

КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА





- Независимая научная организация в области изучения экономики программ здравоохранения
- Более 190 исследований в области оценки медицинских технологий
- Опубликовано около 200 научных работ в рецензируемых медицинских журналах
- Партнёры – 40 ведущих зарубежных и российских фармацевтических компаний

Основные направления научной деятельности

- разработка научно-методических основ фармакоэкономических, фармакоэпидемиологических исследований и оценки качества жизни
- развитие методологии проведения оценки медицинских технологий

ПОЛНЫЙ СПЕКТР УСЛУГ ПО ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ

- фармакоэкономические исследования
- фармакоэпидемиологические исследования
- наблюдательные неинтервенционные исследования
- непрямые сравнительные исследования
- оценка технологий здравоохранения
- оценка качества жизни, связанного со здоровьем
- систематический литературный обзор и мета-анализ
- разработка математических моделей и локальная адаптация
- анализ больших баз данных
- создание мобильных приложений и интерактивных онлайн-презентаций
- формирование доказательной базы
- экспертиза и разработка клинико-экономического досье
- образовательные услуги
- информационно-консультационные услуги



**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Белоусов Ю.Б.**

**Зам. главного редактора
Леонова М.В.**

Редакционная коллегия

Аверков О.В.	Лазебник Л.Б.
Акопян А.С.	Майорова О.А.
Арутюнов Г.П.	Малаев М.Г.
Ашихмин Я.И.	Маликов А.Я.
Барт Б.Я.	Морозова Т.Е.
Батищева Г.А.	Мохов О.И.
Батурич В.А.	Мухин К.Ю.
Бондарева И.Б.	Незнанов Н.Г.
Быков А.В.	Никанорова М.Ю.
Вёрткин А.Л.	Никитин И.Г.
Власов П.Н.	Огородова Л.М.
Вольская Е.А.	Омельяновский В.В.
Гельфанд Б.Р.	Прохорович Е.А.
Грацианский Н.А.	Самсыгина Г.А.
Гуревич К.Г.	Семернин Е.Н.
Гучев И.А.	Сидоренко С.В.
Егоров Е.А.	Соколов А.В.
Звартау Э.Э.	Сычёв Д.А.
Зырянов С.К.	Трофимов В.И.
Карпов О.И.	Фролов М.Ю.
Колбин А.С.	Хохлов А.Л.
Кобалава Ж.Д.	Шляхто Е.В.
Котовская Ю.В.	Щербаков П.Л.
Кошкин В.М.	Явелов И.С.

Издательская группа:

Научный редактор: Белоусов Д.Ю.
Дизайн, верстка: Design2pro.ru
Подписано в печать: 14.12.2015.
Типография: ООО «Тверской Печатный Двор»
г. Тверь, с. Никольское, д. 26
Тираж: 3700 экз.
Свободная цена.

Учредитель: Общество клинических исследователей

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ
по печати 28.05.2001 г.
Свидетельство о регистрации средства
массовой информации ПИ №779142.
Оформить подписку можно
через «Агентство «Книга-Сервис» или каталог
«Пресса России» — **подписной индекс 45071**

Авторские материалы не обязательно
отражают точку зрения редакции.
Редакция не несет ответственности
за достоверность информации,
содержащейся в рекламных материалах.

e-mail: clinvest@mail.ru
www.izdat-oki.ru; www.clinvest.ru
Тел.: +7 (910) 449-22-73

Сайты

PharmacoKinetica.ru
ClinVest.ru
Clinical-Pharmacy.ru
PharmacoGenetics-
PharmacoGenomics.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru

Журналы

Фармакокинетика и Фармакодинамика
Качественная клиническая практика
Клиническая фармация
Фармакогенетика и Фармакогеномика

Антибиотики и Химиотерапия

WEB-порталы

HealthEconomics.ru
Market-Access-Solutions.ru
izdat-Oki.ru
Центр фармакоэкономических исследований
Market Access Solutions
Издательство OKI

СОДЕРЖАНИЕ

ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

Оценка медицинской технологии химиотерапии
колоректального рака с использованием афлиберцепта
Колбин А.С., Виллом И.А., Балькина Ю.Е., Проскурин М.А...... 3

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Фармакоэкономический анализ нафтидрофурила
у больных хроническими облитерирующими заболеваниями
артерий нижних конечностей
Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю., Кузнецов М.Р. 15

Фармакоэкономический анализ применения препарата тоцилизумаб
в форме для подкожного введения у пациентов 6
с ревматоидным артритом
Зырянов С.К., Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю. 33

Фармакоэкономический анализ использования алоглиптина
в лечении сахарного диабета 2 типа
Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Смирнова В.О. 43

Клинико-экономический анализ ликсисенатида
при сахарном диабете 2 типа
*Колбин А.С., Мосикьян А.А., Курyleв А.А.,
Балькина Ю.Е., Проскурин М.А., Чжао В.* 53

Анализ «влияния на бюджет» эрибулина у пациентов
с метастатическим раком молочной железы
Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю. 64



**EDITOR-IN-CHIEF
Belousov U.B.**

**Deputy Editor-In-Chief
Leonova M.V.**

Editorial Board

Averkov O.V.	Lazebnik L.B.
Akopyan A.S.	Mayorov O.A.
Arutyunov G.P.	Malaev M.G.
Ashikhmin Y.I.	Malikov A.J.
Bart B.J.	Morozova T.E.
Batishcheva G.A.	Mokhov O.I.
Baturin V.A.	Mukhin K.Y.
Bondareva I.B.	Neznanov N.G.
Bykov A.V.	Nikanorova M.Y.
Vertkin A.L.	Nikitin I.G.
Vlasov P.N.	Ogorodova L.M.
Volskay E.A.	Omelyanovskii V.V.
Gelfand B.R.	Prokhorovich E.A.
Gratsianskii N.A.	Samsygina G.A.
Gurevich K.G.	Semernin E.N.
Guchev I.A.	Sidorenko S.V.
Egorov E.A.	Sokolov A.V.
Zvartau E.E.	Sychev D.A.
Ziryaynov S.K.	Trofimov V.I.
Karpov O.I.	Frolov M.U.
Kolbin A.S.	Khokhlov A.L.
Kobalava J.D.	Shlyakhto E.V.
Kotovskaya Y.V.	Shcherbakov P.L.
Koshkin V.M.	Yavelov I.S.

Publishing Group:

Scientific editor: Belousov D.U.
Design by Design2pro.ru
Signed in print: 14.12.2015
Printing house: Ltd «Tver Pechatny Dom»,
Tver, s. Nikolskoe, 26
Circulation: 3700 copies. Free price.

Founder: Russian society of clinical investigators

The journal is registered by the Committee of the Russian Federation of Press 28.05.2001
Certificate of media registration ПИ №779142.

You can subscribe via the «Agency «Book-Service»
or the catalog «Press of Russia» — **Index 45071**

Copyright material does not necessarily
reflect the views of the publisher.
We take no responsibility for the information contained
in promotional materials.

LLC «Publisher OCI»

e-mail: clinvest@mail.ru
www.izdat-oki.ru; www.clinvest.ru
Tel.: +7 (910) 449-22-73

Sites

PharmacoKinetics.ru
ClinVest.ru
Clinical-Pharmacy.ru
PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru

Journals

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics
Good Clinical Practice
Clinical Pharmacy
Pharmacogenetics and Pharmacogenomics
Antibiotics and Chemotherapy

WEB-portals

HealthEconomics.ru Center of Pharmacoeconomics Research
Market-Access-Solutions.ru Market Access Solutions
Izdat-Ok.ru Publisher OCI

CONTENTS

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Health technology assessment of colorectal cancer chemotherapy with aflibercept
Kolbin A.S., Vilum I.A., Balykina U.E., Proskurin M.A...... 3

PHARMACOECONOMICS

Pharmacoeconomic analysis of naftidrofuryl
in patients with chronic obliterating diseases of lower limb arteries
Cheberda A.E., Belousov D.U., Kuznetsov M.R. 15

Pharmacoeconomic analysis of subdermal tocilizumab
in patients with rheumatoid arthritis
Ziryaynov S.K., Cheberda A.E., Belousov D.U. 33

Pharmacoeconomic analysis of alogliptin use in the treatment
of type 2 diabetes
Nedogoda S.V., Sorokina I.N., Salasiuk A.S., Smirnov V.O. 43

Economic analysis of Lixisenatide in Diabetes Mellitus Type 2
*Kolbin A., Mosikyan A., Kurilev A.,
Balykina Yu., Proskurin M., Zhao W.*..... 53

Budget impact of eribulin in metastatic breast cancer in Russian Federation
Ziryaynov S.K., Belousov D.U...... 64

Оценка медицинской технологии химиотерапии колоректального рака с использованием афлиберцепта

Колбин А.С.¹, Вилум И.А.¹, Балыкина Ю.Е.², Проскурин М.А.²

¹ — Первый Санкт-петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

² — Санкт-Петербургский государственный университет

Резюме. Колоректальный рак (КРР) является актуальной медицинской проблемой отечественного здравоохранения вследствие высоких показателей заболеваемости и смертности. В течение ряда последних лет в практику внедряются новые методы химиотерапии (ХТ) этого заболевания, в том числе и во 2-ой линии. Вместе с тем, оценка медицинских технологий (ОМТ) с применением современных лекарственных препаратов не проводилась. Целью работы была ОМТ 2-ой линии ХТ метастатического КРР (МКРР) с применением нового противоопухолевого препарата афлиберцепта в комбинации с традиционной схемой иринотекан+кальция фолинат+фторурацил (FOLFIRI) с позиции государственной системы здравоохранения в условиях РФ на кратко- и долгосрочную перспективу. Методы. На основании опубликованных данных исследования VELOUR проведено марковское моделирование с горизонтом 30 мес. для 2-х схем: афлиберцепт+FOLFIRI и FOLFIRI с целью прогноза эффективности. Под эффективностью понимали общую выживаемость (ОВ), время до прогрессирования (ВДП) и QALY. Далее проведён анализ эффективности затрат, в том числе, инкрементальный, проведено сопоставление полученных результатов с «порогом готовности общества платить». Подсчитывали стоимость ХТ, затраты на коррекцию нежелательных явлений ХТ и в случае прогрессирования опухолевого процесса после завершения курсов ХТ сравниваемых режимов. Стоимостные параметры учтены по расходам государственной системы здравоохранения. Результаты. Определено, что стратегия афлиберцепт+FOLFIRI более эффективна в сравнении с FOLFIRI по всем параметрам эффективности (по ОВ — на 12%, по ВДП — на 16%, по QALY — на 26%). При оценке эффективности по критерию ОВ показатели CER для стратегий афлиберцепт+FOLFIRI и FOLFIRI составили 322 348 руб. и 253 685 руб., соответственно (статистически несущественны). При горизонте моделирования 30 мес. для параметра ВДП ICER для схемы афлиберцепт+FOLFIRI составил 994 039 руб., что в 1,35 раза ниже «порога готовности общества платить». При расчёте ICER для QALY экономического эффекта, подобного для ОВ и ВДП не получено. При горизонте моделирования 30 мес. суммарные затраты при использовании режима FOLFIRI были на 42% меньше в расчёте на одного пациента. При этом разница возникла вследствие того, что в сравниваемую схему был включён афлиберцепт. Вместе с тем, в связи с меньшей эффективностью FOLFIRI в общей структуре затрат этой технологии доля расходов на лечение вследствие её неэффективности была значительно больше (78% от всех затрат), чем при использовании афлиберцепт+FOLFIRI (56%). Вероятностный анализ чувствительности, выполненный путём многократного одновременного изменения показателей эффективности и стоимости афлиберцепта+FOLFIRI и FOLFIRI, подтвердил, что комбинация афлиберцепт+FOLFIRI более эффективна, но при этом более затратна. Заключение. Применение для ХТ 2-ой линии МКРР стратегии афлиберцепт+FOLFIRI по критериям ОВ и ВДП является более экономически эффективным в сравнении со стратегией FOLFIRI. При применении схемы FOLFIRI потенциальные расходы на лечение вследствие её неэффективности больше, чем в таком же случае после неудачи использования схемы афлиберцепт+FOLFIRI. Стратегия афлиберцепт+FOLFIRI соответствует критерию «готовности общества платить», и поэтому целесообразна для возмещения государственных расходов.

Ключевые слова: афлиберцепт, метастатический колоректальный рак, FOLFIRI, анализ эффективности затрат, оценка медицинских технологий, фармакоэкономика

Health technology assessment of colorectal cancer chemotherapy with aflibercept

Kolbin A.S.¹, Vilum I.A.¹, Balykina U.E.², Proskurin M.A.²

¹ — First State Saint-Petersburg Pavlov Medical University

² — Saint-Petersburg State University

Abstract. Colorectal cancer (CRC) is an actual medical problem of the Russian Health Care system due to high morbidity and mortality rates. Despite the arrival of newer anti-cancer agents in the second-line setting for CRC treatment during the last years, no Health Technology Assessments (HTA) were performed for modern agents. Aim: HTA of second line chemotherapy for

metastatic CRC (mCRC) with a new anti-cancer agent aflibercept in combination with chemotherapy regimen FOLFIRI during the short- and long-term perspectives for the Government Health Care System. **Methods.** Markov's modelling has been performed based on published data of VELOUR study with 30-months horizon for two strategies of treatment: aflibercept+FOLFIRI and FOLFIRI only for prognosis of efficacy establishing. Overall survival (OS), time to progression (TTP) and QALY were used for efficacy criteria definition. Cost-effectiveness analysis, including incremental, has been performed and results were compared with willingness to pay (WTP) parameter. Cost of chemotherapy, side effects correction, as well as expenditures for treatment in case of second line failure, have been calculated for both technologies. Costs were allowed by Governmental Health Care System expenditures. **Results.** It was concluded that aflibercept+FOLFIRI is more effective vs FOLFIRI on all parameters of efficacy (for OS — by 12%, for TTP — by 16%, for QALY — by 26%). CER's for OS parameter were RUR 322 348 for aflibercept+FOLFIRI and RUR 253 685 for FOLFIRI only (NS). For TTP parameter based on 30-months horizon ICER for aflibercept+FOLFIRI was RUR 994 039, it was 1,35 times less than WTP. ICER for QALY was different from such kind for OS and TTP. Total expenditures for 30-months modelling horizon for FOLFIRI were less by 42% due to add of aflibercept cost in the calculation. Cost of treatment in case of second line failure was 78% of the total structure of expenditures for FOLFIRI and only 56% for aflibercept+FOLFIRI. Probabilistic sensitivity analysis has been performed by multiplex changes of efficacy parameters and costs of aflibercept+FOLFIRI and FOLFIRI only and has confirmed that aflibercept+FOLFIRI is more effective and more expensive scheme. **Conclusion.** Second line strategy of mCRC chemotherapy with aflibercept+FOLFIRI is more cost-effective vs FOLFIRI for OS and TTP criteria. When compared with aflibercept+FOLFIRI, with FOLFIRI use, the treatment costs rise as a result of decreased efficacy. Aflibercept+FOLFIRI meets the criteria of WTP and is reasonable for reimbursement on Governmental level.

Key words: aflibercept, metastatic colorectal cancer, FOLFIRI, cost-effectiveness analysis, health technology assessment, pharmacoconomics

Автор, ответственный за переписку:

Колбин Алексей Сергеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Введение

Колоректальный рак (КРР) занимает одно из самых первых мест в структуре онкозаболеваемости в странах Европы и США в последние десятилетия. Ежегодно в мире регистрируют около 800 тыс. вновь заболевших с КРР, из них более половины умирает. При этом около 130 тыс. вновь заболевших и 50-60 тыс. смертей в год приходится на США. Наиболее часто КРР наблюдают в возрасте 40-60 лет. Однако рак может возникать и в более молодом возрасте (20-30 лет), причём даже чаще, чем другие формы рака [1, 2]. Примерно у 25% больных уже при первом обращении к врачу обнаруживают отдалённые метастазы (метастатический колоректальный рак (МКРР)), а у половины пациентов они развиваются в дальнейшем [3, 4].

На этом фоне, повсеместно наблюдают повышение частоты встречаемости этого вида злокачественной опухоли. В Российской Федерации (РФ) ежегодно регистрируют 16 и 13 новых случаев рака ободочной кишки и КРР соответственно на каждые 100 тыс. населения. Не может не вызывать беспокойства, что на 100 новых больных раком ободочной и прямой кишки приходится более 70 умерших, из них на 1-м году с момента установления диагноза около 40%. Данное обстоятельство обусловлено тем, что при первичном обращении пациентов к врачу запущенные формы рака (III-IV стадии) диагностируются у 71,4% больных раком ободочной кишки и у 62,4% в случаях заболевания КРР [5, 6].

Действительно, метастатическая стадия КРР является крайне актуальной медико-экономической проблемой. Прогноз пациентов с МКРР можно приблизительно оценить, используя общепринятую классификацию по *Dukes* (табл. 1).

Таблица 1

Классификация *Dukes* и прогноз рака ободочной и прямой кишки [6]

Стадия	Признаки	Частота, %	5-летняя выживаемость, %
A	Опухоль не выходит за пределы слизистой оболочки	20-25	Более 90
B	Опухоль прорастает мышечную оболочку	40-45	60-70
C	Поражены лимфатические узлы	15-20	35-45
D	Отдалённые метастазы или рецидив опухоли	20-30	0-5
Все стадии (при оптимальной терапии и своевременной диагностике)			50-60

Лечение МКРР — сложная медицинская и экономическая проблемы. Учитывая неуклонный рост заболеваемости и высокий уровень смертности от данной опухолевой патологии, поиск и систематизация новых методов оказания полноценной помощи этой тяжёлой категории больных является важнейшей за-

дачей современной клинической онкологии. Долгое время пациенты с подобной распространённостью опухолевого процесса не получали адекватной терапии и ограничивались симптоматическим лечением. С появлением в 60-х годах противоопухолевых лекарственных средств (ЛС), впервые стало возможно оказание специфической медицинской помощи больным МКРР [6]. Если химиотерапия 1-ой линии в различных режимах показывает неплохие результаты по выживаемости, то выбор терапии во 2-ой линии в случае прогрессирования опухолевого процесса остаётся сложной задачей, поэтому данная область лечения МКРР является одной из активно развивающихся. Для осуществления лечения во 2-ой линии разрабатываются новые ЛС с отличной от предшественников фармакодинамикой, например, афлиберцепт.

Афлиберцепт — новый препарат, зарегистрированный для применения в РФ в 2014 г., предназначен для лечения МКРР, резистентного к оксалиплатин-содержащей химиотерапии или при прогрессии опухоли после её применения, в сочетании с режимом, включающим иринотекан, фторурацил и кальция фоллинат (FOLFIRI) [7]. Афлиберцепт представляет собой рекомбинантный гибридный белок, состоящий из связывающихся с VEGFR (vascular endothelial growth factor) — эндотелиальный фактор роста сосудов) частей внеклеточных доменов рецептора VEGFR 1 и рецептора VEGFR 2, соединённых с доменом Fc иммуноглобулина G₁ (IgG₁) человека. Действуя в качестве «ловушки» лигандов, он предотвращает связывание эндогенных лигандов с соответствующими им рецепторами, благодаря чему блокирует передачу сигналов, подавляя тем самым пролиферацию эндотелиальных клеток и образование новых сосудов, питающих опухоль [8].

У пациентов с МКРР, получавших оксалиплатин-содержащую химиотерапию (с предшествующим введением бевацизумаба или без него), химиотерапевтическая схема афлиберцепт+FOLFIRI продемонстрировала достоверное увеличение продолжительности жизни в сравнении только с FOLFIRI [9]. Афлиберцепт включён в ряд международных и отечественных рекомендаций по диагностике и лечению МКРР, в режимы химиотерапии 2-ой линии, в частности в NCCN (National comprehensive cancer network — Национальная всеобъемлющая онкологическая сеть) [10] и RUSSCO (Russian society of clinical oncology — Российское общество онкологов химиотерапевтов) [11].

Согласно зарубежным фармакоэкономическим анализам применения афлиберцепта он экономически оправдан для государственного (страхового) возмещения при использовании во 2-ой линии химиотерапии МКРР [12, 13]. Нами была проведена оценка медицинских технологий для нескольких вариантов химиотерапии различных онкологических заболеваний. В частности, нами была продемонстри-

рована экономическая целесообразность применения во 2-ой линии химиотерапии МКРР оксалиплатина [14]. Для новых препаратов этой группы, в частности, для афлиберцепта, экономический анализ эффективности в условиях отечественного здравоохранения не проводился. Анализ технологии с применением афлиберцепта (Залтрап®, Санофи-авентис, Германия) представляется важным, поскольку его использование в российском здравоохранении для лечения больных МКРР постепенно расширяется.

Цель анализа

Определить фармакоэкономическую целесообразность применения афлиберцепта во 2-ой линии терапии МКРР с позиции государственной системы здравоохранения в условиях РФ на кратко- и долгосрочную перспективу.

Методы

Для клинико-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты «Клинико-экономического исследования» [15] с соблюдением требований, предъявляемых к фармакоэкономическому анализу для включения препаратов в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов [16]. Анализ выполнен по следующей схеме:

- определение цели исследования;
- выбор альтернатив;
- выбор методов анализа;
- определение затрат (издержек);
- определение критериев эффективности, выбор исходов;
- анализ медицинской технологии;
- анализ чувствительности;
- формирование выводов и рекомендаций [17-20].

При проведении фармакоэкономического анализа был применён анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis — CEA) с расчётом показателя коэффициента эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER) [17].

При превышении эффективности и прямых затрат одного из исследуемых режимов по сравнению с другим, выполнялся инкрементальный анализ с расчётом соответствующего коэффициента (incremental cost-effectiveness ratios — ICER's). Данный анализ проводят для определения дополнительных затрат (стоимости) для предотвращения 1 случая смерти и/или 1 года сохранённой жизни (или других показателей).

Результаты были оценены по показателю «порог готовности общества платить» (порог фармакоэкономической целесообразности, cost-effectiveness threshold), который рассчитан как трёхкратный внутренний валовой продукт (ВВП) на душу населения [18]. В 2014 г. порог составлял 1 341 308 руб.

Характеристика затрат и показателей эффективности

В перечень затрат включены:

- стоимость лечения основного заболевания (МКРР) — затраты на ЛС 2-ой линии;
- стоимость курса лекарственной терапии для коррекции нежелательных явлений (НЯ), вызванных применением ЛС 2-ой линии;
- стоимость лабораторных и инструментальных методов исследований, а также госпитализации и амбулаторного лечения;
- стоимость лечения при прогрессировании.

Затраты на лечение были оценены на основании данных «Медлюкс — наличие ЛС в аптеках Москвы» [22], Государственного реестра предельных отпускных цен препаратов перечня ЖНВЛП [20], на основании Программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи [21], Генерального тарифного соглашения на 2015 г. (ГТС) [22] и других источников.

Анализ клинических исследований

Критерии включения в анализ. В анализ вошли клинические исследования по применению ЛС, используемых в терапии МКРР 2-ой линии:

- афлиберцепт (Залтрап®, Санофи, Германия);
- иринотекан (Иринакс®, Сандоз д.д., Словения);
- кальция фолинат (Кальциумфолинат-Эбеве®, Эбеве Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ, Австрия);
- фторурацил (5-Фторурацил-Эбеве®, Эбеве Фарма Гес.м.б.Х. Нфг. КГ, Австрия).

Критерии исключения из анализа. В анализ не вошли клинические исследования, в которых указанные ЛС использовались в режимах, не соответствующих 2-ой линии химиотерапии МКРР.

Ключевые слова поиска: aflibercept, FOLFIRI, metastatic colorectal cancer, cost-effectiveness, randomized placebo-controlled trial, meta-analysis.

В качестве критерия эффективности использовали действенность (efficacy), оцениваемую по результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ) и мета-анализов. Критериями эффективности химиотерапии выбраны:

- общая выживаемость (ОВ);
- время до прогрессирования (ВДП);
- QALY (quality adjusted life of year — количество добавленных лет жизни с поправкой на качество).

Структура моделей

Была использована «модель анализа решений» для клинико-экономической оценки ЛС во 2-ой линии терапии МКРР. При построении «модели анализа решений» опирались на рекомендации международного общества фармакоэкономических исследова-

ний (ISPOR, 2002 г.) [23]. В основу положено крупное РКИ VELOUR [24, 25], которое, к тому же показало экономическую целесообразность применения афлиберцепта по заявляемым показаниям для системы государственного возмещения на Западе [26-27]. С помощью VELOUR определены демографические показатели оцениваемой когорты пациентов и соотношение между стратегиями оказания медицинской помощи. Базовые характеристики пациентов приведены в табл. 2.

Фармакоэкономическая модель анализа решений для двух ветвей была построена таким образом, что в каждой из них проанализированы затраты и эффективность в группе из расчёта 100 пациентов. Затем для каждой из групп рассчитана стоимость лечения одного пациента. Модель начинали с выбора ЛС 2-ой линии терапии: афлиберцепт+FOLFIRI или FOLFIRI. Далее считалось, что пациенты «входили» в цикл Маркова, при прогрессировании заболевания терапию 2-ой линии «прекращали», при этом допускалось, что пациент продолжал получать медицинскую помощь и лекарственную терапию по основным заболеваниям в соответствии с международными рекомендациями. Конечным состоянием цикла Маркова считали летальный исход после химиотерапии 2-й линии или вследствие прогрессирования заболевания. Длительность цикла — 6 мес., максимальный горизонт моделирования — 30 мес.

Схематическое представление модели «дерева решений» и цикла Маркова для модели пациентов с МКРР приведено на рис. 1.

Дополнительно оценивали вероятность развития тех или иных НЯ оцениваемых стратегий терапии с учётом стоимости оказания медицинской помощи, направленной на их купирование.

Источники данных

для математического моделирования

Оценочная модель определяла стоимость болезни, вероятность развития тех или иных событий в различных стратегиях терапии больных с МКРР — частоту эффективного лечения, а также частоту развития осложнений. В табл. 3 суммированы показатели эффективности терапии 2-ой линии МКРР при резистентности к оксалиплатин-содержащей ХТ или прогрессировании после её применения.

Расчёт стоимости оказания медицинской помощи по различным стратегиям

В основе расчётов — данные из нормативов финансовых затрат на единицу объёма медицинской помощи [28] и Генерального тарифного соглашения на 2015 г., действующие в соответствии с Правилами обязательного медицинского страхования [22].

Стоимость лечения основного заболевания МКРР включает в себя затраты на терапию 2-ой линии химиотерапевтическими ЛС из оцениваемых стратегий

Таблица 2

Базовые характеристики пациентов [24, 25]

Характеристики	Афлиберцепт+FOLFIRI		FOLFIRI	
Количество пациентов, n	612		614	
Средний возраст, лет	61 (20-82)		61 (19-86)	
Пол, %				
Мужчины	59,6		57,5	
Женщины	41,4		42,5	
Соматический статус по ECOG, %				
0	57,2		57,7	
1	40,7		40,4	
2	2,7		2,0	
Предшествующая химиотерапия, %:				
Только адъювантная (рецидив <6 мес. после оксалиплатин-содержащей терапии)	9,8		10,4	
Адъювантная + лечебная (при метастатическом процессе)	16,7		17,6	
Лечебная (при метастатическом процессе)	73,5		72,0	
Терапия до рандомизации				
Оксалиплатин-содержащая, %	99,8		99,8	
Оксалиплатин, монотерапия	0,3		0,7	
Оксалиплатин+флуоропиримидин	66,8		64,5	
Оксалиплатин+флуоропиримидин+ биологический агент	32,7		34,9	
Режим с бевацизумабом, %	27,6		28,8	
Первоначальная локализации опухоли, %				
Ободочная кишка	47,2		49,2	
Сигмовидная кишка	20,1		22,1	
Прямая кишка	32,2		28,3	
Другая	0,5		0,3	
Локализация метастазов, %				
Печень (общая частота)	75		70,2	
Печень (без других локализаций)	25		23,8	
Лёгкие	44,3		45,1	
Брюшина	11,1		14,3	
Другие особенности клинического состояния, %	Все степени	3-4 степень	Все степени	3-4 степень
Анемия	44,2	0	47,6	0
Повышение уровня щелочной фосфатазы крови	52,5	1,0	54,0	0,8
Гипоальбуминемия	15,0	0	15,6	0,2
Повышение уровня лактатдегидрогеназы (% превышения референтного уровня)	53,6		55,2	

Примечания:

- Афлиберцепт+FOLFIRI: афлиберцепт 4 мг/кг в/в каждые 2 недели, FOLFIRI — иринотекан 180 мг/м² в/в в течение 90 мин, кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 ч, фторурацил в/в болюсно 400 мг/м², с последующей непрерывной в/в инфузией в дозе 2400 мг/м² в течение 46 ч, лечение возобновляют на 15 день.
- FOLFIRI (иринотекан+кальция фолинат+фторурацил): иринотекан 180 мг/м² в/в в течение 90 мин, кальция фолинат 400 мг/м² в/в в течение 2 ч, фторурацил в/в болюсно 400 мг/м², с последующей непрерывной в/в инфузией в дозе 2400 мг/м² в течение 46 ч, лечение возобновляют на 15 день.

Таблица 3

Эффективность сравниваемых стратегий [24, 25]

Показатели эффективности	Афлиберцепт+FOLFIRI	FOLFIRI
Медиана общей выживаемости, мес.	13,50 (12,52-14,95)	12,06 (11,07-13,08)
Смертность, n/N (%)	403/612 (65,8)	460/614 (74,9)
Прогрессирование, n (%)	393 (64,2)	454 (73,9)
Медиана времени до прогрессирования, мес.	9,4	8,1
QALY	1,43	1,13

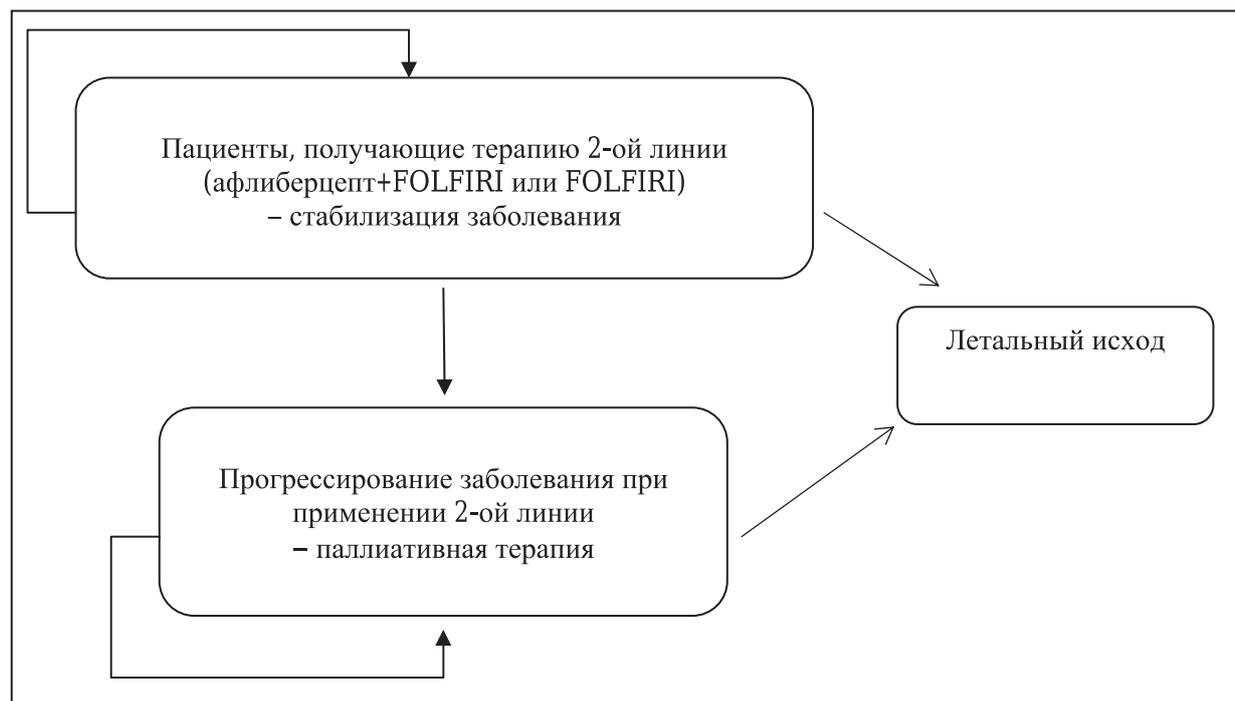


Рис. 1. Схематическое представление последовательностей переходов в цикле Маркова при использовании различных стратегий химиотерапии 2-ой линии у пациентов с МКРР

Таблица 4

Стоимость химиотерапии лекарственными средствами оцениваемых стратегий С

Стратегия терапии	МНН	Торговые наименования	Форма выпуска	Цена, руб.	Стоимость 1 курса, руб.
Афлиберцепт+ FOLFIRI	Афлиберцепт Иринотекан Кальция фолинат	Залтрап® Иринакс® Кальциумфолинат- Эбеве®	концентрат 25 мг/мл, 4 мл	26829,00	94 915,17
			концентрат 20 мг/мл, 15 мл	24524,99	
	раствор 100 мг/10 мл, 10 мл	380,46			
	Фторурацил	5-Фторурацил-Эбеве®	концентрат 50 мг/мл, 100 мл	995,48	
FOLFIRI	Иринотекан Кальция фолинат	Иринакс® Кальциумфолинат- Эбеве®	концентрат 20 мг/мл, 15 мл	24524,99	29 020,41
			раствор 100 мг/10 мл, 10 мл	380,46	
	Фторурацил	5-Фторурацил-Эбеве®	концентрат 50 мг/мл, 100 мл	995,48	

и средние затраты на консультативную и диагностическую медицинскую помощь, а также на сопроводительную терапию и диагностические ЛС [29], срок лечения — 30 дней.

Расчёт стоимости ЛС сравниваемых стратегий 2-ой линии терапии МКРР представлен в табл. 4.

Стоимость лабораторных и инструментальных методов исследований, сопроводительной противорвотной терапии и диагностических ЛС

Расчёт стоимости на консультативную и диагностическую медицинскую помощь и дополнительные ЛС представлены в табл. 5 и 6.

Итоговые затраты на применение оцениваемых стратегий терапии 2-ой линии МКРР

Итоговые затраты на применение оцениваемых стратегий представлены в табл. 7 на расчётный период — месяц.

Стоимость оказания медицинской помощи в случае развития НЯ

Стоимость терапии, направленной на коррекцию НЯ, возникающих на фоне применения ЛС 2-ой линии терапии МКРР складывалась из стоимости ЛС, амбулаторных визитов и госпитализаций в связи с развитием НЯ. При расчете стоимости коррекции НЯ в группах сравнения исходили из того, что

Таблица 5

Лабораторные и инструментальные методы диагностики, частота применения

Код услуги	Наименование	Усреднённый показатель частоты предоставления	Стоимость, руб. [22]	Стоимость с учётом частоты предоставления, руб.	Общая стоимость лабораторных и инструментальных услуг, руб.
<i>Приём (осмотр, консультация) врача-специалиста</i>					
V01.027.001	Приём (осмотр, консультация) врача-онколога первичный	1	522,30	522,30	1 044,60
V01.027.002	Приём (осмотр, консультация) врача-онколога повторный	1	522,30	522,30	
<i>Инструментальные</i>					
A03.18.001.001	Толстокишечная видеоэндоскопия	0,1	1 658,50	165,85	3 323,08
A04.06.002	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)	0,2	386,60	77,32	
A04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	0,2	1 159,80	231,96	
A04.30.003	Ультразвуковое исследование забрюшинного пространства	0,2	773,20	154,64	
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	538,20	538,20	
A05.23.009.	Магнитно-резонансная томография головного мозга	0,15	6 859,80	1028,97	
A06.09.005.	Компьютерная томография грудной полости	0,1	2 480,10	248,01	
A06.09.007	Рентгенография лёгких	0,2	655,40	131,08	
A06.09.005.002	Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием	0,1	5 778,50	577,85	
A07.03.001	Сцинтиграфия костей	0,1	1 692,00	169,20	
<i>Лабораторные</i>					
A09.05.124	Исследование уровня серотонина, его предшественников и метаболитов в крови	0,01	860,00	8,60	448,74
V03.016.002	Общий клинический анализ крови	1	117,81	117,81	
V03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	263,37	263,37	
V03.016.006	Анализ мочи общий	1	58,96	58,96	
Итого:					4 816,42

в случае развития реакции легкой и средней степени тяжести (<3 степени) необходимо амбулаторное лечение, предусмотренное в ГТС [22] по соответствующей нозологии или клиническому состоянию. НЯ тяжелой степени (≥ 3 степени) «сопровождались» госпитализацией пациента. При отсутствии достоверных данных о порядке оказания медицинской помощи и длительности госпитализации при осложнениях химиотерапевтического лечения указана средняя длительность госпитализации по сходным КСГ (клинико-статистическая группа) [22]. Затраты на оказание медицинской помощи по каждому случаю тяжелых НЯ представлены в табл. 8.

Дополнительные затраты в терминальной стадии заболевания

Нам не удалось обнаружить Стандарта оказания медицинской помощи в РФ пациентам с терминальной стадией онкологического заболевания. Поэтому для расчёта стоимости паллиативной терапии использовали стоимость 1 койко-дня для хосписа, стоимость которого на 2015 г. составляет 3 116,65 руб.

[30], при среднем пребывании пациента 30 дней. Итоговые прогнозные затраты для терминальной стадии составили 93 499,50 руб./пациент.

Результаты

Основной сценарий. В основном сценарии была оценена стоимость каждой стратегии лечения пациента целевой группы.

Были рассчитаны суммарные прямые затраты при применении сравниваемых стратегий. Расходы на лечение в расчёте на одного пациента включали в себя следующие стоимости:

- лечение основного заболевания (МКРР) — затраты на ЛС 2-ой линии;
- курс лекарственной терапии, направленного на коррекцию НЯ, вызванных применением ЛС 2-ой линии для лечения основного заболевания;
- лабораторные и инструментальные методы исследований, а также госпитализация и амбулаторное лечение;

Таблица 6

Затраты на диагностические и противорвотные препараты

МНН	Усреднённый показатель частоты предоставления [29]	Курсовая доза	Форма выпуска	Цена, руб.	Стоимость наименования, руб.
<i>Блокаторы серотониновых 5HT₃-рецепторов</i>					
Гранисетрон	0,15	12 мг	таблетки 1 мг, 10 шт.	5 035,40	906,37
Ондансетрон		32 мг	раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 2 мг/мл, 4 мл — ампулы (5)	1 988,81	298,32
Трописетрон		20 мг	раствор для внутривенного введения, 1 мг/мл 5 мл — флакон (1)	1 250,00	750,00
<i>Водорастворимые нефротропные низкоосмолярные рентгеноконтрастные средства</i>					
Йогексол	0,2	300 мл	раствор для инъекций 300 мг йода/мл, 100 мл — флаконы (10)	4 775,50	955,10
Йопрамид		100 мл	раствор для инъекций 300 мг йода/мл, 100 мл — 10 шт	6 072,11	404,81
Йопрамид		100 мл	раствор для инъекций 370 мг йода/мл, 100 мл — 10 шт	29 106,31	582,13
Итого:					3 896,73

Таблица 7

Итоговые затраты на применение оцениваемых стратегий (в пересчёте на месяц)

Перечень затрат	Афлиберцепт+FOLFIRI	FOLFIRI
Затраты на лекарственную стратегию, руб./пациент	189 830,34	58 040,82
Затраты на консультативно-диагностическую помощь, руб./пациент	4 816,42	
Затраты на противорвотные и диагностические средства, руб./пациент	3 896,73	
Итого, руб./пациент	198 543,49	66 753,97

- стоимость лечения в случае прогрессирования — неэффективности терапии 2-ой линии составляла для схемы афлиберцепт+FOLFIRI — 2,426 млн. руб., для FOLFIRI — 2,391 млн. руб.

Для всех стратегий сравнения временной горизонт моделирования составлял 30 мес. На рис. 2 представлены полученные результаты.

Как видно из данных рис. 2, при горизонте моделирования 30 мес. суммарные затраты при использовании режима FOLFIRI были на 42% меньше в расчёте на одного пациента. При этом наибольшая разница возникала вследствие различной стоимости курса ЛС. Вместе с тем, в связи с меньшей эффективностью схемы FOLFIRI в общей структуре затрат доля расходов на лечение вследствие неэффективности 2-ой линии химиотерапии была значительно

больше (78% от всех затрат), чем при использовании афлиберцепта+FOLFIRI (56%).

По результатам моделирования определяли эффективность. В качестве критериев эффективности рассматривали время до прогрессирования заболевания, общую выживаемость, смертность и QALY (рис. 3).

Стратегия афлиберцепт+FOLFIRI обладала большей эффективностью по сравнению с FOLFIRI по всем рассматриваемым показателям эффективности. Так, при рассмотрении ОВ соответствующий показатель в группе афлиберцепт+FOLFIRI был выше показателя группы FOLFIRI на 12%. При рассмотрении показателя ВДП стратегия использования афлиберцепт+FOLFIRI также показала лучший результат — на 16% выше соответствующего показателя в группе FOLFIRI.

Таблица 8

Затраты на 1 случай НЯ тяжёлой степени (≥ 3 степени)

Осложнение	Длительность госпитализации, согласно КСГ, дни	Стоимость лечения по КСГ*, руб.
Диарея	20	25 704,00
Астения	17	26 280,30
Стоматиты, язвенное поражение	7	7 476,70
Тошнота	20	25 704,00
Инфекции и инвазии	65	48 269,00
Гипертензия	15	23 524,50
Геморрагии	12	36 596,40
Носовое кровотечение	10	11 147,00
Абдоминальные/гастроинтестинальные боли	8	8 342,40
Рвота	20	25 704,00
Снижение аппетита	12	11 412,00
Потеря веса	20	25 704,00
Дисфония	16	21 051,20
Запоры	20	25 704,00
Головная боль	16	21 051,20
Ладонный плантарный синдром	16	20 529,60
Артериальная тромбоэмболия	18	73 431,00
Венозная тромбоэмболия	16	33 998,40
Гастроинтестинальные свищи	20	41 552,00
Гастроинтестинальная перфорация	12	36 596,40
Анемия	28	28 316,40
Нейтропения	23	23 665,50
Осложнения, связанные с нейтропенией	21	31 859,10
Тромбоцитопения	17	21 336,70
Протеинурия	26	49 834,20
Повышение АЛТ	16	40 790,40

Примечание. *КСГ — клинико-статистическая группа

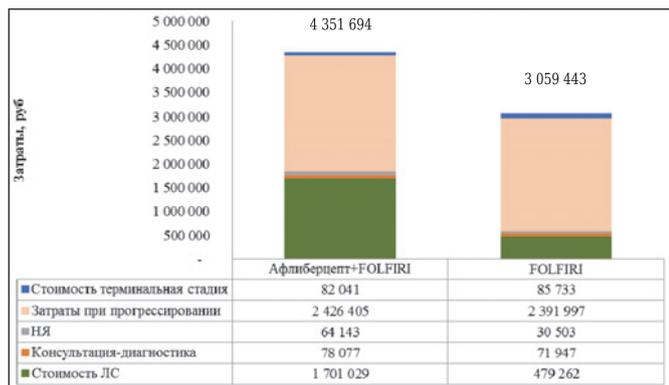


Рис. 2. Суммарные прямые затраты на лечение стратегиями сравнения в расчёте на одного пациента на период моделирования

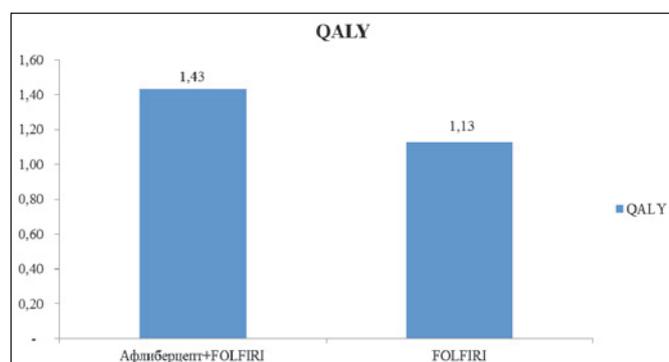


Рис. 3. Эффективность (QALY) в группах сравнения, результаты на конец периода моделирования (30 мес.)

Графическое представление итогов анализа эффективности затрат для терапии различных стратегий показано на рис. 4-6.

Как следует из данных на рис. 4-6, с точки зрения соотношения затрат и эффективности, стратегия афлиберцепт+FOLFIRI обладала большей эффективностью по сравнению со стратегией FOLFIRI по всем показателям эффективности, но при этом затраты на её применение были также выше.

При оценке эффективности по критерию общая выживаемость показатель CER, характеризующий эффективность затрат на терапию одного пациента для стратегий афлиберцепт+FOLFIRI и FOLFIRI составили, 322 348 руб. и 253 685 руб., соответственно (рис. 7). Различия в показателях эффективности затрат по результатам моделирования были несущественны. Тем не менее, следует учитывать, что эффективность схемы афлиберцепт+ FOLFIRI выше, чем просто FOLFIRI.

Проводили расчёт ICER (табл. 9).

Как видно из данных, представленных в табл. 9, при сравнении со стратегией FOLFIRI использование комбинации афлиберцепт+FOLFIRI влекло за собой рост затрат, но при этом увеличивалась эффективность. При горизонте моделирования 30 мес. прирост затрат составил 1 292 251 руб., при этом прирост

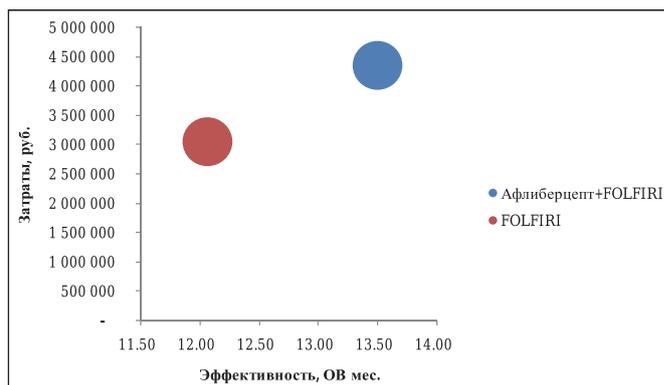


Рис. 4. Соотношение затрат и показателя эффективности (ОБ), горизонт моделирования 30 мес.

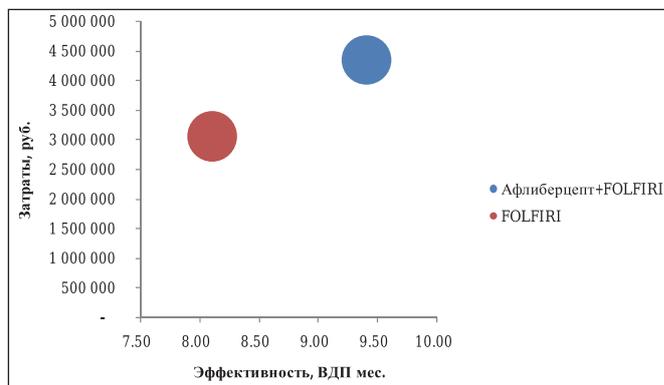


Рис. 5. Соотношение затрат и показателя эффективности (ВДП), горизонт моделирования 30 мес.

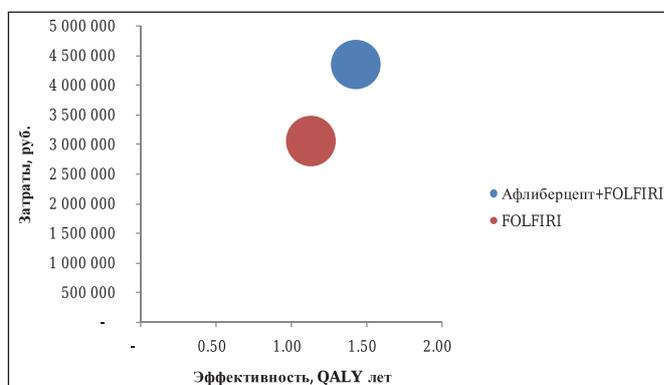


Рис. 6. Соотношение затрат и показателя эффективности (QALY), горизонт моделирования 30 мес.

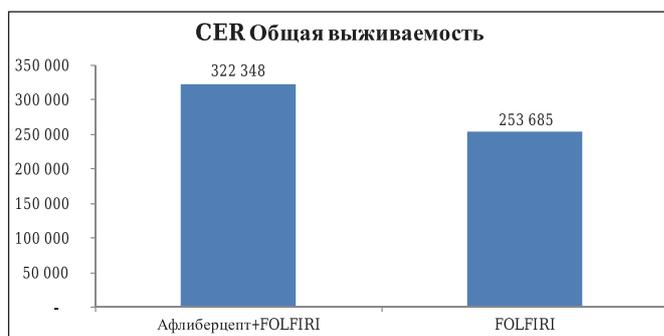


Рис. 7. Показатель CER для ОБ в группах сравнения, горизонт моделирования 30 мес.

Таблица 9

Расчёт ICER для сравниваемых стратегий

Стратегия	Затраты, руб.	Прирост затрат, руб.	Эффект	Прирост эффективности	ICER, руб.
<i>Параметр «Медиана общей выживаемости»</i>					
Афлиберцепт+ FOLFIRI	4 351 694	1 292 251	13,50	1,44	897 396
FOLFIRI	3 059 443		12,06		
<i>Параметр «Медиана времени до прогрессирования»</i>					
Афлиберцепт+ FOLFIRI	4 351 694	1 292 251	9,40	1,30	994 039
FOLFIRI	3 059 443		8,10		

эффективности был 1,44 мес. Соответствующий коэффициент ICER составил 897 396 руб., что в 1,5 раза ниже «порога готовности общества платить».

Такие же результаты получены при расчёте ICER для медианы времени до прогрессирования (табл. 9). При горизонте моделирования 30 мес. прирост затрат составил 1 292 251 руб., при этом прирост эффективности был 1,3 мес. Соответствующий коэффициент ICER составил 994 039 руб., что в 1,35 раза ниже «порога готовности общества платить».

При расчёте ICER для QALY экономического эффекта, подобного для ОВ и ВДП не получено.

Таким образом, можно заключить, что применение комбинации афлиберцепт+FOLFIRI во 2-ой линии терапии для лечения пациентов с метастатическим колоректальным раком является экономически целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности, по крайней мере, по двум ключевым параметрам.

Анализ чувствительности

Вероятностный анализ чувствительности выполняли путём многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность и стоимость ЛС. Его результаты подтвердили, что комбинация афлиберцепт+FOLFIRI более эффективна, но при этом более затратна, чем FOLFIRI, что подтверждает выводы, полученные в основном сценарии.

Выводы

1. Применение афлиберцепта в сочетании со схемой FOLFIRI в качестве терапии 2-ой линии МКРР является экономически целесообразным с точки зрения соотношения затрат и эффективности.
2. Применение во 2-ой линии терапии МКРР стратегии с использованием афлиберцепта отличалось наилучшими показателями выживаемости и беспрогрессивной выживаемости на протяжении всего горизонта моделирования в течении 30 мес.
3. При использовании схемы FOLFIRI следует учитывать потенциально большие расходы на дальнейшее лечение вследствие неэффективности, чем в таком же случае после неудачи применения афлиберцепт+FOLFIRI.
4. Применение во 2-ой линии химиотерапии МКРР стратегии афлиберцепт+FOLFIRI по критериям ОВ и ВДП является более экономически выгодным и эффективным по сравнению со стратегией FOLFIRI.
5. Применение стратегии афлиберцепт+FOLFIRI соответствует критерию «готовности общества платить» и целесообразно для возмещения расходов.

Ограничения исследования

Данные, используемые для показателей эффективности, получены в РКИ и отличаются от условий реальной клинической практики.

Литература

1. Мартынюк В.В. Рак толстой кишки (заболеваемость, смертность, факторы риска, скрининг) Практическая онкология: избранные лекции. — СПб., 2004. — С.151—161.
2. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=643> обращение к ресурсу 25 ноября 2015 г.
3. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
4. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) // Ред. С.А.Тюляндин, Д.А.Носов, Н.И.Переводчикова. — М.: Издательская группа РОНЦ им.Н.Н.Блохина РАМН, 2010. — 436 с.
5. Давыдов М.И., Аксель Е.М. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, т. 21, №2 (80) (прил. 1), 2010.
6. Колоректальный рак для специалистов. // <http://www.oncology.ru/specialist/treatment/references/colon-rectum.pdf> [Дата обращения к ресурсу 25 ноября 2015 г.].
7. Sanz-Garcia E., Grasselli J., Argiles G. et al. Current and advancing treatments for metastatic colorectal cancer. // Expert Opin Biol Ther. 2015;7:1-18.

8. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Залтрап®. http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanValilova&Filepath=Vneseno_v_Grls436719IP&idReg=147932&isOld=0&fileType=jpg&pfolder=2.
9. *Joulain F, Proskorovsky I, Allegra C. et al.* Mean overall survival gain with aflibercept plus FOLFIRI vs placebo plus FOLFIRI in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. // *Br J Cancer* 2013;109(7): 1735-1743.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon cancer. v2.2015.
11. Рекомендации RUSSCO Ресурс: <http://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/20-2.pdf> стр. 211-242. [Дата обращения к ресурсу 24 ноября 2015 г.].
12. *Pericay C., Frias C., Abad A. et al.* Cost-effectiveness analysis of aflibercept in combination with FOLFIRI in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. // *Farm Hosp.* 2014;38(4):317-327.
13. *Wade R., Duarte A., Simmonds M. et al.* The clinical and cost effectiveness of aflibercept in combination with irinotecan and fluorouracil-based therapy (FOLFIRI) for the treatment of metastatic colorectal cancer which has progressed following prior oxaliplatin-based chemotherapy: a critique of the evidence. // *Pharmacoeconomics.* 2015;33(5):457-466.
14. *Колбин А.С., Орлова Р.В., Павлыш А.В. с соавт.* Фармакоэпидемиологическая и фармакоэкономическая оценка оксалиплатина при паллиативной химиотерапии метастатического колоректального рака. // *Клин. фармакол. тер.*, 2010, 19 (2), 91-96.
15. *Авксентьева М.А., Герасимов Б.В., Сура М.В.* Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи) / Ред. П.А.Воробьев — М.: Ньюдиамед, 2004. — 404с.
16. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 №871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» // http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_167999 [Дата обращения к ресурсу 25 ноября 2015 г.].
17. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. Ред. В.Б.Герасимов, А.Л.Хохлов, О.И.Карпов. — М.: Медицина, 2005. — 352с.
18. *Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т.* Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. // *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* — 2011. — Т. 4. — № 1. — С. 7-13.
19. www.medlux.ru. [Дата обращения к ресурсу 20 сентября 2015 г.].
20. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru>.
21. Постановление Правительства РФ от 28.11.2014 N 1273 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов»
22. Информационный портал Фонда ОМС Санкт-Петербурга http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338 [Дата обращения к ресурсу 20 июля 2015 г.].
23. *Weinstein M.C., O'Brien B., Hornberger J. et al.* Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Modeling Studies. // *Value Health.* 2003;6(1):9-17.
24. *Allegra C.* Sanofi. Clinical Study Report: A multinational, randomized, double-blind study, comparing the efficacy of aflibercept once every 2 weeks versus placebo in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with irinotecan/5-FU combination (FOLFIRI) after failure of an oxaliplatin based regimen. 2011:Study Number: EFC10262.
25. *Tabernero J., Van Cutsem E., Lakomy R. et al.* Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. // *Eur J Cancer.* 2014;50(2):320-331.
26. *Kirstein M.M., Lange A., Prenzler A. et al.* Targeted therapies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and assessment of currently available data. // *Oncologist.* 2014;19(11):1156-1168.
27. *Sanz-Garcia E., Grasselli J., Argiles G. et al.* Current and advancing treatments for metastatic colorectal cancer. // *Expert Opin Biol Ther.* 2015;7:1-18.
28. Постановление Правительства РФ от 28.11.2014 №1273 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов».
29. Приказ МЗ РФ №1531н от 24.12.2012 г. «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при злокачественных метастатических и рецидивных новообразованиях ободочной и прямой кишки IV стадии (химиотерапевтическое лечение)».
30. Распоряжение Комитета по экономической политике и стратегическому планированию Санкт-Петербурга «Об утверждении нормативов финансовых затрат на оказание государственных услуг (выполнение работ) по специализированной медицинской помощи, оказываемой в гериатрических учреждениях (отделениях, кабинетах), медицинской помощи, оказываемой в хосписах (отделениях-хосписах), и медицинской помощи, оказываемой в отделениях сестринского ухода, государственными автономными и бюджетными учреждениями» №90-р от 07.07.2014 г. <http://lawru.info/dok/2014/07/07/n1003916.htm> [Дата обращения к ресурсу 1 июля 2015 г.].

Фармакоэкономический анализ нафтидрофурила у больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей

Чеберда А.Е.¹, Белоусов Д.Ю.¹, Кузнецов М.Р.²

¹ — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

² — Кафедра факультетской хирургии, урологии лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Резюме. Хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей — это обширная группа социально-значимых заболеваний, отличающихся упорным хроническим течением, высокой вероятностью инвалидизирующих осложнений, а также возникновением потребности в дорогостоящем хирургическом лечении. Этим заболеваниям свойственна ассоциация с другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, что делает консервативную терапию особенно актуальной. **Цель.** Провести фармакоэкономический анализ препарата нафтидрофурил в условиях Российской Федерации (РФ) у пациентов в возрасте 66 лет и старше с поражениями периферических сосудов, включая атеросклероз артерий нижних конечностей и клинической картиной, соответствующей стадии II по Фонтену. **Методология.** Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции организации здравоохранения РФ и рассматривает лишь прямые медицинские затраты. Горизонт фармакоэкономического анализа принят за 240 недель (4,6 лет). В качестве источника данных о клинической эффективности использованы результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований и мета-анализы, в которых изучалась эффективность, безопасность и переносимость сравниваемых препаратов. Критериями клинической эффективности было выбрано среднелогарифмическое выражение максимальной дистанции ходьбы. В качестве критерия полезности были рассчитаны показатели добавленных лет жизни с учётом её качества. В разработанной Марковской модели временной горизонт исследования был разбит на циклы продолжительностью в 1 неделю. На основании существующего Стандарта медицинской помощи была произведена оценка затрат системы здравоохранения на диагностику и лечение моделируемых групп, при этом учитывались затраты на ангиопластику. Были проведены анализы эффективности затрат, полезности затрат, «влияния на бюджет», анализ чувствительности и фармакоэкономической целесообразности. **Результат.** Показатели эффективности затрат (CER) на одного больного составили у нафтидрофурила 2 061 руб., у пентоксифиллина 4 764,1 руб. Так как нафтидрофурил не только превосходил пентоксифиллин по клинической эффективности, но и был связан с меньшими затратами, расчёт показателя ICER не потребовался. Анализ фармакоэкономической целесообразности показал, что показатель CER на одного пациента не превышает «порог готовности общества платить» ни у одного из препаратов сравнения, следовательно, оба подлежат лекарственному возмещению. Анализ полезности затрат показал превосходство нафтидрофурила как на качество жизни, так и на показатель полезности затрат (CUR). CUR на одного больного у нафтидрофурила составил 144 992 руб., а у пентоксифиллина — 213 854 руб. Анализ чувствительности подтвердил устойчивость полученных результатов. Анализ «влияния на бюджет» показал, что бюджетное бремя, связанное с терапевтической стратегией, использующей нафтидрофурил, меньше на 183,9 млн. рублей в год при расчёте на каждые 3 000 пролеченных пентоксифиллином, что позволит дополнительно пролечить 1 321 пациента в год. **Вывод.** Превосходство нафтидрофурила над пентоксифиллином подтверждено в российском фармакоэкономическом исследовании. Нафтидрофурил доминирует по показателям CER, CUR и позволяет снизить бюджетные расходы.

Ключевые слова: нафтидрофурил, пентоксифиллин, фармакоэкономика, хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей, анализ эффективности затрат, анализ полезности затрат, анализ влияния на бюджет

Pharmacoeconomic analysis of naftidrofuryl in patients with chronic obliterating diseases of lower limb arteriesCheberda A.E.¹, Belousov D.U.¹, Kuznetsov M.R.²¹ — LLC «Center for pharmacoeconomics research», Russia, Moscow² — Department of Surgery, Urology Medical Faculty of Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Russia, Moscow

Abstract. Chronic obliterating diseases of lower limb arteries is a large group of socially significant diseases, characterized by persistent chronic progress, high probability of disabling complications as well as the emergence needs for expensive surgical treatment. This disease characterized by the association with other diseases of the cardiovascular system, making the conservative therapy especially relevant. **Aim.** To perform the pharmacoeconomic analysis (PHe) of the naftidrofuryl in the Russian Federation (RF) in patients aged 66 years and older with peripheral vascular disease, including atherosclerosis of the lower limbs arteries and the clinical picture, corresponding to Stage II of Fontaine. **Methodology.** This PHe is conducted perspective of public health organizations of the RF and considers only direct medical costs. Horizon of PHe adopted for 240 weeks (4.6 years). The source of data on the clinical effectiveness was taken from randomized controlled trials and meta-analyzes, which examined the efficacy, safety and tolerability comparable drugs. For criteria of clinical efficacy has been chosen the mean log expression of the maximum distance walk. As a criterion of utility were calculated the quality adjusted life years (QALY). In developed Markov model, the time horizon was broken down into a cycle of length for 1 week. On the basis of existing government standard of care was the assessment of costs in health care system for diagnosis and treatment in simulated groups, taking into consideration the cost of angioplasty. It was conducted cost-effectiveness (CEA), cost-utility (CUA), budget impact (BIA) and sensitivity analysis (SA), calculated cost-effectiveness threshold. **Result.** CER per patient at naftidrofuryl was 2,061 rubl., at pentoxifylline — 4,764 rubl. Since naftidrofuryl is not only superior to pentoxifylline in clinical effectiveness, but also was associated with a lower cost, the calculation of the ICER not needed. PHe show that CER per patient did not exceed the «willingness-to-pay ratio» none of the drugs, thus both of the drugs is relevant to reimbursement system. CUA demonstrated superiority naftidrofuryl both in terms of the net impact on the QALY, and in terms of utility costs (CUR), CUR of naftidrofuryl per patient totaled 144,992 rubl., pentoxifylline — 213,854 rubl. SA confirmed the stability of these results. Analysis of BIA shows that the fiscal burden associated with naftidrofuryl, is lower by 183,9 million rubl. per year for every 3,000 treated patients on pentoxifylline, which can allow one to treat 1,321 patients more via a naftidrofuryl based therapeutic strategy. **Conclusion.** Excellence naftidrofuryl over pentoxifylline confirmed in this pharmacoeconomic study. Naftidrofuryl dominates in terms of CER, CUR and reduce budget impact.

Key words: naftidrofuryl, pentoxifylline, pharmacoeconomics, chronic obliterating diseases, lower limb arteries, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, budget impact analysis

Автор, ответственный за переписку:

Чеберда Алексей Евгеньевич — к.м.н., MBA, зам. ген. директора ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; e-mail: alx@consultant.com; www.HealthEconomics.ru

Введение

Хронические облитерирующие заболевания артерий, включая хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) — это обширная группа социально-значимых заболеваний, отличающихся упорным хроническим течением, высокой вероятностью инвалидизирующих осложнений, а также возникновением потребности в дорогостоящем хирургическом лечении — ангиопластикой [18, 19]. Распространённость данных заболеваний в Российской Федерации (РФ) составляет 2-3% населения, при этом, хотя патогенез заболеваний сосудов достаточно многогранен, на долю облитерирующего атеросклероза приходится около 90% от всех случаев облитерирующих поражений артерий [15, 28].

Для данной патологии характерно бессимптомное протекание ранних стадий, постепенное нарастание числа и выраженности симптомов, таких как чувство зябкости стоп, снижение чувствительности, атрофические изменения кожи и мышц, перемежаю-

щаяся хромота, а впоследствии формирование трофических язв и развитие гангрены [28].

Существует четыре стадии поражения периферических артерий (классификация по Фонтену):

- стадия I — болезнь может протекать бессимптомно;
- стадия II — с перемежающейся хромотой, сопровождаемой болями в мышцах;
- стадия III — с болью в покое;
- стадия IV — с некрозом и гангреной.

Перемежающаяся хромота является одним из наиболее значимых симптомов [13, 21, 18], при этом она оказывает большое влияние на качество жизни пациента [8, 11]. Поскольку данный симптом возникает в результате нарушения кровоснабжения мышц конечностей, он патогенетически непосредственно связан с интенсивностью протекания и стадией патологического процесса, что делает данный симптом особенно важным в контексте контроля эффективности проводимой терапии. При оценке данного симптома наиболее часто используются следующие показатели:

- *дистанция безболевого ходьбы* (PFWD, Pain Free Walking Distance) — представляет собой расстояние, которое пациент может пройти до возникновения неприятных ощущений в ходе тредмил-теста) [18, 21];
- *максимальная дистанция ходьбы* (MWD, Maximum Walking Distance) — отражает расстояние, которое пациент может пройти вплоть до возникновения необходимости прекращения движения [2, 8, 21]. MWD является более чувствительным показателем.

Положение таких пациентов дополнительно осложняется ещё и тем, что наличие патологических изменений периферических артерий часто ассоциировано с другими поражениями сосудистого русла, неблагоприятным сердечно-сосудистым и неврологическим статусом [3, 8, 21], а, следовательно — повышенным риском смерти и увеличением вероятности неблагоприятного исхода хирургических вмешательств. Это обстоятельство, как и высокая стоимость ангиопластических вмешательств, обуславливает большую актуальность консервативной терапии поражений периферических сосудов, включая сосуды нижних конечностей.

В отношении частоты хирургических вмешательств при данной патологии, доступная информация крайне ограничена. Так, по данным *Marty-Ane et al.* (Франция), частота хирургических вмешательств у пациентов с ХОЗАНК достигает 22% [6], однако данный показатель был получен сравнительно давно и не отражает в полной мере современные возможности консервативной терапии.

Достоверных данных относительно частоты ангиопластических вмешательств у пациентов с данной группой патологий в РФ нет, однако ориентировочную оценку можно осуществить на основании плановых объёмов оказания высокотехнологичной медицинской помощи. На основании данных объёмов для города Москвы на 2015-2016 гг. [25] с учётом численности населения г. Москвы (данные за 2014 год [27, 33]) и распространённости поражения артерий [15, 28], ориентировочная доля пациентов, получающих ангиопластическое лечение не превышает 1,8%.

В рамках фармакотерапии данной патологии применяется широкий спектр препаратов, включающих сосудорасширяющие средства, ангиопротекторы, дезагреганты, различного рода реологические препараты. Тем не менее, наибольшую эффективность в плане клинического эффекта и влияния на качество жизни показали препараты, расширяющие периферические артерии (ПРПА), накоплен существенный опыт их применения [1, 2, 11, 12, 13, 15, 21].

Среди них в зарубежной практике получил большое распространение нафтидрофурила оксалат — пероральный блокатор серотониновых 5-HT₂ рецепторов сосудов и тромбоцитов. Препарат хо-

рошо зарекомендовал себя при лечении широкого спектра сосудистых нарушений, от артериосклеротического поражения периферических сосудов и диабетической ангиопатии до синдрома Рейно. Препарат обладает хорошей переносимостью, наиболее значимыми нежелательными явлениями являются тошнота, ощущение дискомфорта в области эпигастрия и сыпь [1]. Нафтидрофурил является препаратом выбора в соответствии с рекомендациями NICE (National Institute of Health and Care Excellence, Великобритания) [7].

В РФ в качестве средства, расширяющего периферические сосуды в контексте терапии поражений периферических артерий чаще всего применяется пентоксифиллин, производное метилксантина. Для данного препарата характерен более сложный профиль переносимости. Нежелательные явления (НЯ) включают тошноту, головные боли, рвоту, а также примерно в 1% случаев нарушения сердечного ритма и загрудинные боли [9], однако в целом имеющиеся рандомизированные контролируемые клинические исследования (РККИ) позволяют говорить о достаточно высокой эффективности и удовлетворительной переносимости данного препарата [2, 9].

В свете высокой важности консервативной терапии ХОЗАНК, значимости периферических вазодилататоров для её проведения, и близости клинического профиля имеющихся препаратов, вопрос о выборе экономически рационального средства, расширяющего периферические сосуды, в контексте здравоохранения РФ представляется высоко актуальным.

Цель исследования

Целью фармакоэкономического исследования препарата нафтидрофурил является оценка эффективности затрат, полезности затрат и «влияния на бюджет» здравоохранения при его применении в качестве препарата, расширяющего периферические сосуды в рамках схемы терапии поражений периферических сосудов (включая атеросклероз артерий нижних конечностей) в сравнении с другим значимым периферическим вазодилататором — пентоксифиллином, в условиях обязательного медицинского страхования в РФ.

Задачи исследования

- На основании анализа результатов клинических исследований определить критерии и показатели клинической эффективности.
- Оценить совокупную стоимость препаратов сравнения и «фоновой терапии».
- Определить связанные с применением сравниваемых медицинских технологий прямые медицинские затраты и провести их оценку.

- Оценить эффективность и полезность затрат при использовании различных периферических вазодилататоров в контексте характерной для российской практики схемы лечения заболеваний периферических сосудов.
- Оценить фармакоэкономическую целесообразность применения данных препаратов.
- Выявить влияние на бюджет лечебного учреждения в результате возможного переключения пациентов с одного вида терапии на другой.

Методология исследования

Фармакоэкономический анализ был проведён согласно отраслевому стандарту «Клинико-экономические исследования» [23].

Был проведён поиск научных публикаций за период с 1990 по 2014 гг., посвящённых РККИ и мета-анализам (с уровнем доказательности результатов — I-II и уровнем убедительности доказательств — A-B) применению периферических вазодилататоров. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевыми словам были: «clinical trials», «meta-analysis», «economics», «pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «atherosclerosis», «peripheral arterial disease», «PAD», «naftidrofuryl», «pentoxifylline», «pharmacoeconomics», «chronic obliterating diseases», «lower limb arteries», «cost-effectiveness analysis», «cost-utility analysis», «budget impact analysis».

Целевой популяцией являются вновь диагностированные пациенты старше 66 лет с поражениями периферических сосудов, включая атеросклероз артерий нижних конечностей, предъявляющие жалобы на перемежающуюся хромоту (стадия II по Фонтену).

Перспектива анализа. Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции организации здравоохранения РФ в рамках системы обязательного медицинского страхования.

При оценке эффективности затрат рассматриваются прямые медицинские затраты, которые несёт российская система здравоохранения.

В ходе анализа частота ангиопластических вмешательств оценивалась на основании плановых объёмов оказания высокотехнологичной медицинской помощи жителям города Москвы, так как отсутствует информация о непосредственной частоте ангиопластических вмешательств для целевой популяции по всей РФ.

Целевая аудитория. Хирурги, ангиологи, врачи общей практики, клинические фармакологи, главные специалисты, лица, принимающие решения в здравоохранении на федеральном и региональном уровне.

Временной горизонт. В качестве временного горизонта моделирования было решено использовать горизонт в 240 недель (4,6 лет), так как он достаточен для отражения особенностей долгосрочного, хронически протекающего заболевания, а также превышает

период действия одного бюджета здравоохранения.

Препараты сравнения. В рамках данного фармакоэкономического анализа препаратом сравнения был выбран пентоксифиллин, поскольку он является распространённым в российской клинической практике (что нашло отражение в соответствующем Стандарте [30]).

Источники данных об эффективности. В настоящем анализе в качестве источника данных о клинической эффективности использованы результаты РККИ, в которых изучалась эффективность, безопасность и переносимость сравниваемых препаратов, сетевые мета-анализы, посвящённые безопасности и переносимости различных периферических вазодилататоров, а также зарубежный опыт моделирования фармакоэкономических показателей данных препаратов.

Параметры использования ресурсов здравоохранения:

- медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния;
- медицинские услуги для лечения заболевания, меры контроля за лечением и подбора терапии.

Критерии клинической эффективности. В качестве критерия эффективности было использовано улучшение показателя «максимального расстояния ходьбы» (MWD — Maximum Walking Distance) в среднелогарифмическом выражении, так как он наиболее чувствителен в отношении изменения динамики течения заболеваний периферических сосудов, и может быть отнесён к конечным точкам клинической эффективности ввиду непосредственного отражения изменений показателей здоровья пациента [34].

Обзор модели. Для проведения расчётов была создана Марковская модель (рис. 1), представляющая собой электронные таблицы MS Excel (2010 г.) с расчётами включённых в модель параметров. Модель была разработана с учётом зарубежного опыта Марковского моделирования заболеваний периферических сосудов [12], которая адаптирована для наиболее полного отражения особенностей российской клинической практики и эпидемиологической ситуации [30].

Каждая из моделируемых когорт состояла из 1000 пациентов, получавших терапию периферическими вазодилататорами.

В рамках данной модели временной горизонт был разбит на циклы продолжительностью в одну неделю, что является оптимальным с точки зрения отражения реалий клинической практики, регистрации значимых событий (таких как, отмена в связи с развитием НЯ, отсутствием эффекта или по другим причинам) и достаточно практично с точки зрения моделирования.

Модель включает три взаимоисключающих состояния:

1. пациент получает лечение препаратами, расширяющими периферические сосуды;

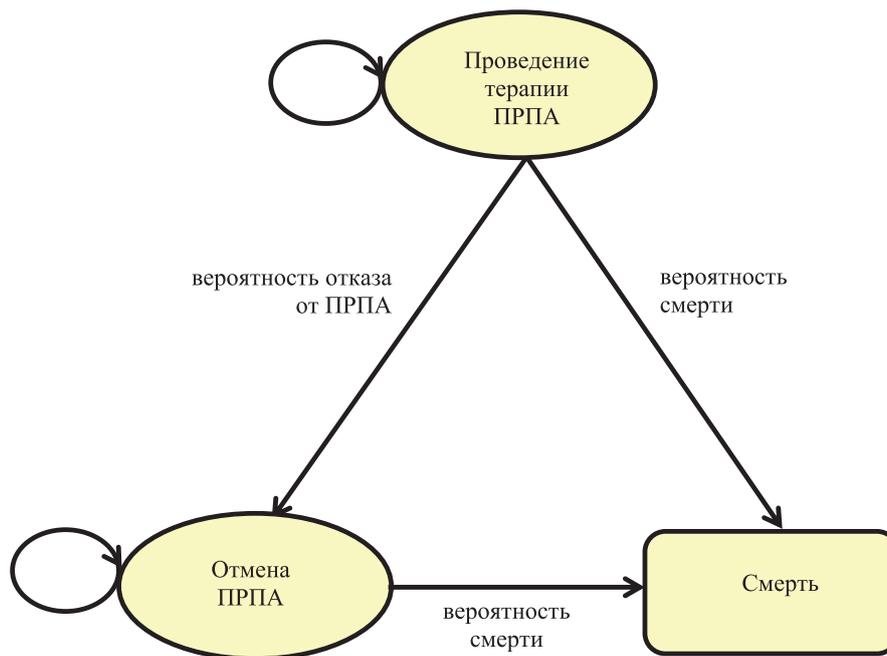


Рис. 1. Обзор Марковской модели

Примечание: ПРПА — препараты, расширяющие периферические артерии.

2. пациент отменил сосудорасширяющие препараты, по любым причинам;
3. смерть от любых причин.

Модель учитывает повышенный относительный риск смертельного исхода среди пациентов с патологией периферических артерий [3] и характерную для российского населения вероятность смерти в данной возрастной когорте [27, 33].

Ключевые допущения модели

- При моделировании предполагалось, что цель назначения препаратов — это устранение симптомов и улучшение качества жизни, т.к. нет доказательств того, что данные препараты оказывают существенное влияние на прогрессирование или ремиссию патологического процесса. В случае отмены, в связи с развитием НЯ, либо отсутствием эффективности, предполагалось что показатели, определяющие качество жизни, возвращаются к значениям до начала фармакотерапии, при этом пациенты, отменившие препарат, продолжают получать базовое лечение в соответствии со Стандартом лечения заболеваний периферических сосудов в РФ [30], за исключением отменённого периферического вазодилататора.
- Поскольку ангиопластическое вмешательство является частью Стандарта лечения заболеваний периферических сосудов в РФ [30], данная модель учитывает возможность появления потребности в такого рода вмешательстве.
- В рамках данной модели пациенты, получающие исследуемые препараты, не получают анги-

опластическое лечение, однако, в случае перехода пациента в состояние отмены препаратов, появляется возможность возникновения потребности в хирургическом лечении. В качестве вероятности осуществления ангиопластического вмешательства использовалось значение, рассчитанное по описанной выше методике.

- Пациенты, отменившие препарат, не возобновляют лечение им.
- Пациенты, получившие ангиопластику, ввиду ухудшения без лечения, получают её один раз в жизни.
- Хирургическая смертность и иные риски, связанные с ангиопластикой, а также реоперации, не учитывались; модель предполагает, что все ангиопластические вмешательства всегда успешны, что является упрощением, однако увеличивающим робастность (нечувствительность к малым отклонениям от предположений) результатов в отношении исследуемых препаратов.
- Также модель предполагает, что после выполнения ангиопластики прогрессирование заболевания прекращается.
- Для упрощения расчётов, предполагается, что лечение в полном объёме Стандарта пациенты получают только в течении первого месяца (4-х циклов). По истечении этого срока модель учитывает только поддерживающую терапию, состоящую из исследуемых препаратов, корректировка связанных со временем показателей модели с помощью полуциклов при этом сохраняется [10].

Стоимость препаратов сравнения и «фоновой» терапии. При определении стоимости лечения препаратами сравнения и «фоновой» терапии, использовались следующие источники информации:

- при определении стоимости препаратов сравнения использовалась информация аналитической компании IMS Россия [14], однако в качестве источника данных о стоимости препарата нафтидрофурил использовалась ориентировочная розничная цена упаковки (50 мг №30), предоставленная производителем ООО «ЕСКО ФАРМА»;
- при оценке стоимости ряда вспомогательных препаратов, применяемых в рамках лечения по существующему Стандарту, было обнаружено, что данные о цене некоторых из них отсутствуют в Государственном реестре предельных отпускных цен [16]. В таком случае в качестве цены на препарат использовалась стоимость наиболее дешёвого (в пересчёте на 1 мг) генерического препарата, доступного по данным информационной службы www.aptekamos.ru [17];
- при оценке фармакотерапевтической составляющей «фоновой» терапии в качестве источника данных об используемых препаратах, частоте и дозе их назначения использовался Стандарт лечения заболеваний периферических сосудов в РФ [30].

Анализ прямых медицинских затрат (Direct medical Costs / DC). Анализ затрат непосредственно на лечение основного заболевания проводился в соответствии со Стандартом лечения заболеваний периферических сосудов в РФ [30].

При оценке стоимости вмешательств, указанных в данном Стандарте основным источником информации о ценах на физиотерапевтические процедуры, диагностические процедуры, лабораторные анализы и иные вмешательства были взяты тарифы на медицинские услуги, установленные в рамках Тарифного соглашения на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2015 год (МГФОМС) [31].

В ряде случаев стоимость установленного в Стандарте вмешательства не отражена в соответствующих тарифах МГФОМС, что особенно характерно для физиотерапевтических процедур. В таком случае авторами были предприняты усилия по установлению фактической стоимости таких услуг, а именно поиск открытых источников, включающих прайс-листы реабилитационных центров и государственных бюджетных учреждений здравоохранения, оказывающих платные медицинские услуги [22, 24, 26, 29].

Анализ эффективности затрат (Cost-Effectiveness Analysis / CEA). Для каждого из исследуемых периферических вазодилататоров был проведён расчёт

показателя эффективности затрат (cost-effectiveness ratio — CER). Показатель CER выражает затраты, понесённые системой здравоохранения для достижения определённых показателей эффективности. В рамках данного анализа эффективность (действие) была выражена в улучшении показателя «максимального расстояния ходьбы (MWD)». Учитывались только прямые медицинские затраты.

Доминирующим считался препарат, обладающий наименьшим показателем CER. Расчёт показателя CER осуществлялся по следующей формуле [32]:

$$CER = DC \div Ef$$

где CER — показатель эффективности затрат;

DC — прямые медицинские затраты;

Ef — эффективность (действие, efficacy), выраженная в достижении улучшения показателя максимального расстояния ходьбы (MWD) в среднегарифмическом выражении.

В случаях, когда применение более эффективного препарата сопряжено с увеличением затрат, целесообразен расчёт показателя ICER (Incremental cost-effectiveness ratio) — инкрементального [добавленного] соотношения затраты/эффективность) отражающего стоимость каждой дополнительной единицы эффективности, связанной с применением более эффективного метода [32].

Временной горизонт анализа CEA равен горизонту моделирования — 240 недель.

Анализ полезности затрат (Cost-Utility Analysis / CUA). Показатель полезности затрат (Cost-Utility Ratio / CUR) оценивался с помощью расчёта добавленных лет качественной жизни через индекс QALY (Quality Adjusted Life Years / добавленные года качественной жизни с поправкой на её качество).

Так как прямая оценка влияния терапии на изменение индекса QALY доступна только для препарата цилостазол (относится к той же группе вазодилататоров, что пентоксифиллин и нафтидрофурил), который в данный момент не применяется в РФ [8]. Однако, ввиду наличия корреляций между показателем изменения MWD и QALY, существует методология для установления влияния различных периферических вазодилататоров на качество жизни (при условии, что для них имеются данные в отношении влияния на MWD), которая позволила Squires et. al. получить значения индекса QALY для наиболее распространённых препаратов данной группы [12].

Для каждого из состояний Марковской модели был рассчитан индекс QALY, после чего был проведён учёт времени, проведённого пациентами в каждом из этих состояний, с последующим дисконтированием.

В рамках данного анализа учитывались только прямые медицинские затраты.

Показатель CUR представляет собой сумму затрат, необходимых для достижения улучшения клинических исходов, выраженного в QALY. Данный показатель рассчитывался по следующей формуле [32]:

$$CUR = DC \div Ut$$

где DC — прямые медицинские затраты;
Ut — полезность медицинского вмешательства, выраженная в QALY.

Временной горизонт анализа CEA равен горизонту моделирования — 240 недель.

Анализ чувствительности. Устойчивость полученных результатов проверялась путём изменения показателя стоимости исследуемого препарата в модели на +25%, что отражает пессимистичный сценарий динамики цен на рынке (с позиции организации здравоохранения РФ) и позволяет достаточно хорошо оценить робастность полученного результата.

Анализ фармакоэкономической целесообразности. Для преодоления формальных ограничений, свойственных CEA-анализу, в модель был также включён расчёт порогового значения «готовности общества платить» (wtP — willingness-to-pay ratio) [критерий фармакоэкономической целесообразности — cost-effectiveness threshold] за положительное изменение клинических исходов (в данном случае — изменения в параметрах MWD), рассчитанный как размер трёхкратного внутреннего валового продукта на душу населения [32]. В РФ в 2014 г. wtP составлял: $71\,406\,399 \text{ млн. руб.} \div 143\,666\,931 \text{ человек} = 497\,027 \text{ руб./чел./год} \times 3 = 1\,491\,082 \text{ руб./год}$.

Применительно к данному фармакоэкономическому анализу wtP отражает ту сумму, которую российское общество готово потратить на достижение терапевтического эффекта от применения препаратов, т.е. является экономически приемлемым в рамках системы лекарственного возмещения в РФ.

Анализ «влияния на бюджет» (Budget Impact Analysis / BIA). При оценке BIA расчёт проводился с учётом данных о распространённости поражений периферических артерий в российской популяции [15, 28].

Данные о затратах на лечение одного пациента были экстраполированы на популяцию в 100 тыс. человек с учётом распространённости поражений периферических артерий для каждого из сравниваемых препаратов, после чего был осуществлён расчёт, направленный на установление препарата, связанного с наименьшими затратами бюджетных средств и оценке размера полученной экономии.

Временной горизонт анализа BIA составил один год.

Дисконтирование. Дисконтирование стоимости медицинских услуг, лекарственных препаратов и QALY проводилось в соответствии с методологией, принятой Всемирной организацией здравоохранения [4] по ставке в 3,5% в год.

Прочее. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах на середину 2015 года, производились с помощью математического моделирования в программном обеспечении MS Excel, 2010, доступны и «прозрачны» для анализа. Окончательные показатели выражены в рублях, показателях CER, CUR и экономии затрат бюджета.

Результаты исследования

Анализ стоимости препаратов

В качестве цены на пентоксифиллин использовалась средняя стоимость на наиболее распространённое торговое наименование — препарат Трентал® (Sanofi-Aventis), который в 2014 г. занимал 42,3% розничных продаж в РФ пентоксифиллина в упаковках [14]. Наиболее удобная частота приёма Трентала® у формы в виде таблеток, покрытых плёночной оболочкой пролонгированного действия 400 мг №20, которые занимали в 2014 г. на фармрынке РФ 18% розничных продаж пентоксифиллина в упаковках и 12% в стоимостном выражении [14].

В качестве источника данных о стоимости препарата нафтидрофурил (Дузофарм®, ООО «ЕСКО ФАРМА») использовалась ориентировочная розничная цена упаковки (таблетки 50 мг №30), предоставленная производителем.

В качестве источника информации о типичных дозировках препаратов сравнения были использованы рекомендации NICE и материалы зарубежных публикаций [5, 7, 11, 12], так как эти данные отражают наиболее современные подходы к назначению периферических вазодилататоров и соответствуют показателям эффективности и полезности, использованным при построении модели.

Стоимость годового курса терапии сравниваемых препаратов показана в табл. 1.

Анализ эффективности

Оба препарата сравнения обладают существенной клинической эффективностью и благоприятным профилем переносимости, что подтверждено результатами многочисленных РКИ, при этом число исследований, обнаруживших статистически значимые эффекты нафтидрофурила, несколько выше. Краткий перечень публикаций, посвящённых клиническому применению нафтидрофурила, представлен в табл. 2, аналогичный перечень для пентоксифиллина представлен в табл. 3.

При этом, клиническая эффективность и безопасность данных препаратов подтверждается мета-анализами [5], включая развёрнутый сетевой анализ ПРПА, в рамках фармакоэкономического исследования *Squires et al.* [20] (на основании которого нафтидрофурил был рекомендован NICE [14]).

Таблица 1

Стоимость годового курса терапии препаратов сравнения

МНН	ТН	Форма выпуска	Цена уп., руб.	Стоимость за 1 мг, руб.	ССД мг/сут.	Стоимость в сут., руб.	Стоимость в год, руб.
пентоксифиллин	Трентал®	табл., п/о пролонгированного действия 400 мг №20	474,65	0,079	1 200	94,80	34 602,00
нафтидрофурил	Дузофарм®	таблетки 50 мг №30	360,00	0,244	600	144,00	52 560,00
Превышает стоимость препарата сравнения, руб. (%)							17 958,00 (51,8%)

Примечания: МНН — международное непатентованное наименование; ТН — торговое наименование; ССД — средняя суточная доза.

Таблица 2

Результаты исследований применения нафтидрофурила

Исследование	Выборка	Дизайн исследования	Длительность наблюдения	Результаты
<i>Keifer et al., 2001 [10]</i>	n = 196	Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование.	24 недели	Данное исследование показало существенные улучшения в группе нафтидрофурила по сравнению с плацебо в отношении дистанции безболевого ходьбы в геометрическом выражении (92% улучшения в группе препарата, 17% в группе плацебо, $p < 0.001$) а также в отношении максимальной дистанции ходьбы (83% в группе препарата, 14% в группе плацебо, $p < 0.001$). В ходе исследования не было выявлено статистически значимой разницы между НЯ, все имевшие место НЯ были легкой степени тяжести.
<i>Trubestein et al., 1984 [21]</i>	n = 104	Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование.	12 недель	Хотя в данном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном многоцентровом клиническом исследовании обе группы продемонстрировали клинически значимые улучшения показателей дистанции безболевого ходьбы и максимальной дистанции ходьбы, улучшение дистанции безболевого ходьбы было существенно больше в группе нафтидрофурила ($p < 0.02$).
<i>Adhoute et al., 1990 [1]</i>	n = 84	Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование.	24 недели	В данном исследовании были продемонстрировано существенное ($p < 0.001$) превосходство нафтидрофурила над плацебо в отношении максимальной дистанции ходьбы, а также в отношении лодыжечно-плечевого индекса давления ($p < 0.02$)
<i>Spengel et al., 2002 [19]</i>	n = 754	Мета-анализ трех двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследований.	24 недели	Данное исследование обобщает результаты Европейской Программы Оценки Влияния Нафтидрофурила на качество жизни (Naftidrofuryl in Quality of Life (NIQOL) European study program). В данном исследовании продемонстрировано статистически значимое превосходство нафтидрофурила над плацебо ($p < 0.001$) в отношении как клинических показателей, так и показателей качества жизни оцененных с помощью опросника CLAU-S.

Таблица 3

Результаты исследований применения пентоксифиллина

Исследование	Выборка	Дизайн исследования	Длительность наблюдения	Результаты
<i>Lindgarde et al., 1989 [12]</i>	n = 150	Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование.	24 недели	Данное исследование показало умеренные улучшения в отношении максимальной и безболевого дистанции ходьбы, однако статистическая значимость результата в отношении максимальной дистанции ходьбы для пентоксифиллина оказалась неудовлетворительной (p=0.094). Авторами было высказано предположение, что это связано с сравнительно благоприятным клиническим профилем больных в исследовании, и что эффект будет более значим у пациентов с более тяжелым течением заболевания.
<i>Porter et al., 1982 [16]</i>	n = 127	Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование.	24 недели	В этом исследовании было продемонстрировано превосходство пентоксифиллина над плацебо как в отношении максимальной дистанции ходьбы (p=0.036) так и в отношении дистанции безболевого ходьбы (p=0.016)
<i>Creager et al., 2008 [3]</i>	n=430	Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование.	26 недель	В данном исследовании было осуществлено сравнение плацебо, иллопроста и пентоксифиллина. Пентоксифиллин превосходил как плацебо, так и все учувствовавшие дозировки иллопроста в отношении максимальной дистанции ходьбы (p = 0.039).
<i>Dawson et al., 2000 [4]</i>	n=698	Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование.	24 недели	В исследовании, осуществившем плацебо-контролируемое прямое сравнение цилостазола и пентоксифиллина было продемонстрировано статистически значимое превосходство над плацебо цилостазола, но не пентоксифиллина (p = 0.82 для пентоксифиллина).

Таблица 4

Результаты оценки качества РКИ нафтидрофурила при помощи опросника *Jadad A.R.*

№	Исследование	Рандомизация	Метод рандомизации	Двойное ослепление	Метод ослепления	Прекращение терапии	Суммарный балл
1	<i>Keifer et al., 2001 [10]</i>	1	1	1	1	1	5
2	<i>Trubestein et al. 1984 [21]</i>	1	0	1	0	1	3
3	<i>Adhoute et al., 1990 [1]</i>	1	0	1	1	1	4
4	<i>Spengel et al., 2002 [19]</i>	1	1	1	1	1	5
СРЕДНИЙ СУММАРНЫЙ БАЛ:							4,25

Таблица 5

Результаты оценки качества РКИ пентоксифиллина при помощи опросника *Jadad A.R.*

№	Исследование	Рандомизация	Метод рандомизации	Двойное ослепление	Метод ослепления	Прекращение терапии	Суммарный балл
1	<i>Lindgarde et al, 1989 [12]</i>	1	0	1	0	0	2
2	<i>Porter et al., 1982 [16]</i>	1	0	1	0	1	3
3	<i>Creager et. al, 2008 [3]</i>	1	1	1	0	1	4
4	<i>Dawson et al, 2000 [4]</i>	1	1	1	1	1	5
СРЕДНИЙ СУММАРНЫЙ БАЛ:							3,5

Стоит также отметить, что для нафтидрофурила характерно более высокое качество доказательной базы. Оценка качества клинических исследований по опроснику *Jadad A.R.* [8] приведена в табл. 4 для нафтидрофурила, табл. 5 для пентоксифиллина.

Анализ прямых медицинских затрат

Как было указано выше, расчёт прямых медицинских затрат осуществлялся на основе существующих Стандартов, экспертного мнения, доступной открытой информации о стоимости процедур [22, 24, 26, 29].

Результаты анализа прямых затрат (без учёта стоимости общей фармакотерапии, одинаковой для всех пациентов, проходящих лечение по Стандарту в связи с поражением периферических артерий) на подбор терапии, медицинские процедуры, включая физиотерапевтическое пособие, приведены в табл. 6.

Затраты на общую фармакотерапию, проводимую в рамках Стандарта для всех пациентов в обеих

исследуемых группах и не связанные с назначением периферических вазодилататоров, либо непосредственным ангиопластическим пособием, приведены в табл. 7.

Поскольку российский Стандарт лечения уделяет большое внимание ангиопластическим вмешательствам в отношении патологий периферических артерий, была осуществлена оценка затрат на данное лечение, с учётом стоимости препаратов, используемых в ходе предоставления данного пособия (в том объёме, который задан в рамках Стандарта [30]). Расходы на ангиопластические операции представлены в табл. 8.

Расходы на фармакологическое пособие в рамках ангиопластического лечения в соответствии со Стандартом представлены в табл. 9.

В табл. 10 приведены затраты на иные материалы, задействованные в рамках ангиопластических вмешательств в соответствии со Стандартом.

Таблица 6

Прямые медицинские затраты на подбор терапии, медицинские процедуры включая физиотерапевтическое пособие для пациентов с поражениями периферических артерий

Лечение общее	Частота предоставления	Среднее количество	Стоимость ед., руб.	Стоимость общая, руб.
Сбор анамнеза и жалоб при сосудистой патологии	1,0	27	192,6	5 199,1
Визуальное исследование при сосудистой патологии	1,0	27	192,6	5 199,1
Пальпация при сосудистой патологии	1,0	27	77,7	2 099,0
Аускультация при сосудистой патологии	1,0	24	77,7	1 865,8
Измерение частоты дыхания	1,0	24	77,7	1 865,8
Измерение частоты сердцебиения	1,0	24	7,7	184,8
Исследование пульса	1,0	24	7,7	184,8
Измерение артериального давления на периферических артериях	1,0	24	77,7	1 865,8
Назначение лекарственной терапии при заболеваниях крупных кровеносных сосудов	1,0	24	100,0	2 400,0
Назначение диетической терапии при заболеваниях крупных кровеносных сосудов	1,0	24	100,0	2 400,0
Назначение лечебно-оздоровительного режима при заболеваниях крупных кровеносных сосудов	1,0	24	81,7	1 960,1
Измерение роста	1,0	1	7,7	7,7
Измерение массы тела	1,0	1	7,7	7,7
Термометрия общая	1,0	48	7,7	369,6
Исследование осадка мочи	1,0	7	51,2	358,1
Определение белка в моче	1,0	7	31,4	219,7
Определение концентрации водородных ионов (рН мочи)	1,0	7	17,4	121,6
Определение удельного веса (относительной плотности) мочи	1,0	7	31,4	219,7
Микроскопическое исследование осадка мочи	1,0	7	51,2	358,1
Катетеризация кубитальной и других периферических вен	1,0	4	71,1	284,4
Катетеризация подключичной и других центральных вен	1,0	2	71,1	142,2
Внутривенное введение лекарственных средств	1,0	24	96,2	2 308,8

Таблица 6 (продолжение)

Лечение общее	Частота предоставления	Среднее количество	Стоимость ед., руб.	Стоимость общая, руб.
Подкожное введение лекарственных средств и растворов	1,0	24	36,6	877,9
Внутримышечное введение лекарственных средств	1,0	36	36,6	1 316,9
Пособие при парентеральном введении лекарственных средств	1,0	20	36,6	731,6
Эластическая компрессия нижних конечностей	1,0	20	254,5	5 090,8
Рентгенография лёгких	1,0	2	91,7	183,3
Взятие крови из периферической вены	1,0	3	50,6	151,7
Взятие крови из пальца	1,0	3	24,0	72,1
Исследование уровня лейкоцитов в крови	1,0	3	48,6	145,7
Соотношение лейкоцитов в крови (подсчёт формулы крови)	1,0	3	26,4	79,3
Исследование оседания эритроцитов	1,0	3	17,1	51,2
Исследование уровня эритроцитов в крови	1,0	3	65,8	197,5
Исследование уровня тромбоцитов в крови	1,0	3	121,9	365,7
Исследование уровня ретикулоцитов в крови	0,5	3	166,4	249,5
Исследование уровня аспартат-трансаминазы в крови	1,0	3	260,0	780,0
Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	1,0	3	260,0	780,0
Исследование уровня креатинкиназы в крови	1,0	3	370,0	1 110,0
Исследование уровня фибриногена в крови	1,0	3	36,8	110,5
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	1,0	3	37,3	111,9
Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или плазме	1,0	3	127,7	383,0
Исследование уровня триглицеридов в крови	1,0	3	270,0	810,0
Исследование уровня холестерина в крови	1,0	3	270,0	810,0
Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	1,0	3	193,3	579,9
Исследование уровня лактатдегидрогеназы в крови	1,0	3	370,0	1 110,0
Исследование уровня натрия в крови	1,0	3	185,0	555,0
Исследование уровня калия в крови	1,0	3	185,0	555,0
Пережегающая пневмокомпрессия	0,1	10	700,0	700,0
Электрофорез при заболеваниях крупных кровеносных сосудов	0,2	10	38,1	76,2
Чрезкожная электромиостимуляция при заболеваниях периферической нервной системы	0,2	10	800,0	1 600,0
Электрофорез лекарственных средств при нарушении микроциркуляции	0,2	10	38,1	76,2
Оксигеновоздействие	0,2	10	540,0	1 080,0
Приём (осмотр, консультация) врача-анестезиолога	1,0	1	85,8	85,8
Эзофагогастрооденоскопия	0,7	1	497,6	348,3
Миостимуляция периферических мышц	0,5	10	800,0	4 000,0
Лечебная физкультура при заболеваниях крупных кровеносных сосудов	1,0	10	51,9	519,0
Лечебная физкультура при заболеваниях периферических кровеносных сосудов	1,0	10	51,9	519,0
ИТОГО:				55 834,8

Прямые медицинские затраты на подбор терапии, медицинские процедуры включая физиотерапевтическое пособие для пациентов с поражениями периферических артерий

Фармакотерапия общая	Частота предоставления	ССД	СКД	Стоимость ст. ед., руб.	Стоимость дня лечения, руб.
Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства					
Метамизол натрия	0,33	1000	3000	0,001	0,10
Кетопрофен	0,33	30	150	0,068	0,34
Диклофенак	0,33	75	225	0,033	0,24
Ацетилсалициловая к-та	1	150	3000	0,004	0,45
Средства для лечения алкоголизма и наркомании					
Налоксон	1	40	40	350	466,67
Антипсихотические средства					
Дроперидол	0,5	5	25	0,872	0,73
Галоперидол	0,5	5	10	0,079	0,03
Анксиолитики					
Диазепам	0,5	10	20	0,580	0,39
Мидазолам	0,5	15	30	2,000	2,00
Гиполипидемические препараты					
Симвастатин	0,5	20	400	0,134	1,79
Ловастатин	0,5	40	800	0,308	8,22
Аторвастатин	0,2	10	200	0,196	1,31
Антиангинальные средства					
Нитроглицерин	0,9	5	100	0,650	2,17
Изосорбида мононитрат	0,05	50	1000	0,109	3,64
Изосорбида динитрат	0,05	100	2000	0,059	3,91
Гипотензивные средства					
Нифедипин	0,3	40	800	0,130	3,47
Амлодипин	0,4	5	100	0,262	0,87
Верапамил	0,3	80	1600	0,008	0,40
Пропранолол	0,05	120	2400	0,130	10,40
Небиволол	0,05	5	100	0,130	0,43
Фозиноприл	0,1	10	200	0,130	0,87
Противоаритмические средства					
Атенолол	0,2	100	2000	0,019	1,27
Метопролол	0,4	150	3000	0,010	1,00
Бисопролол	0,4	8	150	0,652	3,26
Карведилол	0,1	25	500	0,104	1,73
Соталол	0,5	320	6400	0,034	7,33
Амиодарон	0,5	400	8000	0,009	2,44
Средства для лечения сердечной недостаточности					
Каптоприл	0,2	100	2000	0,022	1,47
Периндоприл	0,2	4	80	1,074	2,86
Лизиноприл	0,1	10	200	0,022	0,15
Рамиприл	0,05	5	100	0,022	0,07
Эналаприл	0,2	20	400	0,025	0,33
Эналаприл + Гидрохлоротиазид	0,2	50	400	1,000	13,33

Таблица 9

Фармакологическое пособие в рамках хирургического лечения

Препарат	Частота предоставления	ССД	СКД	Стоимость ст. ед., руб.	Стоимость итог, руб.
Средства для наркоза (хирургия)					
Динитроген оксид	0,9	25	25	2,00	50,00
Галотан	0,9	50	50	9,40	470,00
Кетамин	1	400	400	0,35	140,00
Тиопентал натрия	0,5	500	500	1,83	914,50
Гексобарбитал	0,5	500	500	1,83	914,50
Пропофол	0,8	800	800	0,47	376,00
Электролиты, средства коррекции кислотного равновесия					
Растворы электролитные моно- и поликомпонентные	1	500	4000	1,30	5 200,00
Натрия хлорид	1	500	4000	0,05	192,00
Спазмолитические средства					
Атропин	1	1	1	0,13	0,13
Растворы и плазмозаменители					
Декстроза	1	400	3000	1,10	3 300,00
Миорелаксанты					
Атракурия бেসилат	0,3	100	100	1,00	100,00
Суксаметония бромид, хлорид и йодид	0,9	200	200	1,00	200,00
Пипекурония бромид	0,7	8	8	2,10	16,80
Наркотические анальгетики					
Тримеперидин	0,45	40	160	0,19	29,60
Морфин	0,05	20	20	0,19	3,70
Трамадол	0,5	50	200	0,19	37,00
Фентанил	1	0,5	0,5	0,19	0,09
ИТОГО:					11 944,32

Примечания: ССД — средняя суточная доза; СКД — средняя курсовая доза.

Таблица 10

Иные затраты в рамках ангиопластического вмешательства

Наименование	ЧП	СКД	Стоимость, руб.	Стоимость итоговая, руб.
Плазма свежезамороженная из дозы крови	0,5	2	1 700,00	3 400,00
Эритроцитарная масса	0,5	2	2 500,00	5 000,00
Сосудистый протез синтетический	0,1	1	228 230,00	228 230,00
ИТОГО:				236 630,00

Примечания: ЧП — частота предоставления; СКД — средняя курсовая доза.

Таблица 11

Результаты анализа прямых медицинских затрат

Прямые медицинские затраты	нафтидрофурил	пентоксифиллин
Затраты на популяцию за период в 240 недель, руб.	642 340 619	925 312 464
Затраты на 1 больного за период в 240 недель, руб.	642 340	925 312
Затраты на 1 больного в день, руб.	382,34	549,20

Прямые медицинские затраты

На основании полученной Марковской модели был произведён расчёт прямых медицинских затрат (табл. 11) для каждой моделируемой группы с учётом доли пациентов, оказавшихся в каждом из состояний на момент остановки модели (240 недель). Полученные таким образом общие прямые медицинские затраты для каждой моделируемой группы были использованы для расчёта показателей CER, CUR (табл. 12 и 13) и анализа «влияния на бюджет» (табл. 15).

Анализ эффективности затрат

На основании полученной Марковской модели был произведён расчёт конечных точек MWD для каждой

из моделируемых групп с учётом доли пациентов, оказавшихся в каждом из состояний на момент остановки модели. Полученные таким образом показатели эффективности для каждой моделируемой группы использовались для расчёта показателей CER (табл. 12).

Как видно из полученных результатов (табл. 12), нафтидрофурил обладает наименьшим показателем CER и, следовательно, доминирует над пентоксифиллином, при этом затраты на терапевтическую стратегию, включающую нафтидрофурил меньше, чем на стратегию, включающую пентоксифиллин.

Поскольку терапия нафтидрофурилом оказалась сопряжена с большей эффективностью и снижением затрат, расчёт показателя ICER не потребовался.

Таблица 12

Результаты анализа эффективности затрат

Показатели	нафтидрофурил	пентоксифиллин
Затраты на популяцию за период в 240 недель, руб.	642 340 619	925 312 464
Эффективность за период в 240 недель на популяцию (суммарное средне-логарифмическое изменение MWD на момент остановки модели)	311,60	194,23
CER на популяцию, руб.	2 061 420	4 764 106
CER на 1 больного, руб.	2 061,42	4 764,1
	доминирует	

Таблица 13

Результаты анализа полезности затрат

Показатели	нафтидрофурил	пентоксифиллин
Затраты на популяцию за период в 240 недель, руб.	642 340 619	925 312 464
Средний индекс QALY за период в 240 недель	4,430	4,327
CUR на популяцию, руб.	144 992 434	213 854 968
CUR на 1 пациента, руб.	144 992	213 854
	доминирует	

Таблица 14

Фармакоэкономическая целесообразность лечения

Показатели	нафтидрофурил	пентоксифиллин
wtP, руб./год	1 491 082	
CER на 1 пациента в год, руб.	2 061,42	4 764,1
Коэффициент wtP/CER	723	312
	доминирует	

Примечания: wtP — значение порога «готовности общества платить»; CER — показатель эффективности затрат.

Таблица 15

Анализ «влияния на бюджет»

Прямые медицинские затраты	нафтидрофурил	пентоксифиллин
на 1 больного в день, руб.	381,3	549,20
экстраполируя на 3000 больных ХОЗАНК за период в 1 год, руб.	417 523 500	601 500 000
Экономия бюджета при применении нафтидрофурила		
на 1 больного в год, руб.	61 310	
Итого, экстраполируя на 3 000 больных ХОЗАНК за период в 1 год, руб.	183 930 000	

Анализ полезности затрат

На основании данных моделирования по методологии, описанной выше, был получен индекс дисконтированного кумулятивного QALY для каждой из моделируемых групп, который использовался для осуществления анализа полезности затрат (табл. 13).

Как видно из табл. 13, препараты демонстрируют схожую полезность, однако нафтидрофурил всё же доминирует как в плане чистой полезности с точки зрения индекса QALY, так и с точки зрения показателя CUR.

Оценка фармакоэкономической целесообразности

Из табл. 14 видно, что оба сравниваемых препарата являются экономически приемлемыми в рамках системы лекарственного возмещения в РФ — нафтидрофурил в 715 раз меньше порога «готовности общества платить», пентоксифиллин в 312 раз. Тем не менее, расчёт коэффициента wtP/CER указывает на доминантное положение нафтидрофурила.

Анализ «влияния на бюджет»

На основании полученных в ходе моделирования данных о прямых медицинских затратах (табл. 11) при применении исследуемых терапевтических стратегий был произведён расчёт бюджетного бремени на одного пациента в день, который затем был экстраполирован на популяцию численностью 100 тыс. человек с учётом вероятной распространённости поражений периферических артерий в РФ $\cong 3\%$ населения [15, 28], что составляет 3 000 больных в рамках параметров данного анализа «влияния на бюджет» (табл. 15).

Результаты, представленные в табл. 15, указывают на то, что использование нафтидрофурила вместо пентоксифиллина сопряжено с существенной бюджетной экономией равной 183,9 млн. рублей в год на каждые 3 000 пролеченных больных с ХОЗАНК (рис. 2).

Данная экономия средств бюджета позволяет дополнительно оказать терапевтическую помощь 1 321 пациенту с ХОЗАНК в год.

Анализ чувствительности

Для подтверждения устойчивости полученного результата к изменениям параметров рыночной среды был осуществлён однофакторный анализ чувствительности. Для этого цена нафтидрофурила поднималась с шагом в +5% до достижения +25%, что является неблагоприятным допущением для исследуемого препарата (табл. 16).

Как видно из табл. 12, доминирование нафтидрофурила как в отношении показателя CER, так и в отношении показателя CUR сохраняется даже при крайнем увеличении цены, что свидетельствует об устойчивости полученных результатов.

Обсуждение

Несмотря на существенные отличия рыночной ситуации, регуляторной среды и сложившейся клинической практики, фармакоэкономические показатели нафтидрофурила в условиях российского здравоохранения близки к таковым в других странах, где проводились исследования фармакоэкономики этого препарата [12].

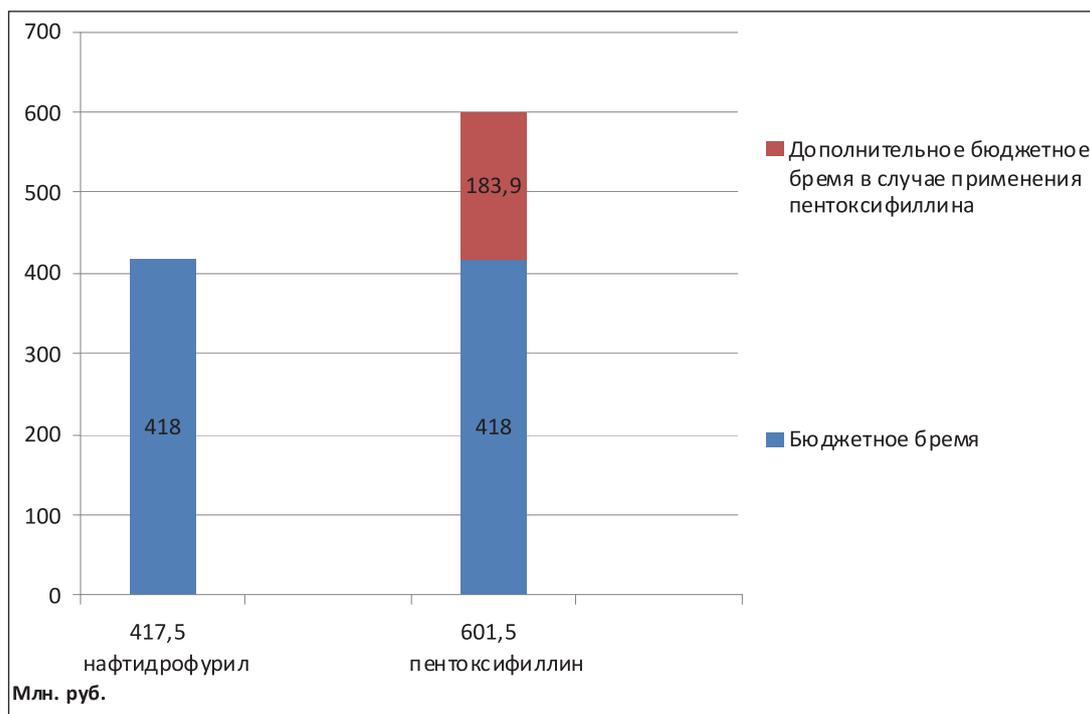


Рис. 2. Бюджетное бремя в год на каждые 3 000 пролеченных больных с ХОЗАНК

Анализ чувствительности (популяция = 1000 больных)

нафтидрофурил						
Показатели	Базовый сценарий	+5%	+10%	+15%	+20%	+25%
Цена, руб./упаковка	360	384,3	402,6	420,9	439,2	450
CER на 1 больного, руб.	2 061	2 082	2 103	2 125	2 146	2 167
CUR на 1 больного, руб.	144 992	146 485	147 978	149 471	151 561	152 457
пентоксифиллин						
CER на 1 больного, руб.	4 764					
CUR на 1 больного, руб.	213 854					

Нафтидрофурил сохраняет своё доминирующее положение в контексте анализов эффективности затрат, полезности затрат и «влияния на бюджет». Следует особо отметить, что проведённое моделирование указывает на возникновение экономии бюджетных средств в случае применения терапевтической стратегии, включающей нафтидрофурил.

Следует также отметить, что с позиции существующего в России порядка формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и формирования минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи [33], нафтидрофурил представляется достаточно привлекательным кандидатом для включения в релевантные перечни. Это связано, прежде всего, с достаточно высоким качеством доказательной базы (наличие доказательств, соответствующих уровню доказательности результатов I и уровню убедительности доказательств A) подтверждающей его эффективность и безопасность (для препарата характерно небольшое число НЯ лёгкой степени тяжести, тяжёлые НЯ нехарактерны), и наличие доказательств фармакоэкономической эффективности как в зарубежной практике, так и в условиях РФ.

Хотя оба исследуемых препарата являются релевантными в плане фармакоэкономической целесообразности, нафтидрофурил продемонстрировал лучший показатель и является особенно привлекательным в контексте системы лекарственного возмещения в РФ.

Основные выводы

Результаты настоящего фармакоэкономического анализа применения нафтидрофурила как компонента терапевтической стратегии при лечении облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей показывают, что:

- нафтидрофурил имеет большее влияние на качество жизни, клиническую эффективность и доминирует в рамках анализа эффективности и полезности затрат;

- применение нафтидрофурила сопряжено с существенным уменьшением бюджетного бремени — при переключении с пентоксифиллина экономия затрат составляет 183,9 млн. рублей в год на 3 000 пролеченных больных с ХОЗАНК;
- вышеприведённая экономия бюджетных средств может позволить дополнительно оказать помощь 1 321 пациенту с ХОЗАНК в год на каждые 3 000 пролеченных больных;
- оба сравниваемых препарата могут быть использованы в рамках системы лекарственного возмещения в системе ОМС в РФ.

Препарат нафтидрофурил может быть рекомендован для включения в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения и перечень обеспечения необходимыми лекарственными средствами.

Ограничения исследования

Представленное сравнительное фармакоэкономическое исследование имеет ряд ограничений.

При моделировании было сделано несколько допущений, описанных в соответствующем разделе настоящей публикации.

В качестве источников данных о клинической эффективности и переносимости использовались мета-анализы и РККИ, не направленные на прямое сравнение терапии нафтидрофурилом и пентоксифиллином, а также отражающие клиническую практику, существенно отличающуюся от сложившейся в РФ.

При оценке качества жизни авторы опирались на индекс QALY, полученный при корреляции с показателем MWD, ввиду отсутствия прямых сравнительных исследований.

Конфликт интересов

Данное фармакоэкономическое исследование было профинансировано фармацевтической компанией ООО «ЕСКО ФАРМА», однако это не оказало влияние на полученные результаты.

Литература

1. *Adhoute G, Andreassian B, Boccalon H, Cloarec M, Di Maria G, Lefebvre O, et al.* Treatment of stage II chronic arterial disease of the lower limbs with the serotonergic antagonist naftidrofuryl: results after 6 months of a controlled, multicenter study. // *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16:S75—80.
2. *Barradell L.B., Brogden R.N.* Oral naftidrofuryl: a review of its pharmacology and therapeutic use in the management of peripheral occlusive arterial disease. // *Drug Aging*, 1996. Apr; 8(4): 299—322.
3. *Creager MA, Pande RL, Hiatt WR.* A randomized trial of iloprost in patients with intermittent claudication. // *Vasc Med* 2008;13:5—13.
4. *Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, Hobson RW, Martin JD, Bortey EB, et al.* A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. // *Am J Med* 2000;109:523—30.
5. *de Backer-Tine LM, Vander SR, Lehert P, Van Bortel L.* Naftidrofuryl for intermittent claudication. *Cochrane Database // Syst Rev* 2008;2:CD001368.
6. *De Sanctis M.T., Cesarone M.R., Belcaro G., Nicolaidis A.N., Griffin M., Incandela L., et al.* Treatment of long-distance intermittent claudication with pentoxifylline: a 12-month, randomized trial. // *Angiology* 2002;53:S13—17.
7. *Heald C.L., Fowkes F.G.R., Murray G.D., Price J.F.* Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: systematic review. // *Atherosclerosis* 2006;189:61—9.
8. *Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D., Jenkinson C., Reynolds D.J.M., Gavaghan D.J., McQuay H.J.* (1996). «Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary?». // *Controlled Clinical Trials* 17 (1): 1—12. doi:10.1016/0197-2456(95)00134-4. PMID 8721797.
9. *Jos C. M. Mossink, M.Sc., M.I.M.* Understanding and Performing Economic Assessments at the Company Level. Geneva. WHO — 2002.
10. *Kieffer E, Bahnni A, Mouren X, Gamand S.* A new study demonstrates the efficacy of naftidrofuryl in the treatment of intermittent claudication. Findings of the Naftidrofuryl Clinical Ischemia Study (NCIS). // *Int Angiology* 2001;20:58—65.
11. *Lehert P, Comte S, Gamand S, Brown T.M.* Naftidrofuryl in intermittent claudication: a retrospective analysis. // *J Cardiovasc Pharmacol.* 1994;23:S48.
12. *Lindgarde F, Jelnes R, Bjorkman H, Adielsson G, Kjellstrom T, Palmquist I, et al.* Conservative drug treatment in patients with moderately severe chronic occlusive peripheral arterial disease. Scandinavian Study Group. // *Circulation* 1989;80:1549—56.
13. *Marty-Ane C., Alauzen M., Mary H.* L'expectative medicale dans les lesions obstructives isolees de l'artere femorale superficielle. In: Branchereau A., Jausseran J.M., (eds), *Traitement des lesions obstructives de l'artere femorale superficielle.* Marseille. // *CVN*, 1992, 13-17.
14. NICE technology appraisal guidance 223: Cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/TA223>.
15. *O'Donnell M.E., Badger S.A., Sharif M.A., Young I.S., Lee B., Soong C.V.* The vascular and biochemical effects of cilostazol in patients with peripheral arterial disease. // *J Vasc Surg* 2009;49:1226—34.
16. *Porter JM, Bauer GM.* Pharmacologic treatment of intermittent claudication. // *Surgery* 1982;92:966—71.
17. *Rossi S, ed.* Australian Medicines Handbook. 2013 edition. Adelaide: The Australian Medicines Handbook Unit Trust.
18. *Schwartz R.* Biological Modeling and Simulation: A Survey of Practical Models, Algorithms and Numerical Methods 2008. The MIT Press.
19. *Spengel F, Clement D., Boccalon H, Liard F, Brown T., Lehert P.* Findings of the Naftidrofuryl in Quality of Life (NIQOL) European study program. // *Int Angiol* 2002;21:20—7.
20. *Squires H., Simpson E., Meng Y, et al.* A systematic review and economic evaluation of cilostazol, naftidrofuryl oxalate, pentoxifylline and inositol nicotinate for the treatment of intermittent claudication in people with peripheral arterial disease. // *Health Technol Assess* 2011; 15: 1-210.
21. *Trubestein G, Bohme H, Heidrich H.* Naftidrofuryl in chronic arterial disease. Results of a controlled multicenter study. // *Angiology* 1984;35:701—8.
22. *Vijayakumar A., Tiwari R., Kumar Prabhuswamy V.* Thromboangiitis Obliterans (Buerger's Disease) — Current Practices. // *Int J Infl am* 2013:156905. Epub 2013 Sep 11.
23. Аналитическая информация, IMS Россия, январь 2014 г. — сентябрь 2015 г. [Электронный ресурс]. URL:<http://www.ims.ru/>. (дата обращения: 03.10.2015).
24. *Богданец Л.И., Кошкин В.М., Кириенко А.И.* Роль пентоксифиллина в лечении и профилактике трофических язв сосудистого генеза. // «Трудный пациент». — 2006. — № 1.
25. Государственный реестр предельных отпускных цен [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>.
26. Информационный сервис «aptekamos.ru» [Электронный ресурс]. URL: <http://aptekamos.ru/> (дата обращения: 02.10.2015).
27. *Кириенко А.И., Кошкин В.М., Богачев В.Ю.* Амбулаторная ангиология // М.: «Литтерра». — 2007.
28. *Кошкин В.М., Кузнецов М.Р., Наставищева О.Д., Сергеева Н.А.* Консервативная терапия у больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Современные представления. // «Медицинский совет» — 2015. — № 8.
29. Национальные счета, 2014–2015 гг. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gks.ru>.
30. *Оболенский В.Н.* Диагностика и лечение хронических облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей. // «Фарматека: медицинский журнал» — 2010. — № 18/19. — С. 55-61.
31. Он-лайн прайс-листы медицинских услуг СПб ГБУЗ «Городская больница №40» [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gb40.ru>.
32. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ост 91500.14.0001-2002 [Электронный ресурс]. URL: http://www.healthconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104. (дата обращения: 21.09.2015).
33. Постановление Правительства Российской Федерации №871 от 28 августа 2014 года «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»
34. Прейскурант СПб ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн» [Электронный ресурс]. URL: <http://gvv-spb.ru/>.
35. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 12 августа 2015 г. N 673 О внесении изменений в приказ департамента здравоохранения Города Москвы от 18 мая 2015 г. №383.
36. Раздел Цены Интернет-ресурса ФГБУ «ЛРЦ» [Электронный ресурс]. URL: <http://www.cvmr.ru/>.
37. Рождаемость, смертность и естественный прирост населения по субъектам российской федерации [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gks.ru>.
38. *Савельев В.С., Кошкин В.М.* Критическая ишемия нижних конечностей. М.: Медицина, 1997.
39. СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» [Электронный ресурс]. URL: <http://www.elizahosp.ru>.
40. Стандарт медицинской помощи больным с атеросклерозом, другими болезнями периферических сосудов, эмболиями и тромбозами артерий, другими поражениями артерий и артериол, поражением артерий, артериол и капилляров при болезнях классифицированных в других рубриках (Утверждено приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 26 мая 2006 г № 401).
41. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2015 от 25 декабря 2014 с приложениями [Электронный ресурс] URL: <http://www.mgfoms.ru>. (дата обращения: 15.09.2015).
42. *Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е.* Методологические основы фармакоэкономического анализа. М. 2011.
43. Центр демографических исследований Российской экономической школы [Электронный ресурс]. URL: <http://demogr.nes.ru>.
44. *Ягудина Р.И., Юсупова С.Д., Назаренко П.В.* Использование фармакоэпидемиологических методов в современной фармации: Учебное пособие // Москва, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, 2003 — 64 с.

Фармакоэкономический анализ применения препарата тоцилизумаб в форме для подкожного введения у пациентов с ревматоидным артритом

Зырянов С.К.¹, Чеберда А.Е.², Белоусов Д.Ю.²

¹ — кафедра клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, г. Москва

² — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

Резюме. Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом), обычно с поражением пяти и более суставов, и системным поражением внутренних органов. РА обычно приводит к необратимой утрате функции суставов и системным воспалительным изменениям. Основная цель лечения заболевания — обеспечить сохранение высокого качества жизни путём подавления воспаления и клинических симптомов, предотвращения структурного поражения суставов, нормализации функции и социальных возможностей пациента. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) позволяют добиваться данных результатов при недостаточной эффективности других схем лечения. Одним из современных, хорошо показавших себя в клинических исследованиях ГИБП является тоцилизумаб, доступный как во внутривенной, так и в подкожной форме. Однако, в настоящее время требуется не только подтверждение клинической эффективности, но и фармакоэкономической целесообразности медицинской технологии, чему и посвящён настоящий анализ. *Цель.* Оценить фармакоэкономические преимущества подкожной (п/к) формы лекарственного препарата Актемра® (тоцилизумаб) по сравнению с внутривенной (в/в) формой введения у пациентов с РА. *Методология.* Для проведения фармакоэкономического анализа, на основании существующих стандартов и российской клинической практики была построена модель «древо принятия решения». Число пациентов в каждой моделируемой группе составило 1 000 человек. Анализ проводится с позиции российской системы здравоохранения в рамках системы обязательного медицинского страхования. В качестве источника данных о клинической эффективности (действенности) использованы результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований, в которых изучалась эффективность, безопасность и переносимость сравниваемых препаратов. Горизонт исследования составил 1 год. В качестве критериев эффективности были выбраны доля пациентов, достигших клинического ответа по критериям Американской коллегии ревматологов и доля пациентов с ремиссией и низкой активностью заболевания по индексу активности заболевания DAS28. Критерием оценки безопасности послужили частота развития нежелательных явлений (НЯ) и частота отмен по причине НЯ. На основании существующих стандартов была выполнена оценка параметров использования ресурсов здравоохранения. На основании результатов моделирования был выполнен анализ минимизации затрат (СМА) и анализ влияния на бюджет (ВИА). Устойчивость результатов была проверена путём однофакторного анализа чувствительности (СА). *Результат.* При СМА анализе показатель минимизации затрат составил -68 347 289 руб. в пользу п/к формы тоцилизумаба, что указывает на существенную экономию при использовании данной формы. ВИА из расчёта на 100 тыс. населения РФ выявил связанное с п/к формой препарата снижение бюджетного бремени в размере 5,4% (что составляет 17 155 170 руб. на 100 тыс. населения или 68 347 руб. на одного пациента). При проведении СА анализа было установлено, что полученный результат устойчив к колебаниям цены на препарат в пределах 5% стоимости, что является положительным результатом для дорогостоящего препарата. *Вывод.* Применение п/к формы препарата тоцилизумаб позволяет снизить затраты на 68 347 289 руб. в моделируемой группе численностью в 1 000 пациентов с РА и добиться снижения бюджетного бремени на 5,4% (что означает экономию 17 155 170 руб. на 100 тыс. населения РФ). Данное обстоятельство позволяет говорить о фармакоэкономической целесообразности применения п/к формы препарата тоцилизумаб при терапии РА в РФ.

Ключевые слова: тоцилизумаб, ревматоидный артрит, подкожное введение, фармакоэкономика, анализ минимизации затрат, анализ влияния на бюджет

Pharmacoeconomic analysis of subdermal tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis

Ziryayov S.K.¹, Cheberda A.E.², Belousov D.U.²¹ — Department of clinical pharmacology Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Russian Federation, Moscow² — LLC «Center of pharmacoeconomic researches», Russian Federation, Moscow

Abstract. Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease with unknown etiology that is characterized by chronic, erosive arthritis (synovitis), usually affecting more than five joints, and systemic impairment of internal organs. It usually leads to irreversible functional impairment of affected joints, and systemic inflammatory changes. The main goal of therapeutic strategies for RA focuses on preserving quality of life by suppressing the inflammation, preventing structural alteration of joints and other clinical manifestations, normalization of patient's social functioning. Genetically engineered biological response modifiers (GEBRM) are a class of drugs that allow the aforementioned results to be attained in patients who have not obtained the required clinical response from other therapeutic approaches. One of the modern GEBRM that have performed well in clinical trials is tocilizumab, which is available in both subcutaneous and intravenous formulation. Currently, not only clinical efficacy and safety, but also pharmacoeconomic expediency of a treatment regimen must be evaluated, which is the goal of current investigation. *Aim.* To assess the respective pharmacoeconomic performances of subcutaneous and intravenous forms of tocilizumab in Russian patients suffering from RA. *Methodology.* A decision-tree model was constructed for this pharmacoeconomic analysis based on Russian healthcare standards and clinical practice. Each modelled group contained 1000 patients. The analysis was performed from the point of view of Russian healthcare system within context of Mandatory Medical Insurance system. Randomized controlled clinical trials investigating safety and efficacy of analyzed drugs were used as source of efficacy and safety data. Time horizon of pharmacoeconomic analysis was set at 1 year. Clinical response per American college of rheumatology criteria and proportion of patients achieving remission or low activity of RA per DAS28 score were used as efficacy criteria. Safety criteria used were adverse event (AE) frequency and frequency of discontinuation due to AEs. Existing Russian RA treatment standard was used to calculate the healthcare resources utilization parameters. Modelling results were used to carry out Cost Minimization Analysis (CMA) and Budget Impact Analysis (BIA). Single-factor sensitivity analysis (SA) was used to ensure the results are robust to changes in market situation. *Result.* CMA factor has been determined to be -68 347 289 rubles in favor of subcutaneous tocilizumab, which indicates significant reduction of costs when using this drug form. Furthermore, BIA, when performed for 100 000 of Russian population indicates a 5.4% reduction of budgetary burden (which equals 17 155 170 rubles per 100 000 of population or 68 347 per patient). SA has proven that results are robust to price fluctuations of up to 5%, which is a good result for a high-cost pharmaceutical. *Conclusion.* Use of subcutaneous form of tocilizumab results in cost reduction of 68 347 289 rubles, decreases the budgetary burden by 5,4% (17 155 170 rubles per 100 000 of Russian population). This indicates that use of subcutaneous tocilizumab for therapy of RA in Russian Federation is pharmacoeconomically justified.

Key words: tocilizumab, pharmacoeconomics, rheumatoid arthritis, cost-minimization analysis, budget impact analysis

Автор, ответственный за переписку:

Чеберда Алексей Евгеньевич — к.м.н., MBA, зам. ген. директора ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; e-mail: alx@consultant.com; www.HealthEconomics.ru

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом), обычно с поражением пяти и более суставов, и системным воспалительным поражением внутренних органов. Для РА типично развитие персистирующего синовита, приводящего к разрушению сустава и необратимой утрате функции, системного воспаления, а также наличие аутоантител [29].

Данным заболеванием могут страдать все возрастные группы, включая детей и лиц пожилого возраста обоих полов. Пик начала заболевания приходится на возраст 30-55 лет.

Согласно данным государственной статистики в РФ в 2014 г. больных с РА (серопозитивный и серонегативный) было:

- зарегистрировано (распространённость) — 299 837 больных (205,0 чел. на 100 тыс. населения) [34], из них:
 - дети (0-14 лет) — 2 875 чел. (11,8 на 100 тыс. населения),
 - дети (15-17 лет) — 985 чел. (24,8 на 100 тыс. населения),
 - взрослые — 295 977 чел. (251,0 на 100 тыс. населения), из них, лица старше трудоспособного возраста — 153 389 чел. (436,4 на 100 тыс. населения);
- диагноз, установлен впервые в жизни (заболеваемость) — 31 538 чел. (21,6 на 100 тыс. населения) [34]:
 - дети (0-14 лет) — 854 чел. (3,5 на 100 тыс. населения),
 - дети (15-17 лет) — 286 чел. (7,2 на 100 тыс. населения),

- взрослые — 30 398 чел. (25,8 на 100 тыс. населения), из них, лица старше трудоспособного возраста — 11 340 чел. (32,3 на 100 тыс. населения).

Наблюдается прирост распространённости и заболеваемости РА в РФ, что может быть результатом активного информирования практикующих врачей о новых достижениях в диагностике и лечении РА, особенно его ранней стадии [28, 29, 34].

Клиническими симптомами при РА, которые заставляют обратиться пациента к врачу, являются боль в суставах, припухлость и уменьшение объема движений в пораженных суставах и др.

Современные принципы лечения РА были определены в рекомендациях международной рабочей группы, опубликованных в 2010 году и получивших название «Treat to Target» (T2T), или «Лечение до достижения цели» [21].

Основная цель лечения РА — обеспечить максимально продолжительное сохранение высокого качества жизни путём подавления воспаления и клинических симптомов, предотвращения структурного поражения суставов, нормализации функции и социальных возможностей пациента. Непосредственная цель медикаментозной терапии — достижение ремиссии или, по крайней мере, низкой активности заболевания. Пока не будет достигнута эта цель, необходимо регулярно оценивать показатели активности РА, такие как DAS, DAS28, CDAI и SDAI (ежемесячно при умеренной или высокой активности), структурные изменения и нарушения функции суставов и на основании полученных данных пересматривать проводимую лекарственную терапию не реже одного раза в 3 мес. [18, 22, 31].

В современных рекомендациях указано, что всем без исключения больным РА показано лечение базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), которые следует назначать как можно раньше — в течение 3–6 мес. после появления симптомов заболевания. Нестероидные противовоспалительные препараты могут применяться для уменьшения боли в суставах, однако они не влияют на прогрессирование деструктивных изменений [18, 22, 31].

Глюкокортикостероиды в низких или средних дозах обычно служат дополнением к БПВП и используются в качестве *bridge* (от *англ.* мост) терапии для купирования обострения до начала действия БПВП.

Препаратом первой линии в лечении РА остаётся метотрексат (МТ) в стартовой дозе 10–15 мг/нед, которую увеличивают каждые 2–4 недели до 25–30 мг/нед в зависимости от эффективности и переносимости.

Лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) рекомендуется начинать при недостаточной эффективности (т.е. при сохранении умеренной или высокой активности) монотерапии МТ или комбинированной терапии МТ и другими

БПВП, которые должны применяться в адекватных дозах в течение по крайней мере 3 мес. [18, 22, 31].

Эффективность монотерапии ГИБП изучалась в многочисленных клинических исследованиях и регистрах. Одним из современных ГИБП, который подтвердил свою эффективность в монотерапии (превосходит метотрексат, превосходит ингибитор ФНО-α (адалимумаб) и сопоставим при использовании как в режиме монотерапии, так и в комбинации с МТ) является **тоцилизумаб** — Актемра® (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.).

Однако, сегодня требуется не только подтверждение клинической эффективности и безопасности той или иной медицинской технологии, но и подтверждение экономической целесообразности применения нового метода лечения, чему и посвящён данный анализ.

Цель исследования

Оценить фармакоэкономические преимущества подкожной формы лекарственного препарата Актемра® (тоцилизумаб) по сравнению внутривенной формой введения у пациентов с РА.

Задачи исследования

1. Определить современные подходы к лечению пациентов с РА.
2. Провести информационный поиск результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ) об эффективности современных методов лечения данной нозологии.
3. На основании анализа результатов РКИ определить показатели клинической эффективности.
4. Оценить совокупную стоимость терапии препаратами сравнения.
5. Определить все связанные с применением сравниваемых медицинских технологий прямые медицинские затраты и провести их оценку.
6. Провести анализ минимизации затрат.
7. Выявить влияние на бюджет в результате возможного переключения пациентов с одной схемы терапии на другую.
8. Провести анализ чувствительности полученных результатов.

Методология исследования

Фармакоэкономический анализ был проведён согласно отраслевому стандарту «Клинико-экономические исследования», применяемому в Российской Федерации (РФ) [30].

Был проведён поиск научных публикаций, посвящённых РКИ, сетевым мета-анализам и систематическим обзорам применения ГИБП у больных РА. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane

Library, EMBASE. Ключевым словам были: «clinical trials», «meta-analysis», «economics», «pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «rheumatoid arthritis», «tocilizumab», «pharmacoeconomics», «cost-minimization analysis», «budget impact analysis».

Критерии включения. В анализ вошли публикации, в которых описывались РКИ, изучавшие эффективность и безопасность применения ГИБП при РА.

Критерии исключения. В анализ не вошли исследования, целью которых была только сравнительная экономическая оценка методов терапии РА.

Целевой популяцией являются российские пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом «ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности».

Количество анализируемых пациентов: в каждую моделируемую альтернативную группу было включено по 1 000 больных.

Перспектива анализа. Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции российской системы здравоохранения в рамках системы обязательного медицинского страхования (ОМС) на федеральном и региональном уровне.

Целевая аудитория. Основной аудиторией являются терапевты, ревматологи, клинические фармакологи, специалисты по экономике здравоохранения, специалисты территориальных фондов обязательного медицинского страхования (ТФОМС), члены формулярных комитетов, лица, принимающие решения в здравоохранении на федеральном и региональном уровне.

Временной горизонт. Исследование охватывает период назначения альтернативных схем терапии в течение 1 года, исходя из предположения, что в течение этого периода времени пациенты получают максимальную пользу от лечения, или препарат будет отменён из-за неэффективности или развития нежелательных явлений (НЯ).

Препараты сравнения. В рамках данного фармакоэкономического анализа препаратами сравнения являются две формы препарата тоцилизумаб:

- Актемра® для в/в введения — 8 мг/кг каждые 4 недели;
- Актемра® для п/к введения — 162 мг каждую неделю.

Источники данных о сравнительной клинической эффективности: результаты РКИ, изучавшего эффективность и безопасность препаратов сравнения при РА со средней или высокой степенью активности.

Критерии клинической эффективности:

- доля пациентов, достигших клинического ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) — ACR20, ACR50, ACR70;
- доля пациентов с ремиссией и низкой активностью по индексу DAS28.

Критерии безопасности:

- частота развития НЯ;
- частота отказа от терапии из-за развития НЯ.

Источник данных о ценах на сравниваемые препараты: розничные цены по РФ за январь — декабрь 2015 г. на сравниваемые препараты (по данным IMS Russia «Розничный аудит лекарственных средств в РФ»).

Параметры использования ресурсов здравоохранения. Были рассчитаны прямые медицинские затраты, включающие следующие компоненты:

- стоимость основной фармакотерапии (в качестве цен на препараты сравнения рассматривались средневзвешенные цены тендеров, проведённых в РФ в 2015 году, на основе данных IMS Health Russia [25];
- стоимость введения лекарственных препаратов;
- стоимость коррекции НЯ;
- стоимость, ассоциированная с визитами в дневной стационар, госпитализациями;
- стоимость ведения пациентов с РА со средней или высокой степенью активности, не относящаяся напрямую к препаратам сравнения, рассчитанная по Стандартам первичной медико-санитарной помощи больным с РА [33].

В качестве цен на диагностику, лабораторные и инструментальные методы исследований были взяты тарифы на медицинские услуги, утверждённые приказом Московского городского ФОМС в 2015 г. [35].

Обзор клинико-экономической модели. Предполагается, что взрослые пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом «РА со средней или высокой степенью активности» начинают терапию одним из изучаемых препаратов сравнения. В ходе курса терапии для каждого препарата регистрируется набор параметров клинической эффективности и безопасности. Параметры симулируемых моделируемых альтернативных групп учитывают особенности и долгосрочные тенденции состояния здоровья населения РФ [1, 32, 36].

Модель оценивает экономическую эффективность препаратов сравнения и основана на результатах РКИ. Поскольку РКИ показали равную эффективность препаратов сравнения, модель представляет собой анализ минимизации затрат и «влияния на бюджет» конкретного препарата, предоставляя краткосрочные экономические оценки и влияние на здоровья пациентов с РА (рис. 1).

Анализ минимизации затрат (Cost-Minimization Analysis / CMA). Так как у сравниваемых стратегий одинаковые показатели эффективности, то оценено снижение затрат в расчёте на одного пациента.

Анализ влияния на бюджет (Budget Impact Analysis / BIA) при допущении приоритетного использования препарата Актемра® для подкожного введения в закупках вместо препарата Актемра® для в/в введения.

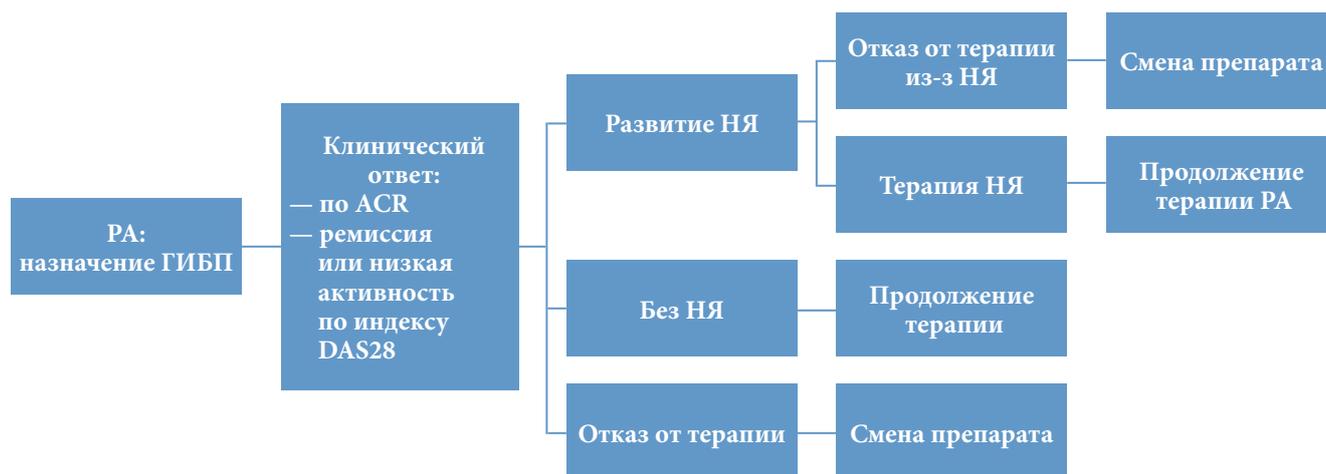


Рис. 1. Древо «принятия решения» для оценки фармакоэкономической эффективности стратегии лечения разными методами введения тоцилизумаба при ревматоидном артрите

Анализ чувствительности (Sensitive Analysis / SA). Проведён однофакторный анализ чувствительности с вариацией цены препаратов сравнения, путём последовательного увеличения каждого из них на +25% и уменьшение на -25% с шагом в 5%.

Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания, НЯ и результатов не производился, т.к. временной горизонт анализа не превышает 12 месяцев [37].

Допущения. Непрямые, немедицинские затраты (социальные выплаты и прочее), которые напрямую связаны с эффективностью противоревматической терапии не учитываются. Также в рамках данного анализа были сделаны следующие допущения:

- смертность в моделируемых группах признана незначительной;
- терапевтические вмешательства из-за развития НЯ учитываются в модели один раз.

Прочее. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2015 года. Окончательные данные выражены в показателях минимизации затрат и экономии бюджета. Все расчёты произведены в MS Excel, доступны и «прозрачны» для анализа.

Результаты

Обзор клинических исследований. В исследовании I-II фазы 162 больных с недостаточным эффектом БПВП были рандомизированы в группы для получения тоцилизумаба и плацебо; в обеих группах тоцилизумаба (4 и 8 мг/кг) было продемонстрировано достоверное улучшение [14]. Монотерапия тоцилизумабом по эффективности значительно превосходила монотерапию МТ у больных с неадекватным ответом на БПВП [11, 14].

В исследовании SATORI частота ответа по критериям ACR20 составила 80,3% в группе тоцилизумаба и 25,0% в группе МТ [13].

В исследовании SAMURAI монотерапия тоцилизумабом обеспечивала более медленное рентгенологическое прогрессирование и улучшение клинического ответа по сравнению с МТ, однако следует отметить низкую среднюю дозу последнего в данном исследовании [11].

В исследовании AMBITION 673 пациента, которые ранее не принимали МТ (или он был отменён ≥6 месяцев до включения в исследование по причинам отличным от неэффективности), получали монотерапию тоцилизумабом или МТ (дозу увеличивали до 20 мг/нед в течение 8 недель); спустя 24 недели частота достижения ответа по критериям ACR и ремиссии по индексу DAS28 оказалась достоверно выше в группе тоцилизумаба [10].

Таким образом, положительные результаты исследований SATORI, SAMURAI и AMBITION позволили говорить о тоцилизумабе, как о первом ГИБП, который более эффективен, чем стандартная монотерапия МТ [7].

Обнадёживающие результаты упомянутых выше исследований позволили поставить следующий вопрос — необходима ли комбинация МТ + тоцилизумаб или возможно переключение на монотерапию тоцилизумабом с отменой МТ. В исследовании ACT-RAY пациентов с неадекватным ответом на МТ переводили на монотерапию тоцилизумабом или продолжали комбинированную терапию МТ + тоцилизумаб. В обеих группах было отмечено существенное улучшение, а комбинированная терапия не превосходила по эффективности монотерапию тоцилизумабом [5, 8].

Несколько противоречивые результаты были получены в исследовании SURPRISE, в котором комбинированная терапия МТ + тоцилизумаб у больных с неадекватным ответом на МТ позволяла чаще достичь ремиссии по индексу DAS28 по сравнению с монотерапией тоцилизумабом, однако

достоверных различий по всем другим критериям оценки эффективности между двумя группами выявлено не было [23].

Результаты исследования FUNCTION подтверждают статистически достоверное увеличение частоты ремиссии по DAS28 как при комбинированной терапии МТ + тоцилизумаб, так и при монотерапии препаратом тоцилизумаб [2].

В исследованиях ACT-SURE [20] и ACT-STAR [24], в которых оценивали безопасность терапии в реальной клинической практике у больных с активным РА, улучшение симптомов также было сопоставимым при монотерапии тоцилизумабом и комбинированной терапии БПВП + тоцилизумаб.

Долгосрочные результаты исследования STREAM подтвердили, что длительная монотерапия тоцилизумабом не ассоциируется с клинически значимым снижением эффективности — частота ответа по критериям ACR и улучшение индекса DAS28 оставались стабильными в течение 5 лет монотерапии [12].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности тоцилизумаба как в комбинации с МТ, так и в режиме монотерапии.

В исследовании ADACTA, в котором сравнивали монотерапию препаратами тоцилизумаб и адалимумаб, по всем показателям эффективности (в том числе по основному — изменению индекса DAS28) тоцилизумаб достоверно превосходил адалимумаб при сопоставимой переносимости [6], при этом экономический анализ также подтвердил преимущество тоцилизумаба [4].

Преимущества монотерапии тоцилизумабом по сравнению с монотерапией другими ГИБП подтверждаются результатами мета-анализов, которые проводились как с использованием традиционных методов оценки эффективности [1], так и с позиций пациента, по данным анализа PRO (patient reported outcomes — оценка исходов пациентом) [9].

В настоящее время в РФ зарегистрирована п/к форма препарата тоцилизумаб, которую назначают в фиксированной дозе 162 мг один раз в неделю. Высокая эффективность монотерапии этой формой установлена в исследовании MUSASHI, в котором была подтверждена сопоставимая эффективность монотерапии тоцилизумабом, который вводили п/к или в/в. Эффект сохранялся, по крайней мере, на протяжении 2-х лет. Была показана возможность эффективного и безопасного перехода с внутривенного на подкожное введение препарата [15-17]. В исследовании III фазы (n=346) через 24 недели частота ответа по критериям ACR20 при п/к и в/в введении тоцилизумаба достоверно не отличалась (79,2 и 88,5%, соответственно). Частота достижения ремиссии по DAS28 и CDAI составила 49,7 и 16,4%, соответственно, при п/к применении тоцилизумаба и 62,2 и 23,1% при в/в. Концентрация тоцилизумаба в сыворотке крови в течение всего периода исследования не от-

личалась в двух группах. Частота нежелательных явлений и серьёзных нежелательных явлений (СНЯ) составила 89,0 и 7,5%, соответственно, в группе пациентов, получавших тоцилизумаб п/к, и 90,8 и 5,8% в группе больных, которым его вводили в/в [17]. В открытую фазу были включены 319 из 346 пациентов; все они получали тоцилизумаб п/к на протяжении 84 недель. Результаты перехода с в/в на п/к форму препарата оценивали на 36-й неделе, т.е. через 12 недель после завершения рандомизированного исследования. В группах пациентов, перешедших на п/к введение препарата или продолжавших получать п/к форму, частота достижения ремиссии по индексу DAS28 через 24 недели составила 62,5 и 50,0%, соответственно, через 36 недель — 62,5 и 57,0%, соответственно. Только у 9% пациентов, перешедших на п/к форму, ремиссия, достигнутая через 24 недели, не сохранялась через 36 недель [15, 16]. В последующем частота ответа по ACR 20/50/70, низкой активности или ремиссии по DAS28 оставалась стабильной до 108-й недели наблюдения. Частота НЯ и СНЯ равнялась 498,3 и 16,9 на 100 пациенто-лет, соответственно. Безопасность п/к формы тоцилизумаба была в целом сопоставимой с таковой для в/в формы тоцилизумаба, а частота инъекционных реакций не нарастала к 108-й неделе по сравнению с 24-й неделей. При этом инъекционные реакции были нетяжелыми и не требовали отмены терапии. Антитела к тоцилизумабу были обнаружены у 2,1% пациентов, получавших монотерапию тоцилизумабом подкожно [15, 16].

В исследовании SUMMACTA (2015 г.) оценивалась долгосрочная эффективность и безопасность п/к введения тоцилизумаба, по сравнению с его в/в введением [3]. Пациенты (n=1262) были рандомизированы для получения тоцилизумаба для п/к введения в дозе 162 мг в неделю и тоцилизумаба для в/в введения в дозе 8 мг/кг каждые 4 недели. Количество пациентов, которые достигли ответов ACR 20/50/70, ремиссии по индексам DAS28 и CDAI было сопоставимо через 97 недель.

Показатели клинической эффективности и безопасности. Обе исследуемые формы препарата демонстрируют близкие показатели клинической эффективности и безопасности. Тем не менее, два наиболее крупных РКИ (MUSASHI и SUMMACTA), посвящённых сравнению п/к и в/в форм тоцилизумаба, позволяют говорить о некотором различии вероятности возникновения значимых НЯ для данных форм.

Данные относительно сравнительной вероятности развития НЯ и отсутствия терапевтического ответа в перерасчете на 1000 пациентов в каждой группе, представлены в табл. 1.

Стоимость препаратов сравнения. На основании проведённого моделирования, данных ЖН-ВЛП [26], а также данных, предоставленных ЗАО «Рош-Москва», был произведён расчёт стоимости терапии для в/в и п/к форм тоцилизумаба.

Таблица 1

Вероятность развития нежелательных явлений и отсутствия эффекта для подкожной и внутривенной форм тоцилизумаба

Нежелательное явление (НЯ)	Исследование				Среднее значение, п/к форма	Среднее значение, в/в форма
	SUMMACTA, п/к форма	SUMMACTA, в/в форма	MUSASHI, п/к форма	MUSASHI, в/в форма		
Серьёзные инфекции	0,0142	0,0158	0,012	0,029	0,01313	0,0224
Инфекции	0,00158	>0,00001	0,416	0,451	0,2087	0,2255
Реакции гиперчувствительности и иные иммунные реакции	0,00316	0,00475	0,035	0,069	0,01908	0,03687
Подтверждённые онкологические заболевания	0,00633	0,00316	0,006	>0,00001	0,006169572	0,00158
Перфорации	>0,00001	>0,00001	>0,00001	0,006	>0,00001	0,003
Кровотечения	0,00633	0,00633	0,006	>0,00001	0,00616	0,003169
Общая вероятность отмены ввиду НЯ	0,0507	0,0665	0,0173	0,052	0,03400	0,05928
Вероятность отмены ввиду недостаточного клинического эффекта	0,0174	0,0174	0,0173	0,0057	0,01736	0,01156

Таблица 2

Прямые медицинские затраты

Форма	Прямые затраты, руб.				Сумма, руб.
	Терапия НЯ, руб.	Терапия и диагностика*, руб.	Препараты сравнения, руб.	Смена терапии, руб.	
п/к	901 312	225 855 221	975 000 000	142 820	1 201 899 354
в/в	983 463		1 043 211 000	196 959	1 270 246 643

Примечания: НЯ — нежелательное явление; п/к — подкожное введение; в/в — внутривенное введение; * — исключая применение препаратов сравнения.

Стоимость 200 мг действующего вещества для в/в формы составляла 26 749 руб. (133,7 за 1 мг), для п/к формы — 75 000 руб. за 648 мг (4 шприц-тюбика по 162 мг), что равно 115,7 руб. за 1 мг действующего вещества.

Прямые медицинские затраты. По результатам моделирования стоимость годового курса лечения составила 975 000 000 руб. для моделируемой группы (1000 больных РА), получавшей п/к форму, и 1 043 211 000 руб. для группы, получавшей в/в препарат.

Однако, полная стоимость лечения была существенно выше для обеих групп как ввиду затрат на диагностику и терапию заболевания, так и ввиду затрат на коррекцию НЯ и смену терапии (в случае развития тяжёлых НЯ или неэффективности терапии).

Результаты расчёта прямых медицинских затрат приведены в табл. 2. Суммарные прямые медицинские затраты составили 1 201 899 354 руб. для п/к формы и 1 270 246 643 рублей для в/в формы.

Анализ минимизации затрат. На основании данной модели был произведён анализ минимизации затрат, результаты которого представлены в табл. 3.

Таблица 3

Анализ минимизации затрат

Прямые медицинские затраты	Сумма, руб.
подкожная форма	1 201 899 354
внутривенная форма	1 270 246 643
Разница затрат	- 68 347 289

На основании анализа минимизации затрат (табл. 3) можно говорить о существенном снижении затрат при использовании п/к формы препарата тоцилизумаба.

Анализ «влияния на бюджет». Был выполнен анализ «влияния на бюджет» с учётом распространённости РА у взрослых пациентов старше 18 лет — 251,0 на 100 тыс. населения РФ, согласно данным государственной статистики в 2014 г. [34].

Как видно из табл. 4, проведённый анализ позволяет утверждать, что использование п/к формы сопряжено с существенной экономией бюджетных средств.

Таблица 4

Анализ «влияния на бюджет»

Бюджетное бремя на 100 тыс. населения	Сумма, руб.
п/к форма	301 676 738
<i>п/к форма, на одного человека</i>	<i>1 201 899</i>
в/в форма	318 831 907
<i>в/в форма, на одного человека</i>	<i>1 270 247</i>
Снижение бремени при использовании п/к формы	17 155 170
<i>на 1 пациента</i>	<i>68 347</i>
<i>в %</i>	<i>-5,4</i>

Анализ чувствительности. Для проверки робастности результатов моделирования к изменению рыночной обстановки был проведён однофакторный анализ чувствительности. Для этого цена подкожной формы тоцилизумаба поднималась с последующим перерасчётом показателей СМА и ВИА. В результате было установлено, что полученные результаты устойчивы к колебаниям цены на препарат достигающим 5%, что является хорошим показателем для дорогостоящих препаратов, таких как ГИБП и позволяет говорить об устойчивости результатов моделирования к изменениям рыночной конъюнктуры.

Основные выводы

Проведённое моделирование применения различных форм тоцилизумаба в условиях РФ указывает на то, что применение подкожной формы позволяет:

- существенно снизить общие затраты на лечение при сопоставимой клинической эффективности и безопасности, при этом уменьшение затрат достигает 68 347 289 рублей для моделируемой группы в 1 000 больных;

Литература

1. Buckley F, Finckh A, Huizinga T.W., et al. Comparative efficacy of novel DMARDs as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to conventional DMARDs: A network meta-analysis. // J Manag Care Spec Pharm 2015;21(5):409-23.
2. Burmester G., Rigby W., van Vollenhoven R.F., et al. Tocilizumab (TCZ) in combination and monotherapy versus methotrexate (MTX) in MTXnaive patients (pts) with early rheumatoid arthritis (RA): Clinical and radiographic outcomes from a randomised, placebo-controlled trial. // Ann Rheum Dis 2013;72(suppl. 3):OP0041.
3. Burmester G.R., et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). // Ann Rheum Dis 2014;73:69—74. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203523.
4. Carlson J.J., Ogale S., Dejonckheere F., Sullivan S.D. Economic evaluation of tocilizumab monotherapy compared to adalimumab monotherapy in the treatment of severe active rheumatoid arthritis. // Value Health 2015;18(2):173-9.
5. Dougados M., Kissel K., Conaghan P.G., et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. // Ann Rheum Dis 2014;73(5):803—9.
6. Gabay C., Emery P., van Vollenhoven R., et al. ADACTA Study Investigators. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. // Lancet 2013;381(9877):1541—50.
7. Gabay C., Hasler P., Kyburz D., et al. Biological agents in monotherapy for the treatment of rheumatoid arthritis. // Swiss Med Wkly 2014;144:w13950.
8. Huizinga T., Donky T., Conaghan P.G., et al. Clinical and radiographic outcomes at two years and the effect of Tocilizumab (TCZ) discontinuation following sustained remission in the second year of the ACT-RAY study. // Ann Rheum Dis 2013;72(suppl. 3):43—50.
9. Jansen J.P., Buckley F., Dejonckheere F., Ogale S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported

- снизить бюджетное бремя на 100 тыс. человек населения (с учётом распространённости РА в РФ, составляющей 251 случай на 100 000 населения) на 5,4%, что означает экономию 17 155 170 руб. бюджетных средств.

Данные результаты позволяют говорить о фармакоэкономической целесообразности применения подкожной формы препарата тоцилизумаб при терапии РА в РФ.

Ограничения исследования

Представленное фармакоэкономическое исследование имеет ряд ограничений:

- при моделировании было сделано несколько допущений, описанных в соответствующем разделе данной публикации;
- настоящее исследование основано на результатах зарубежных и международных РКИ, лечение в ходе которых могло существенно отличаться от терапевтической практики, отражённой в соответствующем стандарте Министерства здравоохранения;
- для обеспечения максимальной сопоставимости данных РКИ использовались результаты для временного горизонта в 24 недели, так как не все исследования содержат данные для более продолжительных сроков наблюдения.

Конфликт интересов

Данное фармакоэкономическое исследование было профинансировано фармацевтической компанией ЗАО «Рош-Москва», однако это не оказало влияние на полученные результаты.

- outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs — a systematic review and network meta-analysis. // *Health Qual Life Outcomes* 2014;12:102.
10. Jones G., Sebba A., Gu J., et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. // *Ann Rheum Dis* 2010; 69(1):88—96.
 11. Nishimoto N., Hashimoto J., Miyasaka N., et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x-ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. // *Ann Rheum Dis* 2007;66(9):1162—7.
 12. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K., et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. // *Ann Rheum Dis* 2008;68:1580—4.
 13. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K., et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. // *Mod Rheumatol* 2009;19:12—9.
 14. Nishimoto N., Yoshizaki K., Miyasaka N., et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. // *Arthritis Rheum* 2004;50(6):1761—9.
 15. Ogata A., Amano K., Dobashi H., et al.; MUSASHI Study Investigators. Long term safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab monotherapy: results from the 2-year open-label extension of the MUSASHI Study. // *J Rheumatol* 2015;42(5):799-809.
 16. Ogata A., Atsumi T., Fukuda T., et al; MUSASHI Study Investigators. Results of switching from intravenous to subcutaneous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: Extension of the MUSASHI study. // *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015 Apr 1. doi: 10.1002/ACP.22598.
 17. Ogata A., Tanimura K., Sugimoto T., et al; Musashi Study Investigators. Phase III study of the efficacy and safety of subcutaneous versus intravenous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. // *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(3):344-54.
 18. Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M., et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. // *Arthritis Rheum* 2008;59:762—84.
 19. Schulman E., Andersen K, Zhang M, Goodman SM, Lin D, Boire G, Haraoui B, Hitchon C, Jamal S, Keystone EC, Pope JE, Tin D, Thorne C, Bykerk V. High Body Mass Index Negatively Impacts Time to Achieving Sustained Remission in Early Rheumatoid Arthritis: Results from a Multicenter Early Arthritis Cohort Study. // *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 (suppl 10).
 20. Sibilia J., Graninger W., Ostor A., et al. Comparison of tocilizumab as monotherapy or with add-on DMARDs in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to previous treatments: ACT-SURE results. // *Ann Rheum Dis* 2011;70:466.
 21. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W., Breedveld F.C., Boumpas D., Burmester G., et al; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. // *Ann Rheum Dis* 2010;69:631-7.
 22. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. // *Ann Rheum Dis* 2010;69:964—75.
 23. Takeuchi T., Kaneko Y., Atsumi T., et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in RA patients with inadequate response to methotrexate: 24-week results from a randomized controlled study (SURPRISE study). // *Ann Rheum Dis* 2013;72(suppl. 3):OP0040.
 24. Weinblatt M.E., Kremer J., Cush J., et al. Tocilizumab as monotherapy or in combination with nonbiologic DMARDs: 24-week results of an open-label, clinical practice study (ACT-STAR). // *Arthritis Care Res* 2013;65:362—71.
 25. Аналитическая информация, IMS Россия, 2015 г. [Электронный ресурс]. URL:<http://www.ims.ru/>.
 26. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Электронный ресурс]. <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
 27. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Современное состояние проблемы раннего артрита. // *Научно-практическая ревматология*. 2010;(4 прил.2):27—31.
 28. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита-2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. // *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(6):609—22.
 29. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» — 2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология* 2014; 52(5):477-94.
 30. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ост 91500.14.0001-2002 [Электронный ресурс]. http://www.healthconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104.
 31. Ревматология: клинические рекомендации. // Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭТОТАР-медиа, 2010 — 752 с.
 32. Российский мониторинг экономического положения и здоровья населения НИУ ВШЭ: Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики» [Электронный ресурс]. <http://www.hse.ru/rlms/reg>.
 33. Стандарт первичной медико-санитарной помощи при первичном коксартрозе, ревматоидном артрите, подагре с поражением тазобедренных суставов, остеонекрозе и кистах головки бедренной кости. Утверждён приказом МЗ РФ №1132н от 1 февраля 2013 г.
 34. Статистические материалы, Министерство здравоохранения Российской Федерации, 30 декабря 2015 г. [Электронный ресурс]. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/9479-statisticheskaya-informatsiya-za-2014>.
 35. Тарифы на медицинские услуги Московского городского фонда ОМС, введённые в действие в 2015 г. [Электронный ресурс]. <http://www.mgfoms.ru>.
 36. Эпидемия избыточного веса в России. Демоскоп Weekly. №529—530, 29 октября — 11 ноября 2012 г. [Электронный ресурс]. <http://demoscope.ru/weekly/2012/0529/tema03.php>.
 37. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // *Фармакоэкономика*. 2009; №4: с.10-13.

#Моя Жизнь с Актемрой

Для биологической монотерапии
при непереносимости метотрексата¹⁻³



Краткая информация по медицинскому применению препарата АКТЕМРА®

АКТЕМРА® (Тоцилизумаб), Регистрационный номер: ЛСР-003012/09; ЛП-003186. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл; раствор для подкожного введения, 162 мг/1 шприц-тюбик. **Фармакологическое действие:** тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания:** Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов. Активный полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом (концентрат для приготовления раствора для инфузий). **Противопоказания:** гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе. Активные инфекционные заболевания (в том числе туберкулез). Комбинация с ингибиторами ФНО-альфа или применение в течение 1 месяца после лечения анти-ФНО антителами. Детский возраст до 18 лет для пациентов с ревматоидным артритом. Детский возраст до 2 лет для пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом и системным ювенильным идиопатическим артритом (концентрат для приготовления раствора для инфузий). **Способ применения и дозы:** концентрат для приготовления раствора для инфузий – внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг 1 раз в четыре недели. Не рекомендуется увеличение дозы свыше 800 мг на одну инфузию пациентам с массой тела выше 100 кг. Раствор для подкожного введения – подкожно в дозе 162 мг 1 раз в неделю. **Побочное действие:** Очень часто (>1/10) – инфекции верхних дыхательных путей. Раствор для подкожного введения – гиперхолестеринемия. Часто (>1/100 и <1/10) – инфекции, вызванные Herpes simplex 1 типа и Herpes zoster, флегмона, боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит, сыпь, зуд, крапивница, головная боль, головокружение, повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение массы тела, повышение артериального давления, лейкопения, нейтропения, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, кашель, одышка, конъюнктивит. Раствор для подкожного введения – пневмония, повышение общего билирубина, реакции в месте введения (эритема, боль). Концентрат для приготовления раствора для инфузий – гиперхолестеринемия. Нечасто (>1/1000 и <1/100) – дивертикулит, стоматит, язва желудка, перфорация ЖКТ, гипертриглицеридемия, нефролитиаз, гипотиреоз, анафилактические реакции. Концентрат для приготовления раствора для инфузий – повышение общего билирубина. **Условия хранения:** хранить при температуре 2–8°C в защищенном от света и недоступном для детей месте, не замораживать. **Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Актемра®.**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Актемра®; 2. Насонов Е.Л. и др. Научно-практическая ревматология 2014; 52 (5): 477-494; 3. Smolen JS et al. Ann Rheum Dis 2014; 73:492-509.

ВХОДИТ В ДЛО
с 2016 года

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Бизнес-центр «Неглинная Плаза»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

АКТЕМРА®
тоцилизумаб

Фармакоэкономический анализ использования алоглиптина в лечении сахарного диабета 2 типа

Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С., Смирнова В.О.

*кафедра терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО
«Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Волгоград*

Резюме. *Цель.* Определить, является ли выбор алоглиптина фармакоэкономически обоснованным при включении его в терапию у пациентов с недостаточным гликемическим контролем на монотерапии метформином в сравнении с различными ингибиторами ДПП-4, зарегистрированными в РФ (саксаглиптин, линаглиптин, вилдаглиптин, ситаглиптин). *Методология.* Ретроспективное моделирование проводилось по стандартным фармакоэкономическим методикам: анализ минимизации затрат, анализ эффективности затрат (СЕА), анализ полезности затрат (CUA) и анализ чувствительности. Для прогноза долгосрочного влияния сравниваемых методов терапии на результаты CUA была использована модель Маркова с 10-летним горизонтом моделирования. *Результаты.* Результаты СЕА показали, что затраты на снижение уровня HbA_{1c} на 1% при использовании алоглиптина ниже, чем при использовании других препаратов данной группы (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин). Стоимость обеспечения 1 дополнительного QALY, при добавлении алоглиптина к метформину в соответствии со стандартами медицинской помощи при СД 2 типа составляет 27 150 руб. за 1 добавленный год качественной жизни, что делает использование препарата экономически эффективным и экономически выгодным. *Выводы.* Терапия алоглиптином является предпочтительной альтернативой по сравнению с использованием любых других ингибиторов ДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин), поскольку сопровождается наименьшими затратами. Добавление алоглиптина к терапии метформином является экономически эффективным.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, ингибиторы ДПП-4, анализ эффективности затрат, анализ полезности затрат, алоглиптин

Pharmacoeconomic analysis of alogliptin use in the treatment of type 2 diabetes

Nedogoda S.V., Sorokina I.N., Salasiuk A.S., Smirnov V.O.

Department of therapy and endocrinology Faculty of Advanced Medical GBOU VPO «Volgograd State Medical University», Health Ministry of Russia, Volgograd

Abstract. Aim of the study: Determine the validity of alogliptin choice in comparison with other DPP-4 inhibitors, available in Russia (saxagliptin, linagliptin, vildagliptin, sitagliptin) for add-on treatment in patients with inadequate glycemic control on metformin monotherapy, basing on pharmacoeconomic analysis Methodology. Retrospective modeling was performed according to standard pharmacoeconomic methods: cost-minimization analysis, cost-effectiveness analysis (CEA), cost-utility analysis (CUA) and sensitivity analyzes. To predict the long-term impact of the compared therapies on CUA results, a Markov model with 10-year simulation horizon has been used. Results. CEA results showed that lowering HbA_{1c} level by 1% using alogliptin was less expensive than using other agents of the group (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin). The calculated cost per QALY gained for alogliptin therapy was 27 150 rubles, which made the use of alogliptin cost-effective. Conclusions. Alogliptin is a cost-effective alternative in comparison with any other DPP-4 inhibitors (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin) for adding to unsuccessful metformin monotherapy.

Key words: diabetes mellitus type 2, DPP-4 inhibitors, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, alogliptin

Автор, ответственный за переписку:

Недогода Сергей Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей; 400001, г. Волгоград, ул. Циолковского, 1; тел.: +7 (8442) 97-42-51; e-mail: nedogodasv@rambler.ru

Введение

За последние 30 лет отмечен резкий рост заболеваемости сахарным диабетом (СД), прежде всего, в возрастных группах старше 40 лет [2]. Каждые 10-15 лет число больных этим заболеванием удваивается. В настоящее время, по данным Международной Диабетической Федерации (IDF), насчитывается 415 миллионов людей от 20 до 79 лет больных СД, что составляет 8,8% от всего населения [15]. Большую часть из них составляют больные сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), что, по-видимому, связано с возрастающей урбанизацией, изменением стиля жизни и старением населения [17]. Экспертная оценка распространённости этого заболевания позволяет считать, что к 2040 г. общее число больных составит не менее 642 млн. человек, причём 87-91% из них составят больные СД 2 типа [15].

С сахарным диабетом также связаны и значительные дополнительные расходы, которые могут существенно превышать расходы на медицинский уход [11]. Из-за болезни увеличивается число пропущенных рабочих дней (в связи со стационарным или амбулаторным лечением). У части пациентов с диабетом болезнь иногда приводит к инвалидизации. Таким образом, СД вызывает значительное снижение общей трудоспособности населения и уменьшение показателей национальной производительности.

В последние годы целым рядом исследователей было продемонстрировано, что при ранней интенсивной терапии улучшается прогноз для пациентов с диабетом, т.к. замедляется процесс развития осложнений (UKPDS 33). При более эффективной терапии на начальной стадии диабета отмечается увеличение расходов именно на этой стадии, при этом происходит снижение расходов в отдалённом периоде за счёт предотвращения госпитализаций, связанных с осложнениями. Интенсивная терапия с приёмом сразу нескольких антидиабетических лекарственных препаратов приводит к снижению смертности, связанной с диабетом, ориентировочно на 50% за 13 лет, и позволяет уменьшить расходы на здравоохранение в течение как минимум четырёх лет [14].

Лечение СД 2 типа у пациентов высокого риска требует агрессивной стратегии достижения целей гликемии и коррекции факторов риска. У пациентов с небольшой длительностью заболевания предпочтительнее использовать препараты, которые не истощают, а, наоборот, оказывают протективный эффект на функцию β -клеток поджелудочной железы [7]. В этой связи комбинация хорошо известного метформина с препаратами группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) обладает привлекательной перспективой. Препараты могут назначаться по отдельности или в виде фиксированной комбинации, что потенциально улучшает приверженность к приёму. В целом, использование

этой комбинации является одним из предпочтительных вариантов при лечении СД 2 типа, особенно с учётом дополнительных кардио- и нефропротективных плейотропных эффектов данной группы препаратов [13].

В этой связи было проведено сравнение клинико-экономической эффективности пяти препаратов данной группы: алоглиптина, зарегистрированного в России в 2014 г. (Випидия®, Takeda) и уже известных в РФ препаратов — линаглиптин (Тражен-та®, Boehringer Ingelheim), саксаглиптин (Онглиз-а®, Bristol-Myers Squibb), ситаглиптин (Янувия®, Merck Sharp & Dohme), вилдаглиптин (Галвус®, Novartis).

Методология

По дизайну исследование являлось ретроспективным и сопровождалось проведением по стандартным методикам следующих видов фармакоэкономического анализа: минимизация затрат, эффективности затрат и полезности затрат. Был выполнен односторонний анализ чувствительности.

С целью прогноза долгосрочного влияния сравниваемых методов терапии на прогрессию заболевания и определения результатов в дополнительных годах жизни с поправкой на качество (QALY) была использована вероятностная Марковская модель переходов, построенная в Microsoft Excel с 10-летним горизонтом моделирования и ставкой дисконтирования, равной 3%.

Длительность цикла моделирования, использованного в ходе анализа полезности затрат, составила 1 год (рис. 1). Для получения исходных данных для моделирования в ходе анализа полезности затрат оценивалось влияние применения сравниваемых схем терапии на изменение уровня гликированного гемоглобина по данным рандомизированных клинических исследований (РКИ). Затем оценивалось влияние изменения уровня HbA_{1c} % на частоту развития микрососудистых и макрососудистых осложнений СД 2 типа. На заключительном этапе оценки полезности сравниваемых схем терапии проводился расчёт дополнительных лет жизни с поправкой на качество за весь период моделирования с учётом влияния осложнений СД 2 типа и их последствий.

Результаты

Препараты сравнения. В соответствии с «Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», которые были созданы для стандартизации и оптимизации оказания медицинской помощи больным СД во всех регионах России на основе доказательной медицины, у пациентов с СД 2 типа, которые не достигли контроля при приёме метформина, есть несколько альтернативных возможностей для интенсификации терапии.



Рис.1 Структура модели Маркова, применяемая при проведении анализа полезности затрат

В настоящем фармакоэкономическом исследовании в соответствии с существующими алгоритмами терапии СД 2 типа [1] при неудовлетворительном контроле гликемии на монотерапии метформином рассматривалась возможность интенсификации терапии пятью различными препаратами группы ингибиторов ДПП-4:

- алоглиптин, 25 мг в сутки;
- линаглиптин, 5 мг в сутки;
- ситаглиптин, 100 мг в сутки;
- вилдаглиптин, 100 мг в сутки;
- саксаглиптин, 5 мг в сутки.

В настоящем исследовании препаратами сравнения являлись оригинальные препараты, т.к. они использовались в РКИ, по которым проводился анализ эффективности.

Анализ эффективности. Эффективность и безопасность добавления различных ингибиторов ДПП-4 к терапии метформином пациентов с недостаточным гликемическим контролем СД 2 изучались в мета-анализе 98 клинических исследований, включивших 24 163 пациента, проведенном *Esposito K. et al.* [12].

На основании анализа данных исследователи составили номограмму определения предполагаемой эффективности препарата в зависимости от исход-

ного уровня HbA_{1c} . Адаптированная версия номограммы представлена на рис. 2 [12].

С помощью данной номограммы рассчитаны показатели эффективности для каждого ингибитора ДПП-4 с учётом среднего значения HbA_{1c} у взрослых больных с СД 2 типа в РФ — $8,3 \pm 0,04\%$ по данным подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями» [3]. Полученные данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели эффективности различных ингибиторов ДПП-4 с поправкой на метформин

Препарат	Среднее изменение уровня $A1c$ (%) при уровне HbA_{1c} 8,3% при добавлении к метформину
Линаглиптин	-0,80
Ситаглиптин	-1,07
Вилдаглиптин	-1,18
Саксаглиптин	-0,98
Алоглиптин	-1,10

Обзор доказательной базы показал, что применение ингибиторов ДПП-4 в качестве интенсифицированной терапии СД 2 типа при неэффективности монотерапии метформином является эффективным.

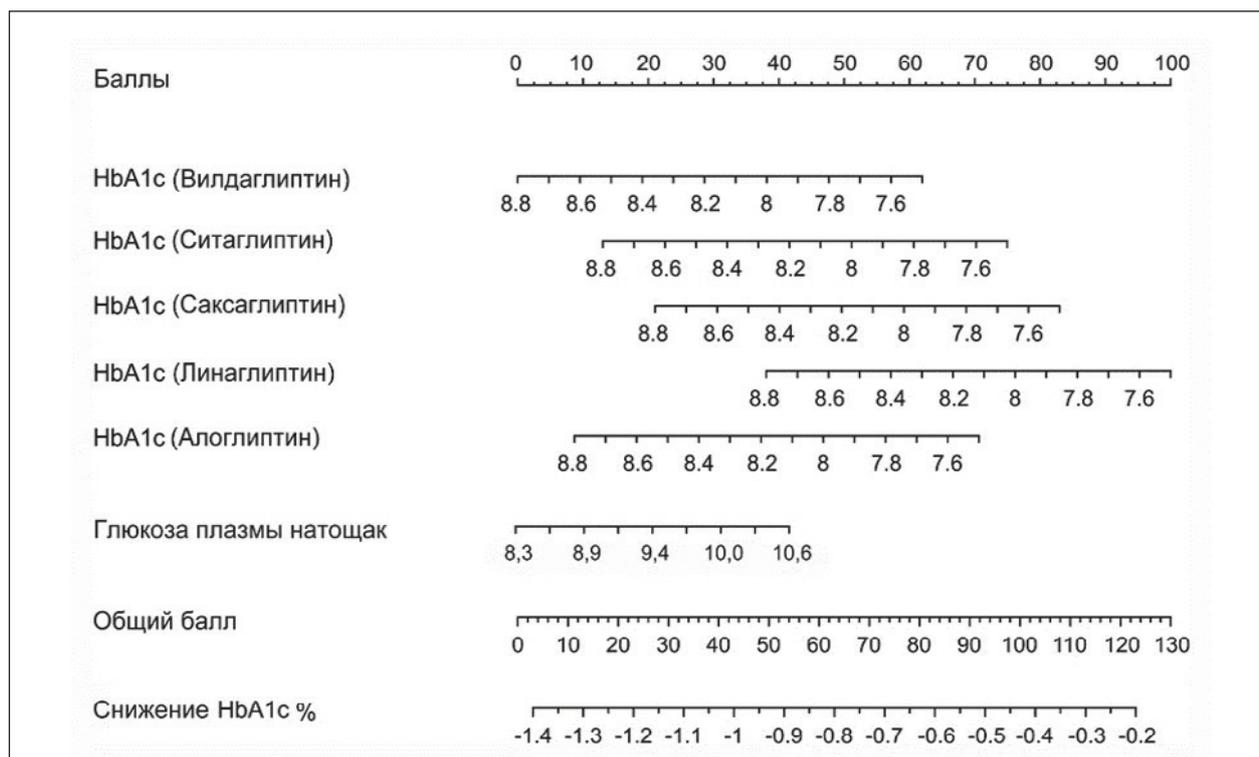


Рис. 2. Номограмма* для определения степени снижения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в зависимости от исходного уровня HbA_{1c} и гликемии натощак при добавлении к терапии различных ингибиторов ДПП-4**

Примечания:

* — Адаптировано из [12]

** — Выберите ингибитор ДПП-4 и исходный уровень HbA_{1c}. Перпендикулярная линия, проведённая к верхней линейке баллов от исходного уровня HbA_{1c} покажет первый балл. Вторую линию необходимо провести от исходного уровня глюкозы плазмы натощак до верхней линейки баллов. Сумма двух этих цифр составит общий балл. От линейки общего балла в зависимости от полученной суммы проводится перпендикулярная линия к ожидаемому снижению HbA_{1c}.

Таблица 2

Расчёт стоимости 1 мг препаратов, входящих в сравниваемые схемы терапии

МНН	ЛП	Стоимость упаковки, руб.	Доза, мг*	Количество в упаковке	Стоимость 1 мг, руб.	Стоимость 1 дня терапии, руб.
Линаглиптин	Тражента	1 458,18	5	30	9,72	48,61
Ситаглиптин	Янувия	1 822,82	100	28	0,65	65,10
Вилдаглиптин	Галвус	610,73	50	28	0,44	43,62
Саксаглиптин	Онглиза	1 496,90	5	30	9,98	49,89
Алоглиптин	Випидия	1 038,00	25**	28	1,48	37,07

Примечания:

* — используемая по умолчанию информация о схемах дозирования и режимах терапии соответствуют стандарту первичной медико-санитарной помощи при инсулиннезависимом сахарном диабете (амбулаторному) от 28 декабря 2012 г. №1581н. Зарегистрировано в Минюсте России 15 марта 2013 г. №27719;

** — согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

Расчёт прямых затрат на лекарственную терапию. Первый этап экономических расчётов включал определение стоимости лечения СД 2 типа исследуемыми препаратами в расчёте на 1 больного на курс лечения продолжительностью 1 год.

В данном исследовании стоимость изучаемых лекарственных препаратов определялась по данным Государственного реестра предельных отпускных

цен (<http://grls.rosminzdrav.ru/>). Рассчитывалась стоимость на единицу дозы (мг), а суточная стоимость — как произведение суточной дозы на среднюю стоимость единицы дозы (табл. 2).

Таким образом, расчёт затрат на применение различных ингибиторов ДПП-4 показал, что затраты на лекарственные средства составили 17 741,19 руб., 23 761,76 руб., 15 922,86 руб., 18 212,28 и 13 531,07 руб.

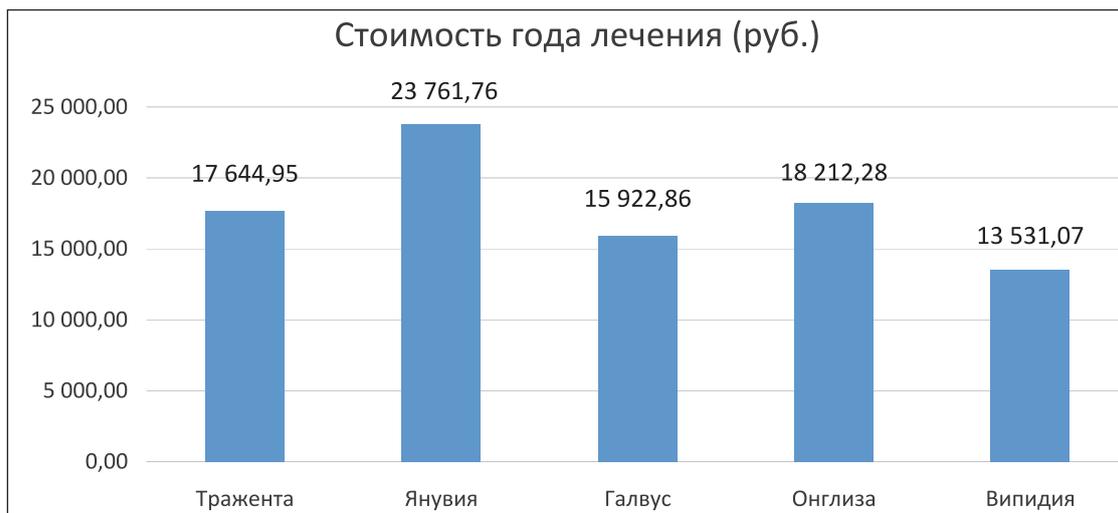


Рис. 3. Данные расчёта средней стоимости года терапии 1 пациента препаратами сравнения

Таблица 3

Влияние на частоту развития осложнений терапии различными ингибиторами ДПП-4

Количество эпизодов	Линаглиптин	Ситаглиптин	Саксаглиптин	Вилдаглиптин	Алоглиптин
Инсульт мозга	-7,10	-9,51	-8,70	-10,48	-9,77
Инфаркт миокарда	-33,60	-44,94	-41,16	-49,56	-46,20
Слепота	-33,74	-45,13	-41,34	-49,77	-46,40
Хроническая сердечная недостаточность	-5,63	-7,53	-6,90	-8,31	-7,74
Ампутация	-13,76	-18,40	-16,86	-20,30	-18,92
Микрососудистые осложнения	-67,49	-90,27	-82,67	-99,55	-92,80
Катаракта	-10,49	-14,03	-12,85	-15,47	-14,42
Смерть от диабета	-39,48	-52,81	-48,36	-58,23	-54,29
Смерть по другой причине	-9,30	-12,43	-11,39	-13,71	-12,78

для добавления к метформину препаратов Траженга®, Янувия®, Галвус®, Онглиза® и Випидия® соответственно, за год терапии СД 2 типа. Затраты на годовую терапию СД 2 типа минимальны при использовании препарата алоглиптин (Випидия®), что отражено на рис. 3.

Оценка влияния терапии на частоту развития осложнений СД 2 типа. Для оценки влияния конечных точек исследований, использованных в анализе эффективности, на прогноз возникновения осложнений СД 2 типа использовались данные исследования UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) [18].

Число событий, предсказанных моделью, при добавлении к метформину различных ингибиторов ДПП-4, отражает благоприятный эффект снижения уровня гликированного гемоглобина на микрососудистые осложнения, такие как слепота, и на макрососудистые (инфаркт миокарда и зависимый от препаратов риск сердечно-сосудистых осложнений) (табл. 3).

Анализ минимизация затрат. На следующем этапе был проведён анализ минимизации затрат для всех препаратов сравнения. При проведении анализ сделаны следующие допущения. Стоимость метформина не была включена в анализ, поскольку он входил во все схемы терапии и анализ эффективности был проведён с учётом поправки на метформин. Поскольку частота развития лёгких гипогликемий для всех ингибиторов ДПП-4 сопоставима, стоимость гипогликемий в анализ не вносили [19].

Стоимость лечения 1 случая осложнения в год, включающая госпитальный этап и амбулаторный этап оказания медицинской помощи, представлена в табл. 4. Общий расход на 1 случай диабета без осложнений, 1 смерти от СД 2 типа и стоимости лечения осложнений диабета в год с учётом всех трат в 2010-2011 гг. по данным РФ был подсчитан Дедовым И.И. и коллегами [3]. Адаптировав эти данные к настоящему моменту с помощью пересчёта на коэффициент инфляции за период с 2010 до 2015 гг. по данным Росстата РФ, мы получили стоимость события.

Таблица 4

Стоимость лечения 1 случая осложнения в год, руб.

Состояние здоровья / осложнения	Стоимость в год, руб.
Диабет без осложнений	77819,50
Ишемическая болезнь сердца	327331,30
Инфаркт миокарда (нелетальный)	523911,60
Сердечная недостаточность	35109,00
Инсульт (нелетальный)	386244,80
Ампутация	566587,30
Слепота	60809,80
Почечная недостаточность	656781,20
Смертность от диабета	433726,80
Другие случаи с летальным исходом	346981,40

Количество осложнений в год в каждой группе сравнения было рассчитано с использованием описанной выше Марковской модели переходов СД 2 типа на основе исследования UKPDS (The United Kingdom Prospective Diabetes Study) [18].

На рис. 4 представлены прямые и косвенные затраты на 1 больного с СД 2 типа в год с учётом стоимости лекарственного препарата, медицинских услуг на ведение пациента с СД 2 типа без осложнений и стоимости осложнений.

Согласно проведённому анализу, алоглиптин показал наиболее экономически выгодный профиль применения (рис. 5), сокращение затрат на терапию пациентов с СД 2 типа при его применении составляет 6 790,53 руб., 10 488,73 руб., 1 703,68 руб. и 5 713,38 руб. в год соответственно по сравнению

с терапией линаглиптином, ситаглиптином, вилдаглиптином и саксаглиптином соответственно.

Анализ эффективности затрат. Методология, используемая в модели для расчёта показателей эффективности затрат, представлена в ОСТ «Клинико-экономические исследования. Общие положения» от 27 мая 2002 г. №163.

Поскольку косвенные затраты при использовании препаратов аналогичного класса не отличались друг от друга, анализ эффективности был проведён с учётом только прямых затрат на лекарственные препараты сравнения по формуле:

$$CEA = DC \div Ef$$

где: CEA — соотношение затраты/эффективность (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности);

DC — прямые затраты;

Ef — эффективность лечения (в выбранных единицах).

В качестве критерия эффективности была принята способность препаратов снижать уровень HbA_{1c} на 1% в течение года.

Наименьшие затраты на достижение критерия эффективности выявили в группе алоглиптином, наибольшие — при использовании ситаглиптина (рис. 6).

Анализ полезности затрат. В анализе полезности затрат для оценки эффективности использовался инкрементальный показатель полезности, отображающий число сохранённых лет качественной жизни — QALY, поскольку он позволяет оценить комплексный эффект применения препарата.

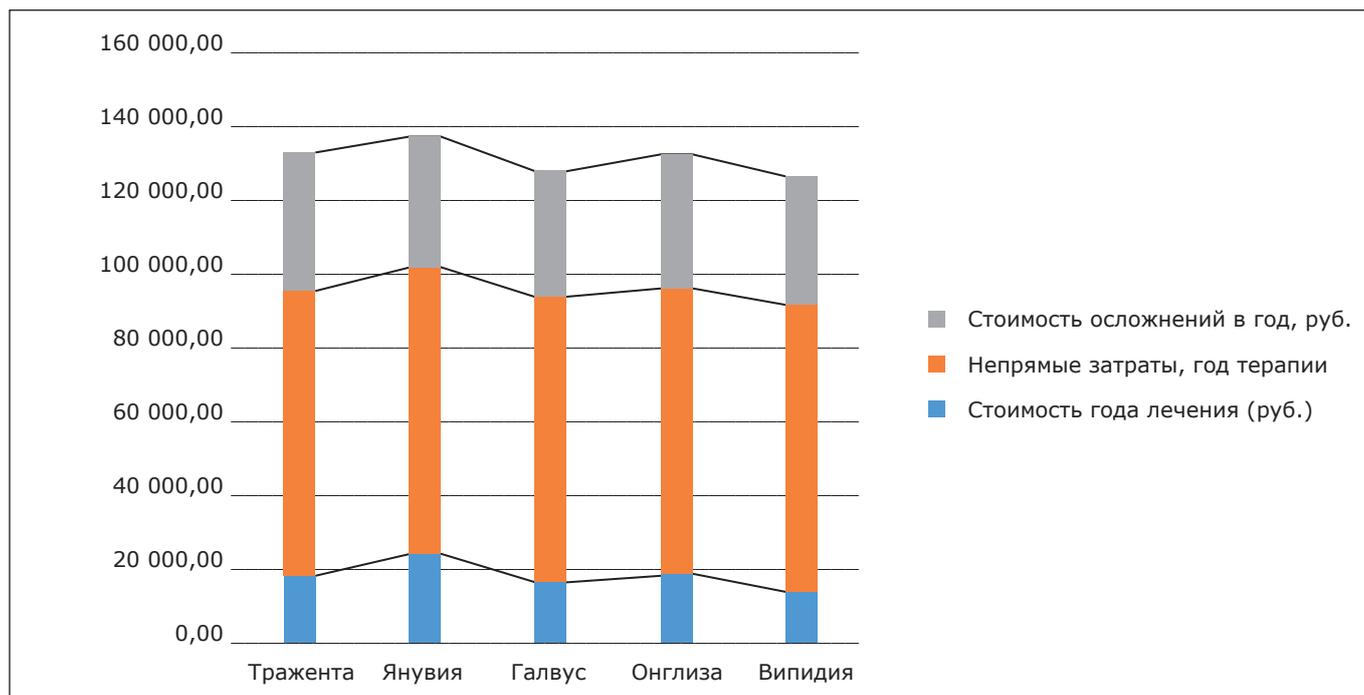


Рис.4. Прямые и косвенные затраты в расчете на 1 больного СД 2 типа в год в каждой группе сравнения

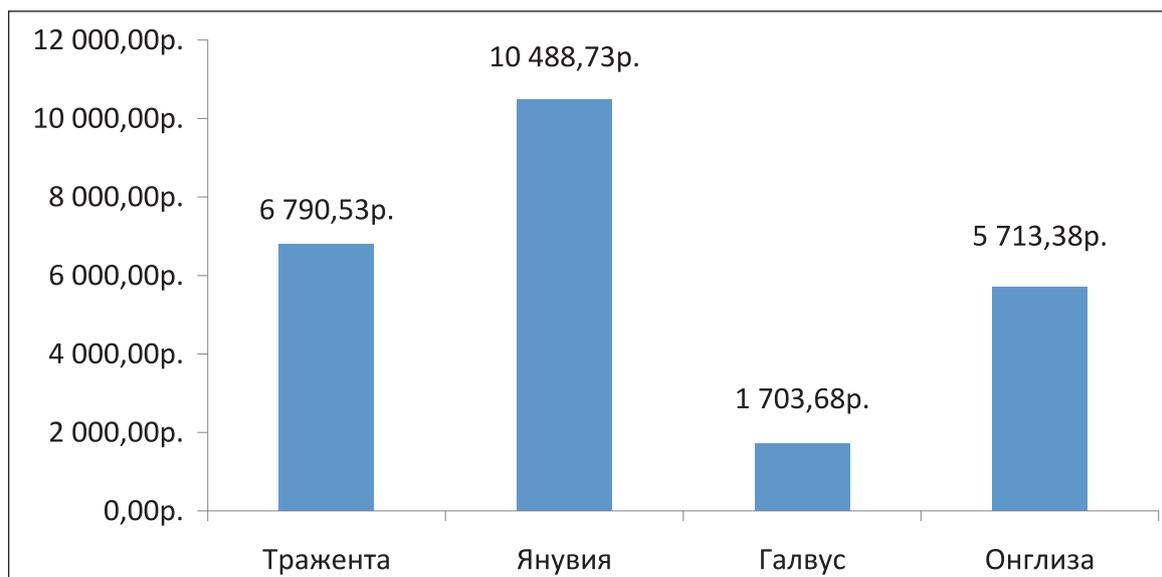


Рис.5. Выгода (в руб.) при применении алоглиптина в сравнении с препаратами сравнения

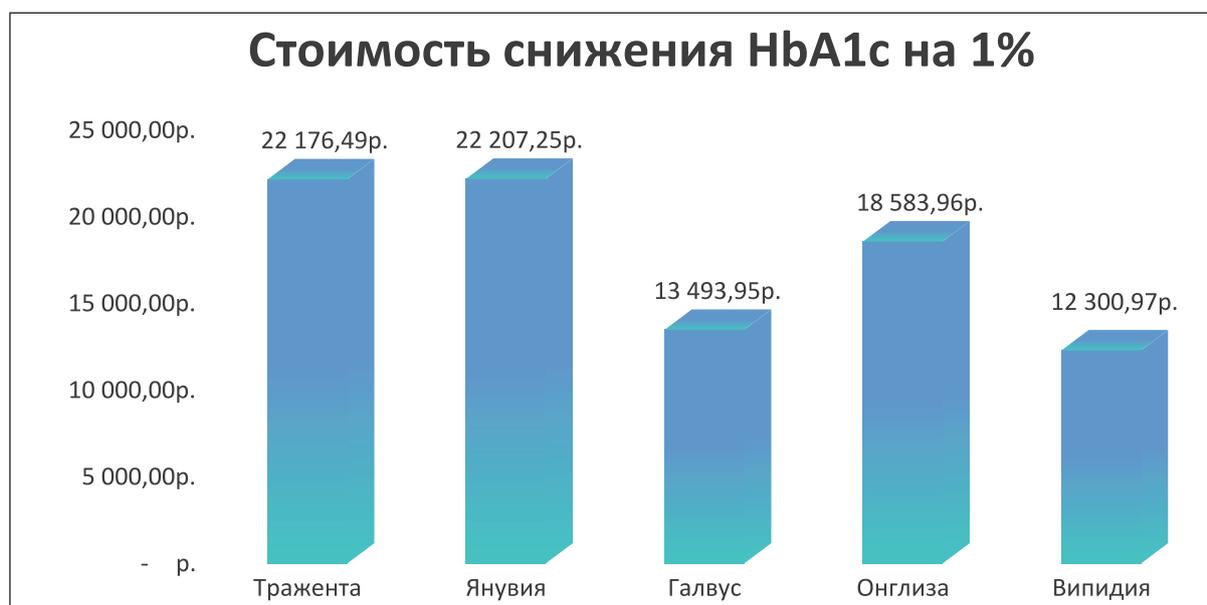


Рис. 6. Результаты анализа эффективности затрат для сравниваемых препаратов

Для расчёта суммарного QALY на весь период моделирования были использованы показатели полезности для каждого из состояний, в котором пребывает пациент в течение одного годового цикла. Существование различного уровня полезности обусловлено возникновением у пациента осложнений сахарного диабета, каждое из которых приводит к определённому уменьшению QALY в год события и последующие годы.

Базовое значение QALY для пациентов с СД 2 типа, не имевших до вступления в исследование серьёзных микрососудистых и макрососудистых осложнений было принято за 0,82 по данным исследования «Using the EQ-5D index score as a predictor of outcomes in patients with type 2 diabetes» [9].

Возникновение осложнения или смерть пациента означало уменьшение QALY. В случае смерти значение QALY уменьшалось до 0 с года наступления события до конца периода моделирования. Возникновение осложнения означало определённую потерю в QALY как в год события, так и в последующие годы (табл. 5).

Ввиду того, что все пациенты по стандарту принимали постоянную дозу метформина перед добавлением к терапии сравниваемых препаратов, при расчёте QALY использовались данные о скорректированной на приём метформина эффективности препаратов. Таким образом, полученные данные отражают эффективность комбинированной терапии метформином и ингибиторами ДПП-4 (рис.7).

Таблица 5

Снижение QALY в зависимости от исходов сахарного диабета 2 типа [8, 10, 16]

Исходы	Первый и последующие года
Ишемическая болезнь сердца	0,090
Инфаркт миокарда	0,055
Инфаркт миокарда (последующие года)	0,012
Хроническая сердечная недостаточность	0,108
Инсульт головного мозга	0,164
Частичная слепота	0,029
Полная слепота	0,074
Терминальная стадия хронической болезни почек	0,263
Трансплантация почки	0,075
Ампутация	0,280
За единицу снижения ИМТ	0,017
За единицу увеличения ИМТ	0,047

Ввиду того, что количество QALY, обеспечиваемых применением различных ингибиторов ДПП-4, клинически сопоставимо, был рассчитан коэффициент полезности затрат (CUR — cost-utility ratio), показывающий дополнительные затраты, необходимые для обеспечения 1 дополнительного QALY для каждого препарата сравнения, по формуле:

$$CUR = DC \div QALY,$$

где: DC — прямые затраты;
QALY — полезность для медицинских вмешательств.

Поскольку для всех препаратов группы ингибиторов ДПП-4 величина коэффициента полезности затрат (CUR) за один QALY ниже 1 648 924 руб. — «порог готовности платить» (WTP — willingness-to-pay ratio) в РФ за 2015 г., применение данных препаратов является экономически эффективным [4], а так как величина показателя CUR ниже $\frac{1}{3}$ WTP (464 700 руб.), то вмешательство является экономически выгодным [5].

На рис. 8 отражена величина CUR для каждого из препаратов сравнения.

Стоит отметить, что для алоглиптина показатель CUR оказался минимальным — 27 150 руб. за 1 QALY при 10-летнем горизонте моделирования, что делает этот препарат предпочтительным в своей группе в плане стратегии снижения нагрузки на бюджет здравоохранения.

Анализ чувствительности. Для оценки устойчивости модели был выполнен однофакторный анализ чувствительности, который проводится при отсутствии необходимости более подробного анализа в рамках предпринятого объема исследования [6]. Для проведения анализа выбраны переменные, характеризующие стоимость препаратов сравнения. В рамках анализа чувствительности их значения изменялись по 1% до точки, в которой влияние измене-



Рис.7. Данные о влиянии терапии на количество добавленных лет качественной жизни (QALY)

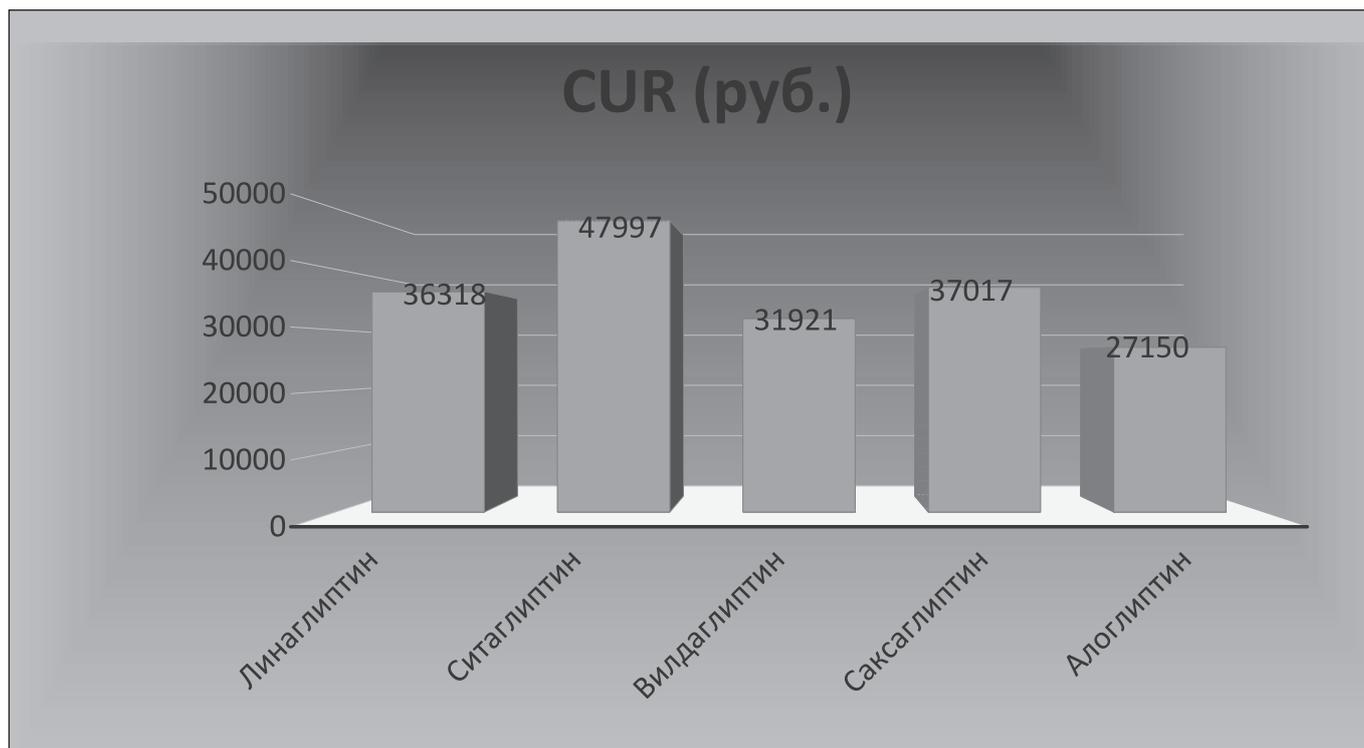


Рис.8. Коэффициент полезности затрат (CUR) для препаратов сравнения

ния на результаты исследования становилось существенным.

Однофакторный анализ чувствительности показал, что результаты анализа полезности затрат устойчивы к изменению цены на алоглиптин более чем на 15%, что говорит о высокой степени достоверности модели.

Выводы

1. На основании моделирования развития осложнений СД 2 типа было определено, что добавление ингибиторов ДПП-4 к терапии метформином позволяет за 10 лет на 1000 пациентов дополнительно избежать от 34 до 50 случаев слепоты, от 34 до 50 случаев инфаркта миокарда, от 7 до 10 случаев инсульта мозга, от 14 до 20 случаев ампутации нижних конечностей, за счет дополнительного снижения уровня HbA1c.

В частности, добавление препарата алоглиптин (Випидия) к терапии метформином позволяет дополнительно избежать 46 случаев слепоты, 46 случаев инфаркта миокарда, 10 инсультов и 19 ампутаций на 1000 пациентов за 10 лет.

- Анализ экономической эффективности применения ингибиторов ДПП-4, показал, что затраты на лекарственные средства составили 17 644,95 руб., 23 761,76 руб., 15 922,86 руб., 18 212,28 и 13 531,07 руб. для препаратов линаглиптин (Тражента®), ситаглиптин (Янувия®), вилдаглиптин (Галвус®), саксаглиптин (Онглиз®) и алоглиптин (Випидия®), соответственно, за год терапии СД 2 типа. Затраты на терапию СД 2 типа минимальны при использовании препарата алоглиптин.
- Сокращение прямых и непрямых затрат на терапию пациентов с СД 2 типа при применении алоглиптина составляет 6 790,53 руб., 10 488,73 руб., 1 703,68 руб. и 5 713,38 руб. в год по сравнению с терапией линаглиптином, ситаглиптином, вилдаглиптином и саксаглиптином, соответственно.
- Стоимость обеспечения 1 дополнительного QALY, при добавлении алоглиптина к метформину в соответствии со стандартами медицинской помощи при СД 2 типа составляет 27 150 руб. за 1 QALY. С учётом «порога готовности платить» в 1 648 924 руб., применение алоглиптина для повышения качества жизни пациентов, страдающих СД 2 типа, в РФ является экономически оправданным.

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск). // Сахарный диабет. — 2015. — Т. 18. — №. 1S.
2. Балаболкин М.И. Фармакоэкономика сахарного диабета. // Фарматека. — 2003. — Т. 16. — С. 13-16.
3. Сунцов Ю.И. и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007—2012 годы». // Сахарный диабет. — 2013. — №. 2S.
4. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. // Фармакоэкономика. — №1 — 2011. С.7-12.
5. Ягудина Р.И., Сороковиков И.В. Методология проведения анализа «затраты-полезность» при проведении фармакоэкономических исследований. // Фармакоэкономика. — №2 — 2012. С.9-12.
6. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Новиков И.В. Современная методология анализа чувствительности в фармакоэкономических исследованиях. // Фармакоэкономика. 2010; N4: с.8-12.
7. Ashcroft F.M., Rorsman P. Diabetes mellitus and the β cell: the last ten years. // Cell. — 2012. — Т. 148. — №. 6. — С. 1160-1171.
8. Clarke P, Gray A., Holman R. Estimating Utility Values for Health States of Type 2 Diabetic Patients Using the EQ-5D (UKPDS 62). // Medical Decision Making, Vol. 22, No. 4, 340-349 (2002).
9. Clarke P. M. et al. Using the EQ-5D index score as a predictor of outcomes in patients with type 2 diabetes. // Medical care. — 2009. — Т. 47. — №. 1. — С. 61-68.
10. Currie C.J. et al. The routine collation of health outcomes data from hospital treated subjects in the Health Outcomes Data Repository (HODaR): descriptive analysis from the first 20,000 subjects. // Value in health. — 2005. — Т. 8. — №. 5. — С. 581-590.
11. Dall T.M. et al. The economic burden of elevated blood glucose levels in 2012: diagnosed and undiagnosed diabetes, gestational diabetes mellitus, and prediabetes. // Diabetes Care. — 2014. — Т. 37. — №. 12. — С. 3172-3179.
12. Esposito K. et al. A nomogram to estimate the HbA1c response to different DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 98 trials with 24 163 patients. // BMJ open. — 2015. — Т. 5. — №. 2. — С. e005892.
13. Hocher B., Reichetzeder C., Alter M.L. Renal and cardiac effects of DPP4 inhibitors—from preclinical development to clinical research. // Kidney and Blood Pressure Research. — 2012. — Т. 36. — №. 1. — С. 65-84.
14. IMS Health (2007): Medical Ambition II — Supplement: Extension to newly diagnosed patients, Basel Switzerland; In: Novo Nordisk S/A (2007) Changing Diabetes Barometer First Report, 63.
15. International Diabetes Federation. IDF Diabetes, 7 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. <http://www.diabetesatlas.org>.
16. Oxford Outcomes. Societal and patient utilities for type 2 diabetes health states: A Canadian, Australian and United Kingdom perspective, Final Report, August 12, 2011.
17. Roglic G. World Diabetes Congress 2015: The Global Health Challenges Stream.// Diabetes research and clinical practice. — 2015. — Т. 108. — №. 2. — С. 367-368.
18. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., Matthews D.R., Manley S.E., Cull C.A., Hadden D., Turner R.C., Holman R.R.: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. // BMJ 321:405—412, 2000.
19. Wu D., Li L., Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. // Diabetes, Obesity and Metabolism. — 2014. — Т. 16. — №. 1. — С. 30-37.

Клинико-экономический анализ ликсисенатида при сахарном диабете 2 типа

Колбин А.С.¹, Мосикян А.А.¹, Курьлев А.А.¹, Балыкина Ю.Е.², Проскурин М.А.², Чжао В.¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

² Санкт-Петербургский Государственный университет

Резюме. Использование агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) считается новым шагом в лечении больных сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа). Основными привлекательными эффектами препаратов этого ряда являются благоприятный эффект на массу тела, минимальный риск гипогликемий, удобство дозирования и возможность комбинированного лечения с инсулином и его аналогами и т.п. Проведен клинико-экономический анализ агониста рецепторов ГПП-1 ликсисенатида для определения возможности государственного (страхового) возмещения расходов на лечение в сочетании с базальным аналогом инсулином гларгин. **Методы:** С помощью созданной модели СД 2 типа было проведено сравнение прямых затрат (ПЗ) на схему гларгин+ликсисенатид и инсулинотерапию в режиме базал-болюс: гларгин+глулизин, детемир+аспарт, гларгин+аспарт, гларгин+лизпро, детемир+лизпро, детемир+глулизин. Также было проведено сравнение комбинаций метформина с другими агонистами рецепторов ГПП-1-эксенатидом и лираглутидом. За эффективность принято число пациенто-лет без осложнений в течение 1 года и число пациенто-лет с целевым уровнем гликированного гемоглобина за этот же период. Определяли затраты на фармакотерапию основного заболевания и его осложнений, а также на медицинскую помощь (амбулаторную, скорую, стационарную). Были рассчитаны параметры «стоимость-эффект», включая инкрементальный, проведен анализ влияния на бюджет. **Результаты:** Наибольшие ПЗ с горизонтом моделирования 2 года определены для детемир+аспарт 277 356 руб., ПЗ гларгин+ликсисенатид были ниже на 5,6%. Разница возникала вследствие различной стоимости агонистов ГПП-1, инсулинов, а также расходов на гипогликемии. Так, при использовании схемы детемир+аспарт затраты на инсулины были наибольшими среди сравниваемых стратегий — 77 763 руб. Также в данной группе были наибольшие затраты на гипогликемию. Коэффициенты CER (cost-effectiveness ratio) составили 2 456 руб., 3 752 руб. и 3 980 руб. для гларгин+глулизин, гларгин+ликсисенатид и детемир+аспарт соответственно. Наибольшие ПЗ были при применении комбинаций детемир+глулизин — 281 628 руб., а также детемир+лизпро — 278 744 руб. Применение ликсисенатида требовало меньших доз инсулина (гларгин) в сравнении с другими комбинациями, что отражалось в меньших расходах на инсулин (54 186 руб. на гларгин против 81 289 руб. в группе детемир+глулизин на 2 года). Число пациенто-лет с целевым уровнем гликированного гемоглобина также было одинаково во всех схемах сравнения. При этом схема гларгин+ликсисенатид была наименее затратна. Среди схем с агонистами рецепторов ГПП-1 наибольшие ПЗ были при применении комбинации метформин+лираглутид — 741 531 руб. (на 2 года) Использование стратегии гларгин+ликсисенатид понижает суммарные затраты на 65%. **Заключение:** Схема гларгин+ликсисенатид более экономична в сравнении со схемами метформин+эксенатид, метформин+лираглутид, детемир+короткодействующие аналоги инсулина. Схема гларгин+ликсисенатид не имеет экономических преимуществ со схемой гларгин+глулизин, но реже вызывает гипогликемии. Схема гларгин+ликсисенатид является экономически приемлемой для государственного (страхового) возмещения.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, ликсисенатид, инсулин гларгин, клинико-экономический анализ, фармакоэкономика

Economic analysis of Lixisenatide in Diabetes Mellitus Type 2

Kolbin A.¹, Mosikyan A.¹, Kurilev A.¹, Balykina Yu.², Proskurin M.², Zhao W.¹

¹ The First Saint-Petersburg State Pavlov Medical University

² Saint-Petersburg State University

Abstract: Usage of glucagon like peptide-1 receptors' agonists (aGLP-1) is a new step in the treatment of Diabetes Mellitus Type 2 (DM 2). General attractive effects are positive effect on bodyweight, lower risk of hypoglycemia, compliance and possibility of combination with insulin or it's analogues etc. Clinical-economic analysis of Lixisenatide in combination with insulin glargine has been performed for evaluation of reasons for state or insurance budgeting. **Methods:** Model of

DM 2 has been used for comparison of Direct Costs (DC) of glargine+lixisenatid and basal bolus glargine+glulisine, detemir+aspart, glargine+aspart, glargine+lispro, detemir+lispro, detemir+glulisine as well as with combinations of metformin with exenatide or liraglutide. Efficacy criteria were amount of patient-years without complications during one-year period and amount of patient-years with targeted HbA1c level. Calculation cost has included: expenditures on pharmacotherapy of DM2 and complications, costs of out-patients aid, emergency and hospital treatment. Cost-efficacy ratio and incremental cost-efficacy rate as well Budget Impact have been performed. *Results:* Highest DC based on 2-year horizon of modelling were calculated for detemir+aspart -277 356 RUR, DC for glargine+lixisenatide was less on 5,6%. Costs of aGLP-1 and insulins were different, and expenditures on hypoglycemia too. Thus detemir+aspart were most expensive 77 763 RUR. Also in this group treatment of hypoglycemia was very costly. CERs (cost-effectiveness ratios) were 2 456 RUR, 3 752 RUR and 3 980 RUR. for glargine+glulisine, glargine+lixisenatide and detemir+aspart accordingly. Highest level of DC has been done for detemir+glulisine 281 628 RUR and detemir+lispro 278 744 RUR. Lixisenatide has led to insulin (glargine) dose reduction in compare with other combinations that reflected in less cost (54 186 RUR for glargine vs 81 289 RUR for detemir+glulisine during 2 years). Amount of patient-years with targeted level of HbA1c was the same in different treatment options but scheme glargine+lixisenatide was less costly DC among schemes with another aGLP-1 was less in glargine+lixisenatide on 65% in compare with metformin+liraglutide (741 531 RUR with 2-years of modelling horizon). *Conclusion:* Scheme glargine+lixisenatide more cost-saving regimen in compare with metformin+exenatide, metformin+liraglutide, detemir+short acting insulin analogues Scheme glargine+lixisenatide has not benefits in compare with glargine+glulisine but has less hypoglycemia level. Glargine+lixisenatide is an economic appropriate scheme for state (insurance) budgeting.

Corresponded author: Alexey Kolbin, Head of Clinical Pharmacological and Evidence Based Medicine Dept., First Saint-Petersburg State Pavlov Medical University, Professor, alex.kolbin@mail.ru

Key words: Diabetes Mellitus Type 2, Lixisenatide, insulin glargine, cilinical-economic analysis, pharmacoeconomics

Автор, ответственный за переписку:

Колбин Алексей Сергеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ) делает акцент на индивидуальном подходе к лечению пациентов сахарным диабетом 2 типа (СД 2 типа), принимая во внимание возраст больных, длительность заболевания, выраженность осложнений, соматических отягощений, рисков и т.д. [1]. Приоритетом при выборе терапии должны стать безопасность и эффективность лечения. Стоимость сахароснижающих препаратов представляет собой малую часть всех затрат на лечение СД (включая средства самоконтроля, лечение гипогликемических эпизодов и их последствий, госпитализаций и т.д.). Наибольшая часть расходов связана с лечением осложнений заболевания, развитие которых неизбежно при отсутствии адекватного гликемического контроля [2].

Ликсисенатид (Ликсумия, «Санофи», Франция) является агонистом рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) [3], эффективно используется при СД 2 типа. По мнению РАЭ, агонисты рецепторов ГПП-1 в целом, и ликсисенатид в частности, могут быть предпочтительны при СД 2 типа при наличии ожирения и артериальной гипертензии, поскольку снижают массу тела и уменьшают систолическое АД [1, 4]. Также определенными преимуществами агонистов рецепторов ГПП-1 перед другими группами сахароснижающих препаратов

являются низкий риск гипогликемии и потенциальный протекторный эффект на бета-клетки поджелудочной железы [5]. Ликсисенатид применяется в комбинациях с метформином, препаратами сульфонилмочевины (ПСМ), а также в комбинации с инсулином с или без метформина и ПСМ [3].

Ликсисенатид стимулирует секрецию инсулина бета-клетками панкреатических островков Лангерганса в ответ на гипергликемию. При снижении концентрации глюкозы в крови до нормальных значений стимуляция секреции инсулина прекращается, что уменьшает риск развития гипогликемии. При гипергликемии ликсисенатид одновременно подавляет секрецию глюкагона, однако при этом сохраняется защитная реакция секреции глюкагона в ответ на гипогликемию [3]. Ликсисенатид применяется подкожно 1 раз/сут в отличие от эксенатиды, применяемого 2 раза/сут [6]. Ликсисенатид отличается от лираглутида, применяемого также 1 раз/сут, по действию на глюкозу плазмы натощак (ГПН) и постпрандиальную гликемию (ППГ), показывая более выраженный эффект снижения уровня постпрандиальной глюкозы плазмы в сравнении с лираглутидом [7], что позволяет использовать ликсисенатид у «некомпенсированных пациентов» с СД 2 типа с нормальным уровнем ГПН, но высокой ППГ.

Таблица 1

Влияние инсулинов на значения гликированного гемоглобина и массу тела пациентов

Инсулин	Гларгин	Детемир	Аспарт	Лизпро	Глулизин
HbA _{1c} , %	-1.25 [34]	-0.94 [34]	-0.91 [35]	-0.99 [36]	-0.84 [33]
Вес, кг	+2.7 [34]	+1.2 [34]	0 [35]	+2.1 [37]	+1.37 [33]

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Также выраженный эффект снижения ППГ за счет подавления секреции глюкагона и замедления опорожнения желудка был показан в мета-анализе 6-ти рандомизированных клинических исследований (РКИ) [8]. Этот эффект ликсисенатида лег в основу исследований его применения в комбинации с базальным инсулином (инсулин гларгин) и показал эффективность и безопасность как в сравнении с плацебо, так и с прандиальным инсулином, в том числе с инсулином глулизин. Эффективность и безопасность ликсисенатида доказана в многочисленных международных РКИ (программа GetGoal), в которых также участвовали и российские пациенты [9, 10].

Были проведены прямые сравнения ликсисенатида и лираглутида [11]. Это было многоцентровое рандомизированное открытое исследование в трех группах, сравнивавшее применение ликсисенатида в дозе 20 мкг и лираглутида в дозах 1,2 мг и 1,8 мг один раз в сутки в течение 8 недель в комбинации с инсулином гларгин после оптимизированной титрации его дозы. Были продемонстрированы сопоставимые по эффекту результаты двух агонистов рецепторов ГПП-1 в сочетании с инсулином гларгин при СД 2 типа.

Особое значение ликсисенатид имеет для больных пожилого возраста, у которых базально-болюсная инсулинотерапия может сопровождаться гипогликемическими событиями. В сравнении с применением прандиального инсулина при базально-болюсном и базал-плюс режимах инсулинотерапии, добавление ликсисенатида к базальному инсулину сопровождается меньшим риском гипогликемий [10]. Потенциальная клиническая польза ликсисенатида при СД 2 типа не вызывает сомнения. Однако необходим экономический анализ комбинации гларгин+ликсисенатид с точки зрения возможности возмещения расходов на государственном (страховом) уровне.

Цель работы — определение клинико-экономических параметров ликсисенатида для определения возможностей возмещения (государственного, страхового).

В рамках достижения цели выполнялись следующие задачи:

1. Оценка рисков развития осложнений СД 2 типа;
2. Адаптация валидированной модели для определения сравнительной эффективности схемы с применением ликсисенатида в сочетании с инсулином гларгин при СД 2 типа и других вариантов лечения с использованием аналогов инсулина в режиме базал-болюс;

Таблица 2

Целевые значения гликированного гемоглобина для различных возрастных групп с учетом наличия/отсутствия осложнений

Возраст	Осложнения	Целевой HbA _{1c}
<40	нет	≤6,5
	есть	≤7,0
40-59	нет	≤7,0
	есть	≤7,5
≥60	нет	≤7,5
	есть	≤8,0

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

3. Адаптация модели для определения сравнительной эффективности схемы с применением ликсисенатида в сочетании с инсулином гларгин при СД 2 типа и других агонистов рецепторов ГПП-1 в сочетании с метформином;
4. Расчет стоимостных характеристик построенных моделей.

Подробное описание модели было дано нами ранее [12]. Вкратце она представляет собой моделирование демографических, физиологических и патофизиологических характеристик условного пациента за заданный период времени. Подобный подход позволяет оценить риски возникновения осложнений. Эта модель позволяет учесть показатели эффективности противодиабетических средств с течением времени, как в краткосрочной, так и среднесрочной перспективе (2-5 лет). Дополнительно для каждого из состояний модели допускалась возможность расчета затрат на оказание медицинской помощи.

В качестве коэффициентов для расчетов риска возникновения различных осложнений были использованы соответствующие значения из исследований UKPDS [13] и EAGLE [14].

Были рассмотрены 2 схемы лечения: базис-болюсная инсулинотерапия+метформин в среднейточной дозировке (DDD) и инсулинотерапия+ликсисенатид+метформин.

В качестве критерия эффективности терапии была взята действенность (efficacy) по результатам клинических исследований. При анализе литературы предпочтение отдавали мета-анализам и систематическим обзорам эффективности инсулинов гларгин, глулизин, детемир, аспарт и лизпро (табл. 1).

Эффективность глизина и ликсисенатида взята из опубликованных данных клинических испытаний [10]. В качестве критерия эффективности терапии рассматривали изменение HbA1C за сопоставимый период времени.

При моделировании эффекта терапии исходили из допущения, что лечение осуществляется по принципу treat to target — лечение до достижения определенного врачом уровня HbA1C в зависимости от возраста больного, наличия осложнений СД 2 типа и гипогликемий [1].

Методы

Для клинико-экономического анализа использованы отраслевые стандарты “Клинико-экономического исследования” применяемые в нашей стране [15]: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержки); определение критериев эффективности, выбор исходов; формирование выводов и рекомендаций [16, 17]. Данные по затратам и эффективности получены путем симуляции течения заболевания с использованием модели СД 2 типа и учета эффектов терапии. Для фармакоэкономических подсчетов применен анализ эффективности затрат (cost effectiveness analysis / CEA) с определением коэффициента CER (cost-effective ratio) по формуле

$$CER = ПЗ/ЭФ,$$

где ПЗ — прямые затраты (руб.);
ЭФ — эффективность (количество больных, достигших целевого уровня HbA1C в процентах).

При превышении ЭФ и ПЗ одного из исследуемых режимов по сравнению с другим, был проведен анализ эффективности затрат с расчетом инкрементальных коэффициентов эффективности затрат (incremental cost-effectiveness ratios — ICERs) по формуле

$$ICER = (ПЗ 1 метода — ПЗ 2 метода) / (ЭФ 1 метода — ЭФ 2 метода)$$

Данный анализ определяет дополнительные затраты для предотвращения 1 случая смерти и/или сохранения 1 года жизни (или других показателей).

Полученные результаты оценены по показателю «порог готовности общества платить» (порог фармакоэкономической целесообразности, cost-effectiveness threshold), рассчитываемый как трехкратный внутренний валовой продукт (ВВП) на душу населения.

Характеристики «моделируемого» пациента приведены в табл. 3 на основании данных исследования ACCORD для СД 2 типа [18].

Схемы сравнения для комбинации гларгин+ликсисенатид с базал-болусной инсулинотерапией при СД 2 типа представлены в табл. 4.

Таблица 3

Характеристики пациента, используемые в модели для расчета рисков развития осложнений

Показатель	Ед. изм.	Значение	
		Среднее	95% ДИ*
<i>Демографические</i>			
Возраст	—	62	55-69
Пол	муж/жен	муж	60,4% — муж
Рост	См	165	160-175
Вес	Кг	88,4	73-104
Курение сейчас	да/нет	нет	58,5% — да
Курение в прошлом	да/нет	да	60% — да
Длительность с момента установления диагноза СД	лет	11,0	3-19
<i>Биохимические</i>			
HbA1C (на момент установки диагноза)	%	9,0	7,2-9,2
HbA1C (на текущий момент)	%	7,4	6,0-8,0
ЛПВП (на момент установки диагноза)	ммоль/л	1,21	0,8-1,4
ЛПВП (на текущий момент)	ммоль/л	1,10	0,8-1,4
ЛПНП	ммоль/л	3,42	1,8-3,6
ТГ	ммоль/л	4,9	1,2-8,6
АД систолическое (на момент установки диагноза)	мм рт. ст.	136	119-153
АД систолическое (на текущий момент)	мм рт. ст.	136	115-151

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ХС общий — холестерин общий; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ТГ — триглицериды; сАД — систолическое артериальное давление

* ДИ — доверительный интервал.

Таблица 4

Моделируемые схемы терапии

Исследуемая схема	Схема сравнения
Гларгин+Ликсисенатид	Гларгин+Глулизин
	Гларгин+Аспарт
	Гларгин+Лизпро
	Детемир+Аспарт
	Детемир+Лизпро
	Детемир+Глулизин

Число пациенто-лет без осложнений рассчитывается исходя из рисков каждого из осложнений (вероятности его развития за 1 год), времени с момента постановки диагноза и сопутствующих факторов риска осложнений. В исследовании IDMPS [2] также была определена частота микро- и макрососудистых осложнений СД 2 типа в российской популяции, которая была использована нами при анализе (табл. 5). Еще одним важным показателем сравнения различных схем терапии является частота гипогликемий (событий/пациенто-год). В данной модели сравнивается безопасность трех схем: гларгин+ликсисенатид, гларгин+глулизин и детемир+аспарт. Сравнительная характеристика вышеперечисленных схем представлена в табл. 6.

Таблица 5

Частота осложнений СД 2 типа по данным исследования IDMPS

Возраст	40-59 лет	≥60 лет
Макрососудистые осложнения	2%	0%
Микрососудистые осложнения	43%	40%
Микро- и макрососудистые осложнения	31%	45%
Нет осложнений	25%	13%

Таблица 6

Данные по безопасности моделируемых схем терапии

Схема терапии	Частота гипогликемий, событий/пациенто-лет	Частота тяжелых гипогликемий, событий/пациенто-лет
Гларгин+Ликсисенатид	2,3[9]	0 [9]
Гларгин+Глулизин	4,1 [9]	0,02 [9]
Детемир+Аспарт	9,4 [20]	2.3 [19]
Гларгин+Лизпро*	16.4 [19]	2.3 [19]
Детемир+Глулизин*	16.4 [19]	2.3 [19]
Детемир+Лизпро*	16.4 [19]	2.3 [19]

* Частота гипогликемий приведена по [19].

Критерии эффективности терапии. Основываясь на результатах, полученных при моделировании, за критерии эффективности приняты:

1. Число пациенто-лет без осложнений на каждом из вариантов терапии (в течение 1 года);
2. Число пациенто-лет с целевым уровнем гликированного гемоглобина (в течение 1 года).

Исходя из структуры общей картины осложнений СД 2 типа, полученной в IDMPS [2], нет осложнений у 40% больных моложе 40 лет, у 25% — в возрасте от 40 до 59 лет и у 13% — 60 и старше. Нами доли больных по возрастам также рассчитаны по данным IDMPS (табл. 7).

Таблица 7

Распределение целевых уровней гликированного гемоглобина в выборке IDMPS

Возраст	Осложнения	% пациентов	Целевой HbA1c	% пациентов
меньше 40	нет	0,4	≤ 6,5	0,4
	есть	0,6	≤7,0	10,0
40-59	нет	9,4		
	есть	28,0	≤7,5	36,0
больше 60	нет	8,0	≤8,0	53,6
	есть	53,6		

HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Усредненное значение HbA1c для моделирования (допущение) составило $0,004 \cdot 6,5 + 0,1 \cdot 7,0 + 0,36 \cdot 7,5 + 0,536 \cdot 8,0 = 7,7\%$ и было использовано в качестве целевого уровня для всех пациентов при расчете числа пациенто-лет с целевым уровнем гликированного гемоглобина. Для построения модели принято допущение о 10% повышении исходной дозы инсулина при превышении целевого значения уровня гликированного гемоглобина и последующем сохранении повышенной дозы до очередного превышения целевого значения уровня HbA1c.

При расчете учитывали следующие прямые медицинские затраты.

1. Затраты на медицинскую помощь:
 - a. Затраты на амбулаторно-поликлиническую помощь;
 - b. Затраты на скорую медицинскую помощь;
 - c. Затраты на стационарную помощь;
2. Затраты на лечение СД 2 типа

Стоимости аналогов инсулина использованы из Государственного реестра предельных отпускных цен [28]:

Инсулин гларгин (Лантус СолоСтар, ЗАО «Санофи-авентис Восток», Россия) 1500 МЕ — 2 793, 77 руб.;
 Инсулин глулизин (Апидра СолоСтар, ЗАО «Санофи-авентис Восток», Россия) 1500 МЕ = 1 732,06 руб.;
 Инсулин детемир (Левемир ФлексПен, «Ново Нордиск», Дания) 1 500 МЕ — 2 133,21 руб.;
 Инсулин аспарт (НовоРапид ФлексПен, «Ново Нордиск», Дания) 1 500 МЕ — 1 516,25 руб.;
 Инсулин лизпро (Хумалог, «Эли Лилли», Франция) 1 500 МЕ — 1 372, 00 руб.

Остальные стоимости определены на основании данных о ценах на препарат в аптеках г.Москвы (медиана) [29]:

Ликсисенатид (Ликсумия, «Санофи», Франция) 0,1 мг/мл (20 мкг/доза) 3 мл x 2 шприц-ручки — 4 650 руб.

Эксенатид (Байета, «Эли Лилли», Швейцария) 250 мкг/мл в шприц-ручках 2,4 мл — 6100 руб.

Лираглутид (Виктоза, «Ново Нордиск», Дания) 6 мг/мл шприц ручка 3 мл №2 — 9 909 руб.

Стоимость мониторинга пациента в отсутствие медицинской помощи в связи с осложнениями СД 2 типа составляет 4 020 руб. в год, исходя из частоты посещений специалиста 1 раз в 3 месяца, а также из установленных [21] средних нормативов финансовых затрат ОМС на единицу объема медицинской помощи, равных 1 005 руб. за 1 обращение. Затраты на скорую медицинскую помощь составляют 524,31 руб. (средние нормативы объема скорой медицинской помощи — 0,3 вызова на 1 застрахованное лицо, средние нормативы финансирования 1 вызова скорой медицинской помощи — 1 747,7 рубля).

Расчет стоимости препаратов и терапии осложнений и необходимых исследований производился на основании Приложения 4-2 к Генеральному тарифному соглашению (ГТС) ТФ ОМС на 2016 год, а также для расчета использовалась стоимость предоставления услуги согласно Приложению 13 к Генеральному тарифному соглашению ТФ ОМС на 2016 год. Для услуг, стоимость которых не была указана в Прило-

жении 13, за стоимость услуги принималось среднее значение для услуг соответствующей категории. Стоимость койко-дня соответствует тарифам, представленным в Приложении 4 к Генеральному тарифному соглашению ТФ ОМС на 2016 год (табл. 8-9) [22].

Результаты

Были рассчитаны суммарные ПЗ при применении сравниваемых стратегий. Для всех стратегий сравнения временной горизонт моделирования составлял 2 года.

Часто встречающиеся варианты лечения СД 2 типа

Сравнение стоимостей схем гларгин+ликсисенатид и гларгин+глулизин и детемир+аспарт (рис. 1) показало наибольшие ПЗ при применении комбинации детемир+аспарт 277 356 руб. Суммарные затраты при использовании гларгин+ликсисенатид были ниже на 5,6%, наименьшие затраты были при использовании схемы гларгин+глулизин. Разница возникла вследствие различной стоимости агонистов ГПП-1, инсулинов, а также расходов на гипогликемии. Так, при использовании схемы детемир+аспарт затраты на инсулины были наибольшими среди сравниваемых стратегий — 77 763 руб. Также в данной группе были наибольшие затраты на гипогликемию.

Таблица 8

Стоимость терапии осложнений СД (руб.)*

Осложнение	Тариф	Код тарифа по КСГ
Гипогликемия**	59.55	-
Тяжелая гипогликемия**	22 315.50	231080
Ретинопатия	13 893.00	271040
Отек диска зрительного нерва	16 779.00	271190
Кровотечение в стекловидное тело	14 508.00	271010
Катаракта	8 996.40	271130
Микро-, макроальбуминурия	24 052.10	341190
Последняя стадия хронического заболевания почек (диализ)	33 980.40	341200
Невропатия	20 940.80	261180
Диабетическая гангрена, флегмона (ампутация)	64 098.00	321640
Синдром диабетической стопы	26 636.40	421100
Острый инфаркт миокарда	27 425.60	291080
Стенокардия напряжения	22 873.20	421170
Сердечная недостаточность	36 691.20	291110
Острое нарушение мозгового кровообращения (по ишемическому типу)	33 852.00	261210
Стоимость стационарного лечения гипогликемического синдрома	22 315,50	

* Тарифы рассчитаны в соответствии с Генеральным Тарифным Соглашением (ГТС) Санкт-Петербурга на 2016 год с учетом длительности лечения по КСГ, указанной в ГТС.

** Нетяжелая гипогликемия не требует оказания скорой помощи или госпитализации и купируется пищей с высоким содержанием глюкозы. Предполагается, что пациент использует в среднем 3 тест-полоски, стоимостью 19,85 руб./штука на каждый эпизод гипогликемии.

Таблица 9

Суточная стоимость инсулинотерапии и агонистов рецепторов ГПП-1 при СД 2 типа

МНН	DDD (ME)[23]	Стоимость (руб./сут)	Схема терапии	Стоимость терапии (руб./сут)
Гларгин*	30.10	72.83	Гларгин + Ликсисенатид	222.83
Детемир*	47.92	82.46	Гларгин + Глулизин	99.63
Глулизин*	20.24	26.80	Гларгин+ Аспарт	94.89
Аспарт	20.24	22.06	Гларгин + Лизпро	95.43
Лизпро	20.24	22.60	Детемир + Аспарт	104.52
Ликсисенатид	0.02 мг	150.00	Детемир + Лизпро	105.06
Эксенатид	0.015 мг	171.02	Детемир + Глулизин	109.26
Лираглутид	1,2 мг	330,32		

МНН — международное непатентованное название; DDD — (defined daily dose) — средняя установленная суточная дозировка.
 * Суточная доза определена на основании [9]. Средняя суточная доза инсулинов аспарт и лизпро приравнена к среднесуточной дозе инсулина глулизин. Средняя суточная доза инсулина детемир больше в сравнении с инсулином гларгин для достижения такого же эффекта по контролю СД 2 типа [24, 25]. Средневзвешенная разница в дозировках составила 59.2 % [26], что учтено при расчете средней суточной дозы инсулина детемир. За среднюю суточную дозу инсулина гларгин принята доза, рассчитанная на основании [27].

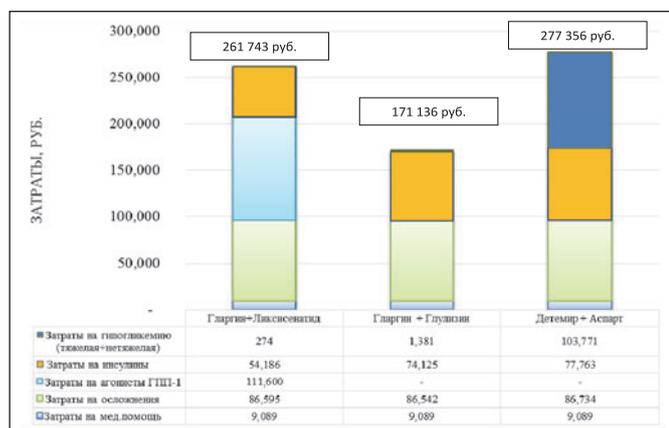


Рис. 1. Прямые медицинские затраты (ПЗ) за 2 года на 1 больного в зависимости от стратегии лечения СД 2 типа

На рис. 2 представлены распределения ПЗ для каждой стратегии лечения (временной горизонт 2 года).

Процентные соотношения составляющих суммарных ПЗ в группах рассматриваемых ЛС отличаются. При рассмотрении горизонта моделирования 2 года в случае использования комбинации гларгин+ликсисенатид основными составляющими ПЗ были расходы на агонисты ГПП-1 — 43%. В случае использования комбинации детемир+аспарт большая часть ПЗ приходилась на лечение гипогликемий (38%). Затраты на медицинскую помощь во всех группах сравнения составляли незначительную долю — от 3% до 5%.

При рассмотрении в качестве критерия эффективности количества пациенто-лет без осложнений на 2 года все стратегии показали схожие результаты, которые были положены в основу расчетов анализа «затраты-эффект» для различных стратегий (рис. 3) Наименее затратной была схема гларгин+глулизин, а расходы на детемир+аспарт были выше, чем на гларгин+глулизин.



Рис. 2а). Распределение затрат при применении комбинации гларгин+ликсисенатид



Рис. 2б). Распределение затрат при применении комбинации гларгин+глулизин



Рис. 2в). Распределение затрат при применении комбинации детемир+аспарт

Коэффициенты CER (cost-effectiveness ratio), характеризующие эффективность затрат на терапию одного пациента для стратегий сравнения составили по возрастающей: 2 456 руб., 3 752 руб. и 3 980 руб. для гларгин+глулизин, гларгин+ликсисенатид и детемир+аспарт соответственно при горизонте моделирования 2 года (рис. 4).

С целью выявления наиболее экономичной стратегии лечения рассчитывали коэффициент ICER (табл. 10).

Как видно из данных, представленных в табл. 10, при сравнении схем гларгин+глулизин и гларгин+ликсисенатид после двух лет терапии последняя являлась более затратной, но при этом и более эффективной стратегией. Соответствующий коэффициент ICER, характеризующий стоимость одного дополнительного пациенто-года без осложнений, был сопоставим с «порогом готовности общества платить». Схема детемир+аспарт менее эффективна и при этом более затратна в сравнении со стратегией гларгин+ликсисенатид. Соответственно, стратегия гларгин+ликсисенатид экономически целесообразна.

Таким образом, можно заключить, что применение для терапии СД 2 типа схемы гларгин+ликсисенатид является экономически целесообразной с точки зрения соотношения стоимости и эффективности.

Менее часто встречающиеся схемы лечения.

Приведено сравнение схемы терапии гларгин+ликсисенатид с менее часто встречающимися схемами:

- комбинация гларгин+ликсисенатид в сравнении со схемами гларгин+аспарт, гларгин+лизпро, детемир+лизпро, детемир+глулизин;
- комбинация гларгин+ликсисенатид в сравнении со схемами метформин+эксенатид, метформин+лираглутид.

Наименьшие ПЗ отмечались при использовании стратегии гларгин+ликсисенатид, наибольшие ПЗ были при применении комбинаций детемир+глулизин — 281 628 руб., а также детемир+лизпро — 278 744 руб. (рис. 5). Следует отметить, что при использовании схемы гларгин+ликсисенатид затраты на гипогликемию были наименьшими среди таковых на другие схемы терапии. Также в группе гларгин+ликсисенатид были наименьшие затраты на инсулин (54 186 руб. против 81 289 руб. в группе детемир+глу-

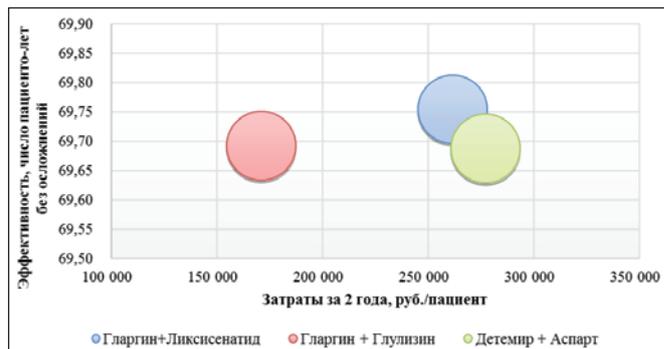


Рис. 3. Соотношение затрат и показателя эффективности (горизонт 2 года)

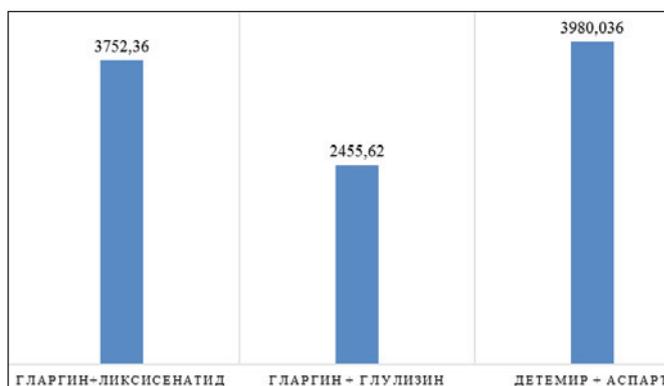


Рис. 4. Показатель CER (руб.) в группах сравнения

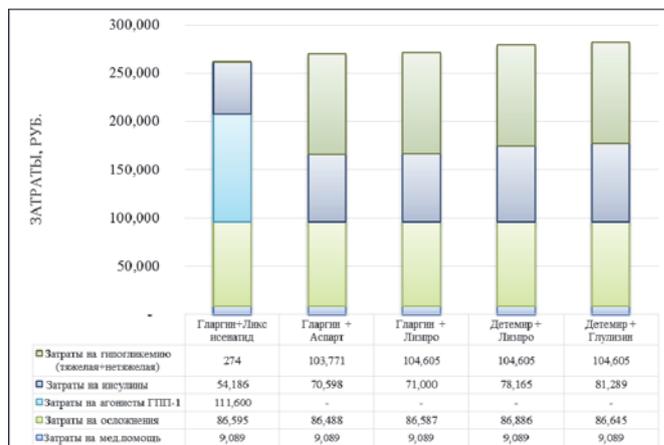


Рис. 5. ПЗ (руб./пациент) на стратегии на 2 года

Таблица 10

Коэффициенты ICER для стратегий сравнения (горизонт моделирования 2 года)

Стратегия	Прямые затраты, руб.	Прирост затрат, руб.	Эффект, число пациенто-лет без осложнений	Прирост эффекта	ICER (руб.)
Гларгин + Ликсисенатид	261 743	90 607	69,75	0,06	1 446 521,21
Гларгин + Глулизин	171 136	-	69,69	-	-
Гларгин + Ликсисенатид	261 743	-	69,75	0,06	Доминировала (выгоднее)
Детемир + Аспарт	277 356	15 613	69,69	-	-

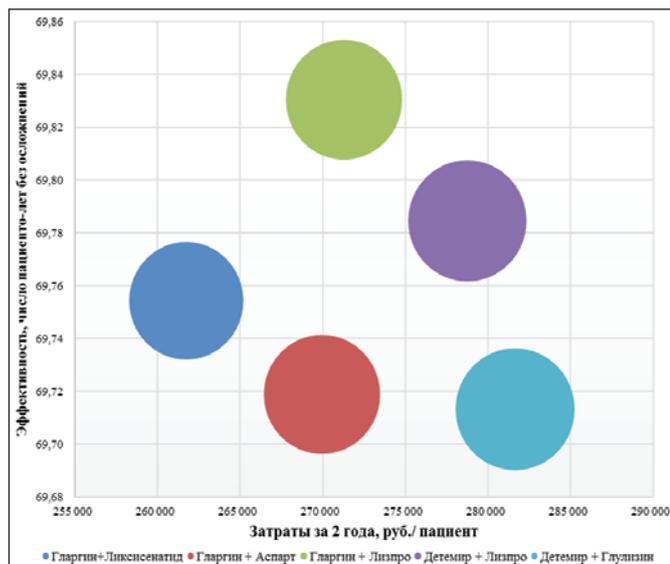


Рис. 6. Соотношение затрат и эффективности (горизонт 2 года)

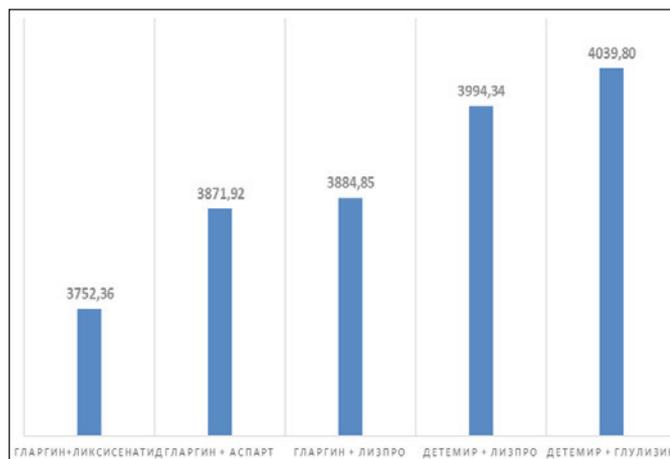


Рис. 7. Показатель CER (руб.) в группах сравнения (горизонт моделирования 2 года)

лизин). При рассмотрении в качестве критерия эффективности количества пациенто-лет без осложнений на горизонте моделирования 2 года все стратегии показали результаты, статистически не отличающиеся друг от друга. Число пациенто-лет с целевым уровнем гликированного гемоглобина также было схоже во всех схемах сравнения. При этом схема гларгин+ликсисенатид была наименее затратна.

Графическое представление итогов анализа «затраты-эффективность» для терапии различных стратегий представлено на рис. 6. При горизонте моделирования 2 года затраты на гларгин+ликсисенатид были наименьшими и эта стратегия доминировала все остальные, исключением варианта гларгин+лизпро. Коэффициент CER был наименьшим (схема более экономична) для гларгин+ликсисенатид (рис. 7), далее — в порядке возрастания — гларгин+аспарт, гларгин+лизпро, детемир+лизпро и детемир+глулизин

С целью выявления, какая из стратегий лечения является наиболее предпочтительной с экономической точки зрения, проводили расчет коэффициента ICER (табл. 11).

При расширении горизонта моделирования до 5 лет при рассмотрении схем терапии комбинациями гларгин+ликсисенатид и остальными (гларгин+аспарт, детемир+глулизин, а также детемир+лизпро) последние являлись более дорогостоящими и при этом менее эффективными. Схема гларгин+лизпро давала прирост эффекта в сравнении с гларгин+ликсисенатид, но при этом стоила дороже.

Таким образом, можно считать, что применение при СД 2 типа схемы терапии гларгин+ликсисенатид экономически целесообразно в сравнении со стратегиями гларгин+аспарт, детемир+глулизин, а также детемир+лизпро с точки зрения соотношения стоимости и эффективности. Переход со стратегии гларгин+лизпро на схему гларгин+ликсисенатид не может

Таблица 11

Коэффициенты ICER для стратегий сравнения (горизонт моделирования 5 лет)

Стратегия	ПЗ, руб.	Прирост затрат, руб.	Эффект, число пациенто-лет без осложнений	Прирост эффект.	ICER
Гларгин + Ликсисенатид	776 482		112,17	0,22	доминировал
Гларгин + Аспарт	796 394	19 912	111,94		–
Гларгин + Ликсисенатид	776 482		112,17		
Гларгин + Лизпро	798 087	21 606	112,78	0,62	34 985
Гларгин + Ликсисенатид	776 482		112,17	0,35	доминировал
Детемир + Лизпро	819 511	43 029	111,82		
Гларгин + Ликсисенатид	776 482		112,17	0,27	доминировал
Детемир + Глулизин	825 981	49 499	111,90		

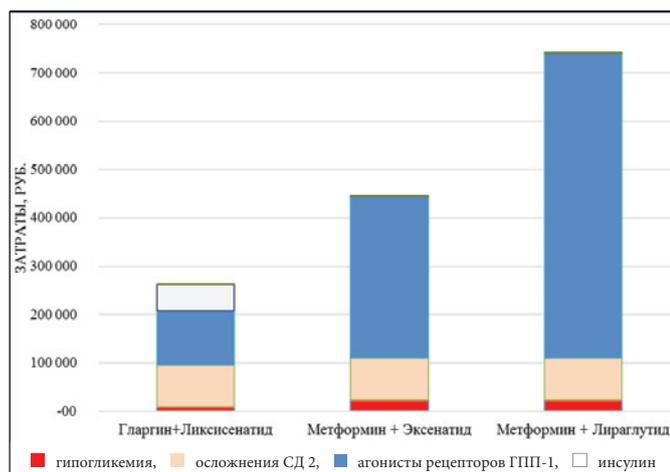


Рис. 8. Суммарные ПЗ на лечение стратегиями сравнения в расчете на одного пациента за 2 года

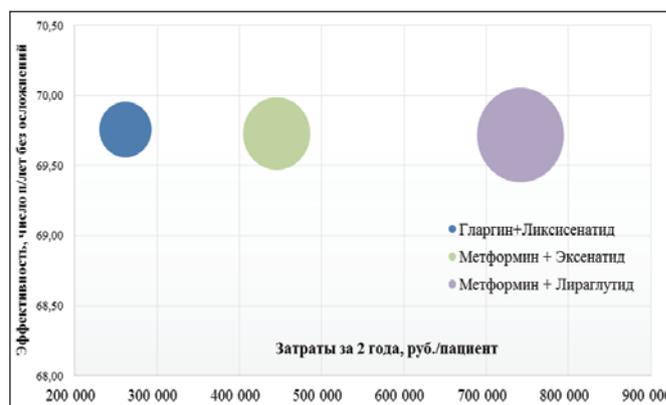


Рис. 9. Соотношение затрат и показателя эффективности «число п/лет без осложнений» (горизонт 2 года)

Таблица 12

Результаты анализа влияния на бюджет

Стратегия терапии	Суммарные затраты (руб./пац./год) (горизонт 5 лет)	Экономия затрат/пациент/год (руб.)	Число дополнительно пролеченных пациентов на сэкономленные средства (n)	Число пациентов, которых нужно пролечить, чтобы на сэкономленные средства пролечить дополнительного пациента (n)
Гларгин + Ликсисенатид	155 296	–	–	–
Гларгин + Аспарт	159 279	3 982	0,03	40
Гларгин + Лизпро	159 617	4 321	0,03	36
Детемир + Лизпро	163 902	8 606	0,06	18
Детемир + Глулизин	165 196	9 900	0,06	16

считаться экономически обоснованным, поскольку не приносит выгод, в том числе экономических.

Сравнение схемы терапии гларгин+ликсисенатид со схемами метформин+эксенатид, метформин+лираглутид выявило следующее: на рис. 8 представлены результаты экономического анализа моделей.

При горизонте моделирования 2 года наибольшие ПЗ были при применении комбинации метформин+лираглутид — 741 531 руб. Использование стратегии гларгин+ликсисенатид понижает суммарные затраты на 65%.

Графическое представление итогов анализа «затраты — эффективность» для терапии различных стратегий представлено на рис. 9.

С точки зрения соотношения затрат и эффективности при горизонте моделирования 2 года схема гларгин+ликсисенатид была более экономичной в сравнении с метформин+эксенатид и метформин+лираглутид.

Был проведен анализ влияния на бюджет здравоохранения внедрения стратегии гларгин+ликсисенатид и установлено, что дополнительных расходов в этом случае не потребуется (табл. 12).

Смена терапии на гларгин+ликсисенатид сопровождается экономией затрат от 3 982 до 9 900 руб./пациент/год, на эти средства можно дополнительно проле-

чить от 0,03 до 0,06 пациент/год без дополнительных затрат системы здравоохранения. При этом для того, чтобы дополнительно пролечить схемой гларгин+ликсисенатид одного пациента в год необходимо чтобы в группе от 16 до 40, получающих различные инсулины, терапия была изменена на эту комбинацию в случае, если это возможно по медицинским показаниям.

Обсуждение

Впервые в российских экономических условиях была проведена клинко-экономическая оценка ликсисенатид — агониста рецепторов ГПП-1 в комбинации с инсулином гларгин в сравнение с широким кругом режимов инсулинотерапии. Основой клинко-экономической оценки послужила разработанная и валидированная ранее модель СД 2 типа, описывающая взаимосвязь изменения во времени уровня гликированного гемоглобина, показателей липидного спектра, артериального давления, массы тела и др. и частоты осложнений СД. Эффективность сравниваемых режимов терапии выражалась в снижении гликированного гемоглобина и других параметров и была получена по результатам РКИ. К прямым медицинским затратам относили: затраты на мониторинг пациента с СД 2 типа, затраты на инсулинотерапию, затраты на

агонисты ГПП-1, ПССП, затраты на терапию гипогликемии и лечение и реабилитацию при осложнениях СД (нефропатия, ретинопатия, кардиоваскулярные осложнения и др.). В качестве критерия эффективности рассматривали число пациенто-лет без осложнений.

Установлено, что суммарные прямые медицинские затраты на гларгин+ликсисенатид ниже всех для других рассматриваемых режимов инсулинотерапии за исключением гларгин+глулизин. Тем не менее, комбинация гларгина с ликсисенатидом обладает лучшим профилем безопасности с точки зрения вероятности гипогликемических событий. В сравнении с другими режимами инсулинотерапии гларгин+ликсисенатид позволяет продемонстрировать потенциальную экономию затрат бюджета здравоохранения.

Выводы

- 1) Комбинация гларгин+ликсисенатид является экономически обоснованной стратегией лечения при СД 2 типа в сравнении с различными рассмотренными режимами инсулинотерапии.
- 2) Применение комбинации гларгин+ликсисенатид у пациентов с СД 2 типа, получающих инсулин, позволяет добиться потенциальной экономии затрат системы здравоохранения.
- 3) Применение комбинации гларгин+ликсисенатид у больных, которым показаны агонисты рецепторов ГПП-1, приводит к экономии бюджета в сравнении с комбинацией метформина с другими агонистами рецепторов ГПП-1.

Литература:

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. и соавт. Инициация и интенсификация сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа: обновление консенсуса совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (2015 г.) // Сахарный диабет. 2015;(1):5-23.
2. Дедов И.И., Омеляновский В.В. Шестакова М.В. и соавт. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации // Сахарный диабет. — 2016. — №1:30-43.
3. Инструкция по применению препарата Ликсумия*
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом Ред. И.И.Дедов, М.В.Шестакова. 7-й выпуск // Сахарный диабет. 2015;18(1S): 1-112.
5. Giorgino F, Bonadonna R.C., Gentile S., Vettor R. Treatment intensification in patients with inadequate glycemic control on basal insulin: rationale and clinical evidence for the use of lixisenatide and other glucagon-like peptide-1 receptor agonists // Diabetes Metab Res Rev. — 2016;-32(1):51-59.
6. Rosenstock J., Raccach D., Korányi L. et al. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin // Diabetes Care. — 2013;36(10):2945-2951.
7. Kapitza C., Forst T., Coester H.V. et al. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin // Diabetes Obes Metab. — 2013;15(7):642-649.
8. Ahren B., Gautier J.F., Berria R. et al. Pronounced reduction of postprandial glucagon by lixisenatide: a meta-analysis of randomized clinical trials // Diabetes, Obesity and Metabolism. 2014;16:861—868.
9. Charbonnel B., Bertolini M., Tinahones F. et al. Lixisenatide plus basal insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis // J Diabetes Compl. — 2014;28(6):880-886.
10. Raccach D., Lin J., Wang E. et al. Once-daily prandial lixisenatide versus once-daily rapid-acting insulin in patients with type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled with basal insulin: analysis of data from five randomized, controlled trials // J Diabetes Compl. — 2014;28(1):40-44.
11. Meier J., Rosenstock J., Hincelin-M'ery A. et al. Contrasting effects of Lixisenatide and Liraglutide on postprandial glycemic control, gastric emptying, and safety parameters in patients with type 2 Diabetes on optimized Insulin Glargine with or without Metformin: A Randomized, Open-Label Trial // Diabetes Care. — 2015; 38(7):1263-1273.
12. Колбин А.С., Хмельницкий О.К., Курьев А.А. и соавт. Первый в России опыт построения симуляционной модели исходов сахарного диабета 2 типа с дискретизированным моделированием событий. Клинико-экономическая экспертиза. // Фармакоэкономика. — 2013;6(2):24-31.
13. Clarke P.M., Gray A.M., Briggs A. et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68) // Diabetologia. — 2004;47(10):1747-1759.
14. Glycemic Control and Long-Term Effects of diabetes (EAGLE) model // Diabetes technology & therapeutics. — 2006;8(2):219-236.
15. Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. общие положения» Приказ №163 Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2011.
16. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений / Ред. В.Б.Герасимов, А.Л.Хохлов, О.И.Карпов. — М.:Медицина, 2005. — 352с.
17. Walley T., Haycox A., Boland A. Pharmacoeconomics. Elsevier Health Sciences, 2004. — 216p.
18. Kirk J., Craven T., Lipkin E. et al. Longitudinal changes in dietary fat intake and associated changes in cardiovascular risk factors in adults with type 2 diabetes: The ACCORD trial // Diabetes Res Clin Pract. — 2013;100(1): 61—68.
19. Khunti K., Alsifri S., Aronson R., et al. Self-reported hypoglycaemia: a global study of 24 countries with 27,585 insulin-treated patients with diabetes: the HAT study. Diabetologia 2014; 57 Suppl: S201-202.
20. Malek R., Ajili F., Assaad-Khalil S.H., et al. Similar glucose control with basal-bolus regimen of insulin detemir plus insulin aspart and thrice-daily biphasic insulin aspart 30 in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: Results of a 50-week randomized clinical trial of stepwise insulin intensification // Diabetes Metab. 2015;41(3):223-230.
21. Постановление Правительства России от 19 декабря 2015 г. №1382 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год и на плановый период 2017 и 2018 годов» <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71189846/> Дата обращения: 23.01.16.
22. Электронный ресурс http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338 (дата обращения 03.01.2016).
23. ATC/DDD Index 2015. — http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (дата обращения: 30.12.2015).
24. Rosenstock J., Davies M., Home P.D. et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes // Diabetologia 2008; 51(3):408—416.
25. Swinnen S.G., Dain M.P., Aronson R. et al. A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs. Diabetes. Care 2010; 33(6): 1176—1178.
26. Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Базальные аналоги инсулина в контроле сахарного диабета 2 типа — экономические аспекты. // Качественная клиническая практика. — 2014. — №1. — С.3-13.
27. Аметов А.С., Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономика инсулина гларгин при оптимизации инсулинотерапии сахарного диабета 2 типа. // Качественная клиническая практика. — 2012. — № 2. — С.4-11.
28. <http://grls.rosminzdrav.ru> дата обращения к ресурсу 11 января 2016 г.
29. <http://medlux.ru> дата обращения 11 января 2016 г.

Анализ «влияния на бюджет» эрибулина у пациентов с метастатическим раком молочной железы

Зырянов С.К.¹, Белоусов Д.Ю.²

¹ — кафедра клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, г. Москва

² — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; www.HealthEconomics.ru

Резюме. Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частым онкологическим заболеванием во многих странах, включая развитые, у трети пациентов впоследствии будут выявлены отдалённые метастазы. Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) — это одна из самых тяжёлых форм заболевания, поскольку процесс приобретает системный характер и его практически невозможно остановить. Это означает, что полное излечение маловероятно. На настоящий момент существует множество химиотерапевтических режимов, рекомендованных при диссеминированном РМЖ. Одним из новых препаратов, успешно зарекомендовавших себя при диссеминированном РМЖ в Европе, США и России является эрибулин. Эрибулин (Халавен®, ООО «Эйсай») — препарат, разработанный японской фармацевтической компанией Eisai, относится к ингибиторам динамики микротрубочек нетаксанового ряда галихондриновой группы. По своей структуре препарат представляет собой упрощённый синтетический аналог галихондрина В, натурального вещества, выделенного из морской губки *Halichondria okadai*. В доклинических исследованиях продемонстрировано, что эрибулин блокирует деление опухолевых клеток за счёт необратимого ингибирующего воздействия на фазу роста микротрубочек, что приводит к формированию тубулиновых агрегатов, не обладающих функциональной активностью. Халавен® одобрен к применению в странах Европейского союза, США, России, Швейцарии, Южной Кореи, Японии и Сингапуре. Эффективность и переносимость эрибулина при диссеминированном РМЖ была изучена в двух крупных рандомизированных исследованиях III фазы. При этом было показано статистически достоверное и клинически значимое преимущество эрибулина по показателю общей выживаемости в отдельных подгруппах пациентов: с HER2-отрицательным и тройным отрицательным РМЖ. На сегодняшний день эрибулин является единственным цитостатиком, доказавшим в режиме монотерапии достоверное и клинически значимое увеличение ОВ больных метастатическим РМЖ, уже получавших в анамнезе несколько режимов ХТ.

Цель. Оценить «влияние на бюджет» и спасённые годы жизни при добавлении препарата Халавен® (эрибулин) в формулярные списки для лечения метастатического РМЖ.

Методология. Фармакоэкономический анализ был проведён согласно отраслевому стандарту «Клинико-экономические исследования», применяемому в РФ. Целевой популяцией являются российские пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом «метастатический рак молочной железы». В модель были включены все больные РМЖ, состоящие на учёте, а также вновь выявленные пациенты в 2014 г., по данным государственной статистики. Основной целевой аудиторией являются онкологи, онкогинекологи, клинические фармакологи, специалисты по экономике здравоохранения, специалисты территориальных фондов обязательного медицинского страхования, члены формулярных комитетов, лица, принимающие решения в здравоохранении на федеральном и региональном уровнях. Анализ охватывает период равный 5 годам. В рамках данного фармакоэкономического анализа препаратами сравнения являются: доцетаксел, паклитаксел, капецитабин, гемцитабин, винорелбин, эрибулин. Была построена модель «древо принятия решений», на основании которой был проведен расчёт затрат системы здравоохранения и исходов лечения. Критериями клинической эффективности выступали общая выживаемость и выживаемость без прогрессии. Критерий безопасности — частота развития нежелательных явлений. Модель представляет собой анализ «влияния на бюджет» конкретного препарата, предоставляя долгосрочные (5 лет) экономические оценки и влияние на здоровье пациентов с мРМЖ.

Результат. Применение эрибулина вместо обычно назначаемых препаратов позволяет увеличить продолжительность жизни пациента, сохраняя в среднем 76 дней жизни: в моделируемой группе, получающей эрибулин, средняя общая выживаемость составила 460 дней, а в моделируемой группе сравнения 384 дня. Анализ влияния терапии эрибулином на бюджет рассчитывался с учётом длительности лечения, возможности возникновения и лечения возникших нежелательных явлений. При этом выгода от лечения эрибулином на каждого пациента составляет за 5 лет 462 858 руб. или 5,59% влияния на бюджет, что говорит о фармакоэкономической целесообразности применения эрибулина в

условиях исследованной модели. Положительное влияние терапии эрибулином на бюджет сохранилось в случае повышения его стоимости на 25%. При этом выгода от его применения в течение 5 лет составила 321 356 руб. на каждого пациента или 3,85% экономии бюджетных средств, что демонстрирует высокую устойчивость полученных результатов.

Вывод. Установлено, что эрибулин является клинико-экономически эффективным препаратом для лечения метастатического рака молочной железы при назначении после антрациклинов и таксанов, начиная со 2-й линии химиотерапии, а также более клинико-экономически эффективным препаратом в сравнении с другими, показывая высокую эластичность препарата по цене.

Ключевые слова: эрибулин, метастатический рак молочной железы, фармакоэкономика, анализ влияния на бюджет.

Budget impact of eribulin in metastatic breast cancer in Russian Federation

Zyryanov S.K.¹, Belousov D.U.²,

¹ — Department of clinical pharmacology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Russian Federation, Moscow

² — LLC «Center for pharmacoeconomics research», Russian Federation, Moscow; www.HealthEconomics.ru

Abstract. Breast cancer is one of the most wide spread oncological disease and metastatic breast cancer is very severe, because of its high resistance. One of the recent drugs aimed for this group of patients is eribulin, which is microtubules dynamics inhibitor, leading to non-functional tubuline complex formation. Statistically relevant and clinically significant eribulin action according to total survival was approved among HER2-negative and triple negative breast cancer. Eribulin is the only cytostatic approved as a monotherapy that leads to relevant and significant life prolongation among metastatic breast cancer patients, who had several regimens of therapy before.

Aim. To determine budget impact and life years saved after adding Halaven® (eribulin) to the official lists for metastatic breast cancer treatment.

Methodology. This PHe was conducted according to standart implemented in the RF. All the breast cancer patients according to the state statics were included. The modelling horizon was 5 years. Drugs comparison are docetaxel, paclitaxel, capecitabine, gemcitabine, vinorelbine, eribulin. Randomized controlled clinical trials investigating safety and efficacy of these drugs, as well as performing head-to-head comparisons of some of them, were used as data source on safety and efficacy. A «decision tree» model was then constructed in order to estimate healthcare costs and patients outcomes. Two parameters were chosen as criteria for effectiveness assessment — overall survival and survival without progression. The results were used to perform Budget Impact Analysis (BIA) and evaluation of phramacoeconomic expediency and health impact.

Results. Eribulin instead of standart therapy prolongs the patients' life for 76 days. Budget impact analysis was performed to the terms of the treatment and adverse events correction. The profit of the eribulin treatment for every patient was 462858 rubles for 5 years or 5.59% of the budget impact. Sensitivity analysis confirms result stability, however, when price increase reaches 25%, the profit is 321356 rubles or 3.85% of the budget impact.

Conclusion. It has been determined that eribulin is the most clinically and economically effective drug for metastatic breast cancer after 2nd line chemotherapy with the lowest budgetary burden.

Key words: eribulin, pharmacoeconomics, metastatic breast cancer, budget impact analysis.

Автор, ответственный за переписку:

Зырянов Сергей Кенсариневич — д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, г. Москва; e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее частым онкологическим заболеванием во многих странах, включая развитые. К 2020 г. прогнозируют увеличение ежегодной заболеваемости РМЖ до 2 000 000 пациентов [7], у трети из пациентов впоследствии будут выявлены отдалённые метастазы.

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ) — это одна из самых тяжёлых форм заболевания, поскольку процесс приобретает системный характер и его практически невозможно остановить. Это означает, что полное излечение маловероятно.

Под местно-распространённым первично-неоперабельным понимается РМЖ при наличии, по крайней мере, одного из следующих признаков:

распространение опухоли на кожу молочной железы, распространение опухоли на подлежащую грудную стенку, метастазы в ипсилатеральных надключичных лимфатических узлах, метастазы в ипсилатеральных подключичных лимфатических узлах; ипсилатеральные аксиллярные метастазы, спаянные между собой или фиксированные к другим структурам; большая опухоль в маленькой молочной железе [2].

К местно-распространённым первично неоперабельным формам РМЖ относится рак IIIA стадии (T0-3N2M0, T3N1M0), IIIB стадии (T4N0—2M0), IIIC стадии (T1-4N3M0), в том числе инфильтративно-отечная форма опухоли; к первично-метастатическому РМЖ — РМЖ IV стадии (T1-4N1-2M1) [10] в соответствии с последней классификацией TNM.

Лечение данных больных направлено на улучшение качества жизни и увеличение её продолжительности. При метастатической болезни показано назначение химиотерапии (ХТ) или гормонотерапии в зависимости от экспрессии ER/PgR. Хирургическое лечение носит нерадикальный характер и возможно при наличии единичных солитарных метастазов, лучевая терапия показана для локального контроля крупных метастазов, при угрозе патологического перелома, для снятия болевого синдрома и т.д. [13]. Так, в 2014 г. в РФ комбинированный или комплексный метод лечения использовался в 65,3% случаев РМЖ [11].

При диссеминированном РМЖ ХТ является основным методом лечения пациентов:

- с HER2-отрицательным статусом опухоли;
- с тройным отрицательным фенотипом опухоли [ER (-), PgR (-), HER2 (-)];
- с люминальным РМЖ, резистентным к гормонотерапии.

На настоящий момент существует множество химиотерапевтических режимов, рекомендованных при диссеминированном РМЖ (безантрациклиновые, антрациклиновые, таксановые) [13].

Одним из новых препаратов, успешно зарекомендовавших себя при диссеминированном РМЖ в Европе, США и России является эрибулин.

Эрибулин (Халавен®, ООО «Эйсай») — препарат, разработанный японской фармацевтической компанией Eisai, относится к ингибиторам динамики микротрубочек нетаксанового ряда галихондриновой группы. По своей структуре препарат представляет собой упрощённый синтетический аналог галихондрина В, натурального вещества, выделенного из морской губки *Halichondria okadai*. В доклинических исследованиях продемонстрировано, что эрибулин блокирует деление опухолевых клеток за счёт необратимого ингибирующего воздействия на фазу роста микротрубочек, что приводит к формированию тубулиновых агрегатов, не обладающих функциональной активностью.

Халавен® одобрен к применению в странах Европейского союза, США, России, Швейцарии, Южной Кореи, Японии и Сингапуре.

Эффективность и переносимость эрибулина при диссеминированном РМЖ была изучена в двух крупных рандомизированных исследованиях III фазы, 305 и 301:

- В рамках открытого мультицентрового исследования 305, EMBRACE (Eisai Metastatic Breast Cancer Study Assessing Treatment of Physician's Choice Versus Eribulin) эрибулин сравнивался с терапией по выбору врача (ТВВ) у пациентов, получивших в анамнезе не менее 2 режимов ХТ по поводу распространённого РМЖ [1].

По данным исследования, эрибулин достоверно и клинически значимо увеличивал медиану общей выживаемости (ОВ) по сравнению с ТВВ: преимущество составило 2,7 мес. (13,2 мес. в сравнении с 10,5 месяца в группе эрибулина и в контрольной

группе, соответственно (ОР 0,81; 95% ДИ: 0,68—0,96, $p=0,014$)). Наиболее частыми нежелательными явлениями (НЯ) всех степеней тяжести в группе эрибулина были астения, нейтропения, алоpecia, периферическая нейропатия, тошнота и запор [1].

- В рамках второго сравнительного исследования (301) эффективность и переносимость эрибулина в терапии местно-распространённого или метастатического РМЖ сравнивалась с капецитабином у пациентов, получивших в анамнезе ≤ 2 режимов ХТ по поводу распространённого заболевания. В данном исследовании в общей популяции пациентов продемонстрирована тенденция (численная разница) к увеличению ОВ при применении эрибулина в сравнении с капецитабином, хотя различие между группами не достигло статистической достоверности [3]: в группе больных, получивших эрибулин, медиана ОВ составила 15,9 мес. в сравнении с 14,5 мес. в группе пациенток, получивших капецитабин (ОР 0,879; 95% ДИ: 0,770—1,003; $p=0,056$).

При этом было показано статистически достоверное и клинически значимое преимущество эрибулина по показателю общей выживаемости в отдельных подгруппах пациентов: с HER2-отрицательным и тройным отрицательным РМЖ. В подгруппе пациентов с HER2-отрицательным мРМЖ медиана ОВ в подгруппах эрибулина и капецитабина составила 15,9 мес. и 13,5 мес., соответственно (ОР 0,838; 95% ДИ: 0,715—0,983, $p=0,0299$). В подгруппе тройного отрицательного РМЖ — 14,4 мес. и 9,4 мес., соответственно (ОР 0,7; 95% ДИ: 0,55—0,91, $p=0,01$). Наиболее частыми НЯ (всех степеней тяжести, с частотой $>20\%$) при применении эрибулина и капецитабина были нейтропения (54% в сравнении с 16%), ладонно-подошвенный синдром ($<1\%$ в сравнении с 45%), алоpecia (35% в сравнении с 4%), лейкопения (31% в сравнении с 10%), диарея (14% в сравнении с 29%) и тошнота (22% в сравнении с 24%), соответственно [15].

На сегодняшний день в соответствии с зарегистрированным показанием эрибулин показан пациентам с местно-распространённым или метастатическим РМЖ, получившим ранее не менее одного режима ХТ по поводу распространённого заболевания. Предшествующая терапия должна включать антрациклины и таксаны в адъювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты [12].

Продолжается изучение применения эрибулина на более ранних стадиях заболевания, в том числе в сочетании с таргетной терапией, а также в составе других перспективных комбинаторных режимов с другими цитостатиками при РМЖ и при других онкологических заболеваниях.

На сегодняшний день эрибулин является единственным цитостатиком, доказавшим в режиме монотерапии достоверное и клинически значимое увеличение ОВ больных метастатическим РМЖ, уже получавших в анамнезе несколько режимов ХТ, в случаях, когда резервы антрациклинов и таксанов уже исчерпаны (в сравнении со стандартной ХТ) [1, 3, 15].

Таким образом, применение эрибулина в терапии с диссеминированным HER2-отрицательным РМЖ является клинически оправданным, т.к. позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов, что является в данном случае главной целью лечения.

Однако сегодня требуется не только подтверждение клинической эффективности и безопасности той или иной медицинской технологии, но и подтверждение экономической целесообразности применения нового метода лечения, чему и посвящён данный анализ.

Цель исследования

Оценить «влияние на бюджет» и спасённые годы жизни при добавлении препарата Халавен® (эрибулин) в формулярные списки для лечения метастатического РМЖ.

Задачи исследования

1. Определить современные подходы к лечению пациентов с РМЖ.
2. Провести информационный поиск результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ) об эффективности современных методов лечения РМЖ.
3. На основании анализа результатов РКИ определить показатели клинической эффективности.
4. Оценить совокупную стоимость терапии препаратами сравнения.
5. Определить все связанные с применением сравниваемых медицинских технологий прямые медицинские затраты и провести их оценку.
6. Выявить влияние на бюджет в результате возможного переключения пациентов с одной схемы терапии на другую.

Методология исследования

Фармакоэкономический анализ был проведён согласно отраслевому стандарту «Клинико-экономические исследования», применяемому в РФ [8].

Был проведён поиск научных публикаций, посвящённых РКИ, по сетевым мета-анализам и систематическим обзорам применения химиотерапевтических препаратов у больных РМЖ. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевым словам были: «clinical trials», «economics», «pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «eribulin», «pharmacoeconomics», «metastatic breast cancer», «budget impact analysis».

Критерии включения. В анализ вошли публикации, в которых описывались РКИ, изучавшие эффективность и безопасность применения химиотерапевтических препаратов у больных РМЖ.

Критерии исключения. В анализ не вошли исследования, целью которых была только сравнительная экономическая оценка методов терапии РМЖ.

Целевой популяцией являются российские пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом «метастатический рак молочной железы».

Количество анализируемых пациентов: в модель были включены все больные РМЖ, состоящие на учёте, а также вновь выявленные пациенты в 2014 г., по данным государственной статистики.

Перспектива анализа. Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции российской системы здравоохранения в рамках системы обязательного медицинского страхования (ОМС), т.е. плательщика на федеральном и региональном уровнях.

Целевая аудитория. Основной аудиторией являются онкологи, онкогинекологи, клинические фармакологи, специалисты по экономике здравоохранения, специалисты территориальных фондов обязательного медицинского страхования (ТФОМС), члены формулярных комитетов, лица, принимающие решения в здравоохранении на федеральном и региональном уровнях.

Временной горизонт. Анализ охватывает период равный 5 годам.

Препараты сравнения. В рамках данного фармакоэкономического анализа препаратами сравнения являются:

- **химиотерапия** — таксаны: доцетаксел, паклитаксел;
- **химиотерапия:** капецитабин, гемцитабин, винорелбин;
- **другие:** эрибулин.

Источники эпидемиологических данных:

- демографические данные о предполагаемой численности населения РФ в 2015 г. были взяты из базы данных сайта statdata.ru [14];
- эпидемиология РМЖ была взята из статистических данных о состоянии онкологической помощи населению РФ в 2014 г. [11].

Данные о фармацевтическом рынке препаратов для лечения РМЖ были взяты из базы данных аналитической компании IMS Health Russia, 2015 г. [4].

Источники данных о сравнительной клинической эффективности: результаты РКИ, изучавшего эффективность и безопасность препаратов сравнения при мРМЖ — исследование EMBRACE [1], исследование 301 [3] и 305.

Критерии клинической эффективности:

- общая выживаемость (ОВ);
- выживаемость без прогрессии (ВБП).

Критерии безопасности:

- частота развития НЯ.

Источник данных о ценах на сравниваемые препараты: в качестве цен на препараты сравнения рассматривались предельные отпускные цены на основе данных ГРЛС, 2015 г. (с учётом НДС — 10%) [5].

Обзор клинико-экономической модели. Предполагается, что взрослые пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом «метастатический рак молочной железы» начинают 2-ю линию химиотерапии одним из изучаемых препаратов сравнения. В ходе курса терапии для каждого препарата регистрируется набор параметров клинической эффективности и безопасности. Параметры моделируемых альтернативных групп учитывают особенности и долгосрочные тенденции состояния здоровья больных мРМЖ в РФ.

Модель оценивает экономическую эффективность препаратов сравнения и основана на результатах РКИ. Модель представляет собой анализ «влияния на бюджет» конкретного препарата, предоставляя долгосрочные (5 лет) экономические оценки и влияние на здоровье пациентов с мРМЖ (рисунок).

Результаты

Демография и эпидемиология. Общая численность населения РФ на 1 января 2016 г. составляла 146 519 759 чел. (прирост населения РФ за 2015 г. составил 0,17%) [14].

Частота распространённости РМЖ в Российской Федерации (РФ) неуклонно растёт. Так, в 1980 г., например, этот показатель составлял порядка 22,6;

в 1996 г. — 34,8; в 2003 г. — уже 276,8; в 2012 г. — 380,5; в 2013 г. — 392,5 и в 2014 г. — 411,1 случая РМЖ на 100 тыс. женского населения [11]. Такая динамика объяснима, прежде всего, новым качественным уровнем диагностического ресурса онкологической помощи населению.

Доля больных РМЖ, состоявших на учёте в онкологических учреждениях 5 лет и более с момента установления диагноза от числа состоявших на учёте на конец отчётного года, составляла 59,5% (356 603 чел.). Индекс накопления контингента — 9,8. Удельный вес больных с РМЖ, подтверждённым морфологически, от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом — 96,6%. Число больных с впервые в жизни установленным диагнозом РМЖ — **64 964 чел.** Удельный вес больных с РМЖ, выявленных активно, от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом — 33,2%. Удельный вес больных с РМЖ от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом I стадии — 23,6% (15 331 чел.), II стадии — 44,5% (28 909 чел.), III стадии — 22,5% (**14 617 чел.**), IV стадии — 8,4% (**5 454 чел.**). Летальность больных в течение года (из числа больных, впервые взятых на учёт в предыдущем году) составляла 7,3%, а общая летальность — 3,5% [11].

Большинство больных РМЖ умирают от отдалённых метастазов. В РФ на долю III и IV стадий, т.е. с запущенным РМЖ приходится **30,9%** случаев [11].

Известно, что HER2 статус — это важнейший диагностический критерий, определяющий степень агрессивности РМЖ и позволяющий оценить прогностиче-

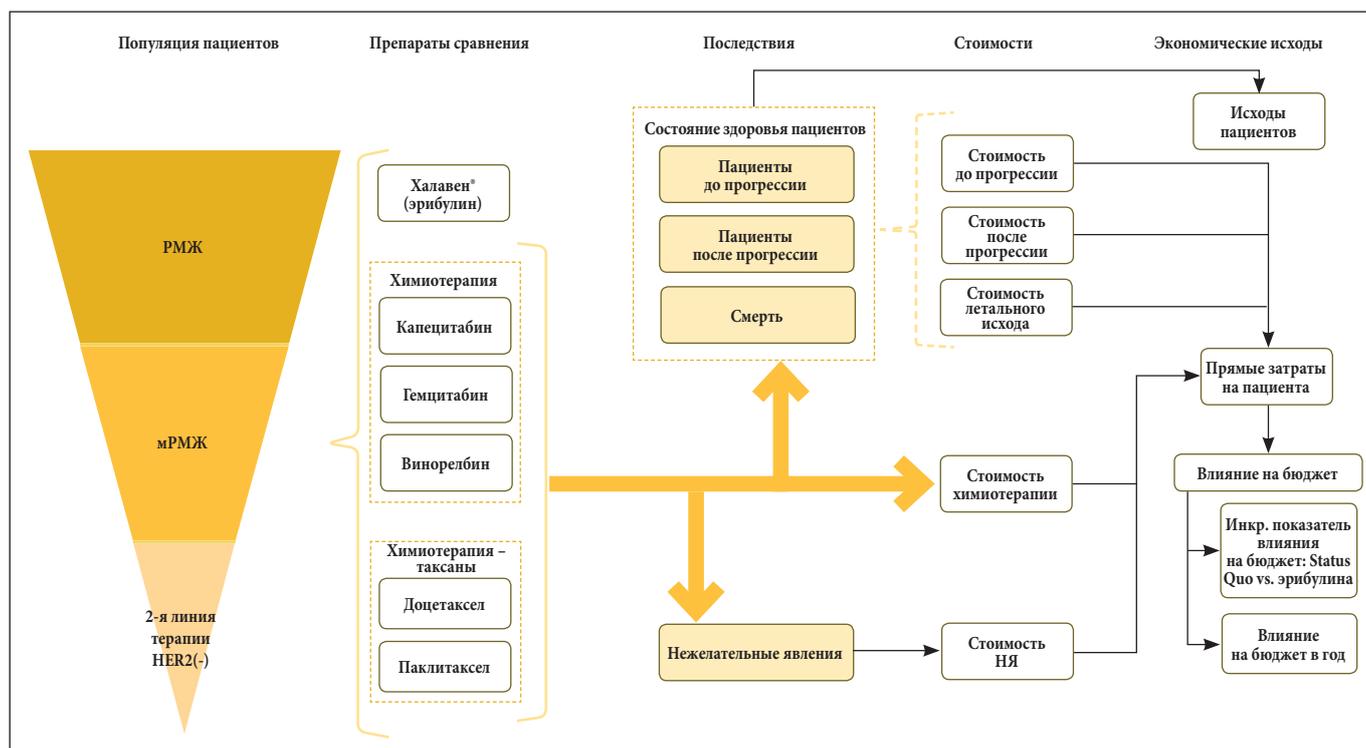


Рис. Модель анализа «влияния на бюджет»

скую картину развития заболевания. Именно поэтому определение данного параметра имеет принципиально важное значение, в первую очередь, при выборе тактики лечения пациентов. Согласно результатам эпидемиологической программы скрининга HER2 статуса у пациентов с диагнозом РМЖ в 2014 г. в 8 федеральных округах РФ, доля HER2-положительного РМЖ среди зарегистрированных инцидентов составила 16,7%, HER2-отрицательного РМЖ — 83,3% [9].

В табл. 1 показаны исходные демографические и эпидемиологические данные, которые были учтены в ходе анализа «влияния на бюджет».

Таблица 1

Исходные демографические и эпидемиологические данные

Показатели	Значения
<i>Демография</i>	
Численность населения РФ на 1 января 2015 г., чел. *	146 267 288
Прирост населения с 2014 по 2015 гг., %	0,17
<i>Эпидемиология</i>	
Распространённость РМЖ в РФ в 2014 г.	
<i>на 100 тыс. населения</i>	411,1
<i>абс. число, чел.</i>	599 430
Число больных с впервые в жизни установленным диагнозом РМЖ, чел. [11]	64 964
Распространённость РМЖ (общее количество пациентов), чел.	664 394
Распространённость метастатического РМЖ (30,9%), чел.	205 298
Удельный вес больных с РМЖ от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом, %	
I стадии	23,6 (15 331 чел.)
II стадии	44,5 (28 909 чел.)
III стадии	22,5% (14 617 чел.)
IV стадии	8,4% (5 454 чел.)

Примечание: * — включая Крымский федеральный округ.

Распределение пациентов по линиям терапии. Также был проведён экспертный опрос 15 онкологов на предмет назначения лекарственной терапии в 1-й, 2-й, 3-й и 4-й линии терапии у больных мРМЖ. Согласно результатам этого опроса, в 1-й линии назначение препаратов происходит у 85% больных, во 2-й линии — у 80%, в 3-й линии — у 60%. Из общего числа пациентов, получающих лекарственную терапию при мРМЖ (100%), пациенты делятся внутри линий в следующем соотношении: в 1-й линии назначение препаратов происходит у 46,90% больных, во 2-й линии — у 30,29%, в 3-й линии — у 16,14%. Эти данные, с учётом поправок на частоту оказания соответствующей терапии в Российской практике [11], легли в

основу допущения в модели фармакоэкономического анализа «влияния на бюджет».

Препараты сравнения. Характеристики препаратов сравнения, учтённые в модели анализа «влияния на бюджет» представлены в табл. 2. Также был проанализирован вариант, при котором стоимость эрибулина увеличена на 25% по сравнению с текущей, что необходимо для того, чтобы удостовериться в робастности полученного результата.

Стоимость премедикации показана в табл. 3

Таким образом, применение эрибулина вместо обычно назначаемых препаратов позволяет увеличить продолжительность жизни пациента, позволяя сохранить в среднем 76 дней жизни (в моделируемой группе, получающей эрибулин, средняя общая выживаемость составила 460 дней, а в моделируемой группе сравнения 384 дня) (табл. 4, 5).

Стоимость оказания медицинской помощи в случае развития НЯ. Стоимость коррекции НЯ, возникающих на фоне применения препаратов для терапии мРМЖ складывалась из стоимости лекарственных средств, амбулаторных визитов и госпитализаций в связи с развитием НЯ. При расчёте стоимости коррекции НЯ в группах сравнения исходили из того, что случаи развития НЯ тяжёлой степени (≥ 3 -й степени) «сопровождались» госпитализацией пациента. При отсутствии достоверных данных о порядке оказания медицинской помощи и длительности госпитализации при осложнениях химиотерапевтического лечения указана средняя длительность госпитализации по сходным клинико-статистическим группам (КСГ) [6]. Затраты на оказание медицинской помощи по каждому случаю тяжёлых НЯ, а также стоимость лечения НЯ с учётом частоты развития показана в табл. 6.

Анализ влияния на бюджет. Анализ влияния терапии эрибулином на бюджет рассчитывался с учётом длительности лечения, возможности возникновения и лечения возникших нежелательных явлений. В этом случае выгода от лечения эрибулином на каждого пациента составляет за 5 лет 462 858 руб. или 5,59% влияния на бюджет, что говорит о фармакоэкономической целесообразности применения эрибулина в условиях исследованной модели (табл. 7).

Анализ чувствительности

Для того, чтобы проверить качество полученных результатов был произведён анализ чувствительности, направленный на оценку устойчивости результатов модели к изменению рыночной ситуации.

Однофакторный анализ чувствительности проводился путём увеличения цены на эрибулин на 5% с пересчётом всех результатов модели, вплоть до достижения отметки в 25% (табл. 8).

Положительное влияние терапии эрибулином на бюджет сохранилось даже в случае повышения его

Таблица 2

Характеристика препаратов сравнения для терапии мРМЖ

Показатели	Доцетаксел	Паклитаксел	Капецитабин	Гемцитабин	Винорелбин	Эрибулин	Эрибулин +25%
Торговое наименование	Таксотер	Таксол	Кселода	Гемзар	Цитувин	Халавен	Халавен
Стоимость упаковки, руб. *	41 436	2 971	13 308	4 524	8 382	31 240	39 050
Способ введения	в/в	в/в	п/о	в/в	в/в	в/в	в/в
Количество активного вещества в упаковке, мг	80	83,5	6 000	1 000	50	1	1
Стоимость за мг/руб.	517,95	35,85	2,22	4,52	167,64	31 240	39 050
Доза, мг/м ²	100	175	2 500	1 000	30	1,23****	1,23****
Средняя общая доза (за 1 цикл), мг **	174,00	304,50	4 350,00	1 740,00	52,20	2,14	2,14
Количество доз за цикл	2	2	1	2	1	2	2
Длительность цикла (каждый n день)	21	21	21	28	28	21	21
Среднее количество циклов в год	5,52	6,81	6,50	5,04	6,10	5,73	5,73
Цена за цикл (расчёт за 1 мг), руб.	180 247	21 669	9 648	15 475	8 751	133 700	167 149
Доля продаж по показанию мРМЖ в 2014 г. (РФ), % ***							
1-я линия	15	12	—	—	—	—	—
2-я линия	20	16	5	—	—	—	—
3-я линия	—	—	30	50	21	—	—

Примечания: * — цена за упаковку с НДС + 10% [5]; ** — средняя площадь взрослого человека = 1,74 м²; *** — данные аналитической компании IMS Health (предоставлено компанией ООО «Эйсай»); **** — 1,23 мг/м² — доза эрибулина, зарегистрированная в ЕС; 1,4 мг/м² — доза эрибулина мезилата, зарегистрированная в РФ, что соответствует 1,23 мг/м² в ЕС.

Таблица 3

Стоимость премедикации

Препараты	Доцетаксел	Паклитаксел	Капецитабин	Гемцитабин	Винорелбин	Эрибулин
Раз за цикл	2	2	1	2	1	2
Среднее количество циклов в год	5,52	6,81	6,50	5,04	6,10	5,73
Дексаметазон	7,25 руб.					
Фамотидин	0,75 руб.					
Дифенгидрамин	2,23 руб.					
Итого, руб.:	20,46	20,46	10,23	20,46	10,23	20,46

Таблица 4

Оценка исходов

Сценарий	ВВП, дни	ОВ, дни
Эрибулин	119	460
Обычно назначаемые препараты	100	384

Таблица 5

Оценка исходов (годы)

Годы	Количество больных, получающих терапию эрибулином	Годы, добавленные к ВВП	Годы, добавленные к ОВ
1 год	2 118	105,91	441,29
2 год	3 556	177,79	740,81
3 год	4 419	220,95	920,62
4 год	5 282	264,12	1100,50
5 год	6 146	307,31	1280,44

Таблица 6

Стоимость терапии нежелательных явлений тяжёлой степени (≥ 3 степени) у больных, получавших эрибулин

Нежелательное явление	Частота развития НЯ в мес., % *	Стоимость лечения по КСГ, руб.	Стоимость лечения в мес., руб.	Источники (примечания)
Нейтропения	11,47	23 665,50	2 715	[6]
Фебрильная нейтропения	1,19	23 665,50	282	[6]
Анемия	0,53	28 316,40	151	[6]
Лейкопения	4,39	нет	—	
Тошнота / рвота	0,29	25 704,00	76	[6]
Астения / слабость	2,04	Нет	—	
Периферическая нейропатия	1,99	44 175,98	880	[МГФОМС, 2015 г.]
Одышка	0,83	Нет	—	Зависит от причины развития
Мукозит	0,29	8,30	0	Хлоргексидин
Итого в мес., руб.:			4 104	
Время на эрибулине в год, мес.			3,9 *	
Итого в год, руб.:			16 016	

Примечание: КСГ — клинико-статистическая группа; * — данные исследования EMBRACE [1].

Таблица 7

Влияние на бюджет эрибулина (на 1 пациента)

Годы	Разница, руб.	% влияния на бюджет
1 год	-45 556р.	-2,75%
2 год	-76 475р.	-4,62%
3 год	-95 038р.	-5,74%
4 год	-113 607р.	-6,86%
5 год	-132 183р.	-7,98%
Итого за 5 лет	-462 858р.	-5,59%

Таблица 8

Влияние на бюджет эрибулина в случае повышения его стоимости на 25% (на 1 пациента)

Годы	Разница, руб.	% влияния на бюджет
1 год	-31 629р.	-1,90%
2 год	-53 095р.	-3,18%
3 год	-65 984р.	-3,96%
4 год	-78 876р.	-4,73%
5 год	-91 773р.	-5,50%
Итого за 5 лет	-321 356р.	-3,85%

стоимости на 25%. В этом случае выгода от его применения в течение 5 лет составила 321 356 руб. на каждого пациента или 3,85% экономии бюджетных средств, что демонстрирует достаточно высокую устойчивость полученных результатов.

Таким образом, анализ чувствительности показал, что даже в случае повышения цены препарата на 25% экономия бюджета будет существенной.

Основные выводы

1. Препарат эрибулин является высокоэффективным цитостатиком для лечения метастатического рака молочной железы, при назначении после антрациклинов и таксанов, начиная со 2-й линии химиотерапии. Назначение эрибулина связано с сохранением, в среднем, дополнительных 76 дней жизни.
2. Учитывая распространённость РМЖ, в соответствии с зарегистрированным показанием препарат эрибулин может быть рекомендован 28 741 пациентам, с ежегодным приростом количества больных на 0,017%.
3. Препарат эрибулин является более клинико-экономически эффективным для применения в сравнении с другими препаратами (доцетаксел, паклитаксел, капецитабин, гемцитабин, винорельбин).
4. Применение препарата эрибулин позволяет экономить бюджету 462 858 руб. или 5,59% с каждого пациента.
5. Анализ чувствительности подтвердил высокую устойчивость результатов: так повышение стоимости препарата на 25% приводит к экономии бюджета 321 356 руб. или 3,85% с каждого пациента.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд ограничений:

- В качестве источников данных использовались преимущественно данные зарубежных РКИ, что может оказать влияние на соответствие результатов Российским условиям, ввиду различий в клинической практике.
- Модель предполагает единообразие порядка оказания онкологической помощи населению

в Российской Федерации и не учитывает специфику региональных программ и порядка предоставления квот на высокотехнологичную медицинскую помощь.

Конфликт интересов

Данное фармакоэкономическое исследование было профинансировано фармацевтической компанией ООО «Эйсай», однако это не оказало влияния на полученные результаты.

Литература

1. Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D. et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. // *The Lancet*. 2011; 377: 914—923.
2. Hortobagyi G.N., Singletary S.E., Buchholz T.A. Locally advanced breast cancer. In: *Advanced therapy of breast disease*. Sec. ed. 2004 BC Decker Inc Hamilton. London. 498—508.
3. Kaufman P., Awada A., Twelves C. et al. A Phase III, open-label, randomised, multicenter study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes. Presented at 2012 CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium.
4. Аналитическая информация, IMS Россия, 2015 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ims.ru/>.
5. Государственный реестр предельных отпускных цен, 2015 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
6. Информационный портал Фонда ОМС Санкт-Петербурга http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338 [Дата обращения к ресурсу 10 декабря 2015 г.].
7. Клинические рекомендации. Онкология / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. — 2-е изд., испр. И доп. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009; 928.
8. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ост 91500.14.0001-2002 [Электронный ресурс]. http://www.healtheconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104.
9. Поддубная И.В., Франк Г.А., Ягудина Р.И., Королева Н.И., Завалишина Л.Э. Эпидемиологическая программа скрининга HER2-статуса у больных раком молочной железы: результаты 2014 года. *Современная онкология*. 2015; 17 (3): 53—60. http://www.con-med.ru/magazines/contemporary/contemporary-03-2015/epidemiologicheskaya_programma_skrininga_her2_statusa_u_bolnykh_rakom_molochnoy_zhelezy_rezultaty_20/.
10. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / Под редакцией: В.М.Моисеенко. М. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2015. — 456 с. <http://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/>.
11. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году. / Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014; 235. <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2014.pdf>.
12. Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен®: РУ ЛП 001782 от 24.07.2012, с изменениями от 17.11.2015.
13. Стенина М.Б., Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Конн М.В., Королева И.А., Малыгин С.Е. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. // *Злокачественные опухоли*. 2015; 4: спецвыпуск: 99—115. <http://www.rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/>.
14. Сайт о странах, городах, статистике населения и пр. <http://www.statdata.ru/russia>.
15. Kaufman P, Cortes J, Awada A et al. A phase III, open-label, randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: subgroup analyses. *American Society of Clinical Oncology* 2013: Poster 1049.



Маркет Аксес Солюшенс – это комплекс услуг по продвижению лекарственных средств, медицинского оборудования и медицинских технологий



Миссия:

Выявляя и продвигая новые медицинские технологии, повышать качество оказания медицинской помощи и эффективность системы здравоохранения

Фокус:

- Формирование уникального восприятия ценности продукта
- Позиционирование продукта на рынке
- Определение целевых областей применения
- Эффективное взаимодействие PR

Наши услуги:

- Анализ рынка и системы здравоохранения
- Маркетинговые исследования
- Разработка стратегии
- Регуляторные задачи
- Клинические исследования
- Оценка медицинских технологий
- Определение ценовой политики и целевого финансирования
- Построение эффективных бизнес-процессов для фармацевтических компаний



Мы всегда рады сотрудничеству:

☎ +7 (495) 664-32-70

✉ info@marketaccess.ru

🌐 www.Market-Access-Solutions.ru

