,5 мг была взята из тендерной документации [3] проведённых закупок в рамках реализации постановления Правительства Российской Федерации от 26 декабря 2011 г. № 1155 «О закупках лекарственных препаратов, предназначенных для лечения больных злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, рассеянным склерозом, а также после трансплантации органов и (или) тканей».

Таблица 3

Стоимость лечения препаратами сравнения на 1 пациента

Затраты [источник]	Бортезомиб подкожно	Бортезомиб внутривенно
Число циклов лечения [4]	8	
Длительность лечения, нед. [4]	22,6	
Количество введений, раз [15]	32	
Стоимость 1 мг бортезомиба, руб. [2]	15 272,40	
Суммарная курсовая доза бортезомиба, мг [15]	112	
Суммарная стоимость бортезомиба, руб.	1 710 508,80	
Пациенты, получавшие дексаметазон, % [4]	56	53
Суммарная курсовая доза дексаметазона, мг [15]	1 280	
Средняя стоимость 1 мг дексаметазона, руб. [9]	1,46	
Суммарная стоимость дексаметазона, руб.	1 046,53	990,46
Стоимость подкожной инъекции, руб. [13]	150,00	-
Суммарная стоимость подкожных инъекций, руб.	4 800,00	-
Стоимость внутривенного вливания (струйного), руб. [13]	-	500,00
Суммарная стоимость внутривенных вливаний, руб.	-	16 000,00
Итого в год, руб.	1 716 355,33	1 727 499,26

Таблица 4

Лекарственная коррекция периферической нейропатии

Лечение (МНН)	Стоимость уп., руб.	Средняя курсовая доза (мг, тб.)	Стоимость НПР, руб.	Примечания [Источник]
Тиоктацид 600 Т (тиоктовая кислота) раствор для внутривенного введения 25 мг/мл, 24 мл №5	1 414,64р.	600 мг x 10 дней = 6 000 мг	2 829,29р.	600 мг в/в капельно, 10 дней [14]
Тиоктацид БВ (тиоктовая кислота) тб. 600 №30	1 474,46р.	600 мг x 7 д/нед x 12 нед = 50 400 мг	4 128,49р.	600 мг/сут, 12 нед. [14]
Лирика (прегабалин) 300 мг №14	904,74р.	300 мг x 2 р/сут x 7 д/нед x 12 нед = 50 400 мг	10 856,88р.	600 мг/сут, 12 нед. [14]
Мильгамма композитум (витамины В1, В6, В12) драже бл. №60 *	730,00р.	252 тб.	3 066,00р.	3 р/день, 12 нед. [14]
Магне В6 тб. п/о бл. №50 *	391,00р.	180 тб.	1 407,60р.	Допущение: 3 р/день, 2 мес.
Фолиевая кислота тб. 1 мг бл. №50 *	27,00р.	2 мг/сут x 60 дней = 120 мг	64,80р.	Допущение: 2 мг/день, 2 мес.
Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) раствор для в/в и в/м введения 50 мг/мл, 2 мл №50	1 859,22р.	200 мг/сут x 15 дней = 3 000 мг	1 115,53р.	Допущение: 200 мг/сут в/м 15 дней
Мексидол (этилметилгидроксипиридина сукцинат) тб. п/о 125 мг №30	194,10р.	125 мг x 2 р/день x 7 дней x 4 нед = 7 000 мг	362,31р.	Допущение: 125 мг per os 2 р/день, 4 недели
L-Карнитин 500 мг капс. банка №60 *	1 299,00р.	500 мг x 2 р/день x 60 дней = 60 000 мг	2 598,00р.	Допущение: 500 мг 2 р/день, 2 мес.
Итого:	26 428,90р.			

Примечание: * — цены взяты из базы данных www.medlux.ru по состоянию на 28.10.2013 г.

Начальная (максимальная) цена государственного контракта: 524 270 947,20 руб. за 3,5 мг, общим количеством 34 328 мг, соответственно цена за 1 мг бортезомиба составила 15 272,40 руб. (53 453,40 руб. за упаковку).

Схема курса терапии была взята из исследования Moreau P, et al. (2011 г.) [3]. Стоимость проведённого курса лечения показана в табл. 3.

Стоимость лекарственной коррекции НПР была рассчитана с использованием Государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включённые в ЖНВЛП с учётом НДС [9]. Цены на препараты, не вошедшие в ЖНВЛП, брались из сайта www.medlux.ru по состоянию на 28.10.2013 г. Частота развития НПР была взята из данных клинического исследования Moreau P, et al. (2011 г.) [5].

Поскольку периферическая нейропатия (ПН) является серьёзным и хорошо известным побочным эффектом бортезомиба, приводящим к модификации дозы и схемы лечения, или отмены препарата [14], мы отдельно рассчитали стоимость лекарственных препаратов, применяемых для коррекции ПН ≥ II степени, основываясь на данных российских клинических рекомендаций и экспертных оценках (табл. 4-5).

Так как у изучаемых стратегий лечения сравнимые показатели эффективности (табл. 1), но не затрат (табл. 3, 5), был проведён анализ минимизации затрат (Cost-Minimization Analysis / CMA). CMA-анализ является частным случаем анализа эффективности затрат (Cost-Effectiveness Analysis / CEA),

при котором проводят сравнительную оценку двух и более вмешательств, характеризующихся идентичной эффективностью и безопасностью, но разной стоимостью. Рекомендуется применять анализ минимизации затрат при сравнительном исследовании разных форм или разных условий применения одного лекарственного средства. При проведении таких исследований учитывают все виды медицинского обслуживания, которые относят к каждому методу лечения, и определяют затраты на них.

Анализ минимизации затрат рассчитывали по следующей формуле:

$$CMA = DC_1 - DC_2$$

где CMA — показатель разницы затрат;

DC₁ — (Direct Costs) прямые затраты при применении 1-го метода;

DC₂ — прямые затраты при применении 2-го метода.

По данным тендерной документации закупок в 2012 году государством было приобретено 110 000 упаковок препарата Велкейд® для внутривенного введения и 124 000 упаковок — в 2013 году. При экстраполяции разницы затрат с учётом коррекции НПР (табл. 6) на среднее количество пролеченных пациентов с ММ из расчёта 32 упаковки Велкейда® на пациента в год, ожидаемая экономия бюджета за счёт перехода на подкожную форму введения препарата составила бы 51,934 млн. рублей в 2012 году и 58,544 млн. рублей в 2013 г., соответственно (табл. 7).

Таблица 5

Стоимость коррекции неблагоприятных побочных реакций у препаратов сравнения на 1 пациента

Неблагоприятные побочные реакции	Бортезомиб подкожно	Бортезомиб внутривенно
Периферическая нейропатия	10 042,98р.	14 007,32р.
Разница в год, руб.	-	3 964,33 р.

Таблица 6

Расчёт общих затрат из-за развития неблагоприятных побочных реакций

Показатели	Бортезомиб подкожно	Бортезомиб внутривенно	Разница затрат
Стоимость бортезомиба	1 716 355,33р.	1 727 499,26р.	- 11 143,94р.
Стоимость коррекции НПР	10 042,98р.	14 007,32р.	-3 964,33р.
ВСЕГО ЗАТРАТ в год:	1 726 398,31р.	1 741 506,58р.	-15 108,27р.

Таблица 7

Анализ влияния на бюджет

Показатели	Экономия бюджета, 2012 г.	Экономия бюджета, 2013 г.
Количество закупленных упаковок, шт.	110 000	124 000
Количество пролеченных пациентов, чел.	3 438	3 875
Суммарная годовая экономия, руб.	-51 934 681р.	-58 544 549р.

Основные выводы

Проведённый фармакоэкономический анализ минимизации затрат показал, что:

- способ введения препарата Велкейд® не влияет на клиническую эффективность;
- профиль безопасности подкожного способа введения препарата Велкейд® более благоприятный по сравнению с внутривенной струйной инфузией;
- подкожный путь введения препарата Велкейд® достоверно позволяет уменьшить частоту развития периферической нейропатии;
- подкожный способ введения препарата Велкейд® позволяет снизить общие прямые медицинские затраты на 15 108 руб. на 1 больного по сравнению с внутривенной струйной инфузией;
- затраты на коррекцию неблагоприятных побочных реакций ниже при подкожном введении на 3 964 руб. на 1 больного;
- ожидаемая экономия бюджета при переходе с внутривенной формы на подкожную в 2012 г. составила бы 51,934 млн. руб. и 58,544 млн. руб. в 2013 г.

Заключение

Подкожное введение бортезомиба представляет собой перспективную альтернативу внутривенной инфузии препарата у всех групп пациентов с ММ за счёт снижения частоты развития ПН, удобства введения и, как следствие, сокращения прямых медицинских затрат.

Заявление от авторов

Все экономические расчёты сделаны на основании достоверного рандомизированного контролируемого клинического исследования, где в качестве бортезомиба использовался Велкейд®. Следовательно, фармакоэкономические результаты и прогнозы данного анализа не могут быть распространены на другие (генерические) препараты бортезомиба.

Конфликт интересов

Данный фармакоэкономический анализ был профинансирован фармацевтической компанией ООО «Джонсон&Джонсон», однако это не оказало влияние на результаты данного исследования.

Литература

1. Corso A. An update of the APEX study. *Haematologica reports*, 2006; 2(5):2
2. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of multiple myeloma. *Annals of Oncology* 16 (Supplement 1): i45—i47, 2005. doi:10.1093/annonc/mdi818.
3. http://zakupki.gov.ru/pgz/public/action/orders/info/order_document_list_info/show?notificationId=6546305.
4. Jesús F. San Miguel, Rudolf Schlag, Nuriet K. Khuageva et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-17.
5. Moreau P, Pylypenko H., Grosicki S., et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 431-40.
6. Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J., Singhal S. et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *The New England Journal of Medicine* 2003; 348:2609-2617.
7. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M.W. et al. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *The APEX trial. N Engl J Med* 2005, 352:2487-98.
8. Белоусов Д.Ю., Куликов А.В., Бекетов А.С., Колбин А.С. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения Велкейда® и Ревлимида для лечения больных множественной миеломой во второй линии терапии. // *Практическая фармакоэкономика: онкология*, Раздел I. Москва-2011 г., под редакцией Ягудиной Р.И.
9. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включённые в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 19.08.2013).
10. Диагностика и лечение множественной миеломы. Рекомендации Британского форума по множественной миеломе и Скандинавской исследовательской группы по множественной миеломе, 2005 г.
11. Клинические рекомендации. Онкология / Под ред. В.И. Чисова, С.Л. Дарьяловой. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. — 928с.
12. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001-2002.
13. Прейскурант Клинического центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова на платные медицинские услуги с 01.01.2013 г.
14. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под руководством профессора И.В. Поддубной, профессора В.Г. Савченко / М.: Медиа Медика, 2013. — 104 с.: ил.
15. Стандарт специализированной медицинской помощи при резистентном и рецидивирующем течении множественной миеломы и других злокачественных плазмоклеточных новообразований, утверждён приказом МЗ РФ от 24 декабря 2012 г., № 1458н, зарегистрирован в Министерстве юстиции РФ №28494 от «24» мая 2013.
16. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серник В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований.// *Фармакоэкономика*. 2009; №4: с.10-13.