

Фармакоэкономическая оценка применения розувастатина (Мертенил®) в условиях здравоохранения Республики Беларусь

Кожанова И.Н.¹, Романова И.С.¹, Гавриленко Л.Н.¹, Сачек М.М.²

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск

²Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения, Минск

Kozhanova I.N.¹, Romanova I.S.¹, Gavrilenko L.N.¹, Sachek M.M.²

¹Belarusian State Medical University, Minsk

²Republican Scientific Practical Center for Medical Technologies, Informatization, Management and Economics of Health Care, Minsk, Belarus

Pharmacoeconomic evaluation of rozuvasatin (Mertenil®) use in the health care of Republic Belarus

Резюме. Проведена экономическая оценка бремени применения статинов при лечении острого коронарного синдрома и стабильной стенокардии и их эффективности в терапии пациентов с гиперлипидемией в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь. Построена модель «дерево решений» и оценена вероятность достижения целевого уровня ХС ЛПНП при назначении статинов. Выполнены анализ «стоимость болезни» и анализ «минимизация затрат». Показана целесообразность применения розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

Ключевые слова: гиперхолестеринемия, статины, минимизация затрат, стоимость болезни, фармакоэкономика.

Summary. Economic assessment of the burden of statins in the treatment of acute coronary syndrome and stable angina and pharmacoeconomic analysis of statins use in patients with hyperlipidemia in terms of the health system of the Republic of Belarus has been performed. «Decision tree» model statins use has been constructed. The likelihood of achieving the target level of LDL cholesterol by statins prescription has been assessed. The «cost of illness» and «cost-minimization analysis» has been used. The expediency of rosuvasatin using in patients with hypercholesterolemia in terms of the health system of the Republic of Belarus has been established.

Keywords: hypercholesterolemia, statins, cost minimization, cost of illness, pharmacoeconomic.

На протяжении последних лет среди приоритетных направлений профилактики коронарных заболеваний и их последствий выделяют коррекцию дислипидемических состояний как основной причины развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [3, 11]. В насто-

ящее время основным классом липидснижающих препаратов, используемых в лечении ишемической болезни сердца (ИБС), являются статины, имеющие существенную доказательную базу. Группа статинов представлена симвастатином, ловастатином, правастатином, флуваста-

тином, аторвастатином и розувастатином (лекарственные средства (ЛС) расположены в хронологическом порядке, согласно их появлению на мировом фармацевтическом рынке).

Сравнительный анализ препаратов группы статинов позволил выделить аторвастатин, розувастатин, симвастатин, ловастатин (все препараты зарегистрированы на фармацевтическом рынке Республики Беларусь) не только как эффективные гиполипидемические средства, но и как зарекомендовавшие себя в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Правастатин и флувастатин исключены из исследования. Правастатин отсутствует на фармацевтическом рынке Республики Беларусь. Для достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) требуется более высокие дозы флувастатина по сравнению с другими статинами [5, 8, 10].

В Республике Беларусь розувастатин (Мертенил®, ОАО Гедеон Рихтер, Венгрия) зарегистрирован в 2012 г. [4]. Учитывая высокую клиническую эффективность розувастатина, доказанную в многочисленных исследованиях, существует необходимость фармакоэкономической оценки применения розувастатина у пациентов с гиперлипидемией в условиях

системы здравоохранения Республики Беларусь.

Настоящее исследование выполнено с целью оценки фармакоэкономической эффективности розувастатина (Мертенил®) у пациентов с гиперлипидемией в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь.

Исследование проведено в соответствии с инструкцией по применению «Порядок проведения клинико-экономических исследований», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь 03.10.2008 г. (рег. № 075-0708).

При проведении исследования использован анализ «минимизация затрат», являющийся частным случаем анализа «затраты/эффективность». Данный метод анализа используется для оценки альтернативных технологий при условии, что два или более метода вмешательства дают одинаковый (равноценный) клинический эффект [1, 2].

При проведении анализа используется формула: $CMA = DC_1 - DC_2$ или $CMA = (DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2)$, где CMA – показатель разницы затрат, DC_1 и IC_1 – прямые и непрямые затраты при применении 1-го метода, DC_2 и IC_2 – прямые и непрямые затраты при применении 2-го метода

Основанием для использования анализа «минимизация затрат» являются результаты клинических испы-

таний препаратов группы статинов, подтверждающие их клиническую сопоставимость в эквивалентных дозах [5, 10] (табл. 1).

Фармакоэкономическое исследование проведено в три этапа.

На первом этапе была проанализирована номенклатура препаратов из группы статинов, зарегистрированных в Республике Беларусь, установлена стоимость препаратов каждого индивидуального производителя и каждой дозы, рассчитана стоимость 1 мг каждого ЛС и стоимость эквивалентных эффективных доз в отношении снижения ХС ЛПНП. Для каждого значения в ходе анализа чувствительности рассчитано минимальное, максимальное и среднее значение стоимостных показателей. Проведение второго этапа предполагало систематический поиск данных

об эффективности, безопасности и стоимости статинов, зарегистрированных и имеющихся на фармацевтическом рынке Республики Беларусь. Вторым этапом анализа включало построение на основе исследования STELLAR модели достижения 1000 пациентов гипотетической когорты значений ХС ЛПНП ниже 3 ммоль/л (<116 мг/дл) в соответствии с европейскими рекомендациями [1, 6]. Временной горизонт модельного исследования составил 24 недели, которые потребовались, согласно РКИ, чтобы максимальное количество пациентов достигли целевых значений ХС ЛПНП.

Третьим этапом анализа «минимизации затрат» было моделирование ситуации, когда пациенты, достигшие целевых значений ХС ЛПНП, продолжили принимать по-

Таблица 1. Эквивалентные дозы статинов для одинакового снижения ХС ЛПНП и ОХС

Доза статинов, мг							% снижения	
Розувастатин	Аторвастатин	Симвастатин	Ловастатин	Правастатин	Флувастатин	Церивастатин	ОХС	ХС ЛПНП
						0,2	18	23
		10	20	20	40		22	27
5	10	20	40	40	80		27	34
10	20	40	80				32	41
20	40	80					37	48
40	80						42	55
80								58

Примечания: ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

добранную терапию в течение года (365 дней или 52 недели).

Так как был выбран короткий (относительно общей длительности заболевания) временной горизонт, по дизайну построенная модель представляет собой «дерево решений». Дисконтирование стоимости и эффективности не проводилось. Вероятность достижения целевого уровня ХС ЛПНП в течение 6 недель, а также развития нежелательных лекарственных реакций получены из исследования STELLAR. В построенной модели были сделаны следующие допущения: популяция пациентов соответствует популяции пациентов исследования STELLAR; ведение пациентов в каждой группе (обследования, визиты к врачу, фармакотерапия) не различались, за исключением предлагаемого статина; клиническая эффективность статинов у пациентов, достигших целевых уровней ХС ЛПНП, была одинакова. На основе построенной модели был проведен расчет затрат на достижение целевых уровней ХС ЛПНП каждым из препаратов группы статинов. При расчете затрат учитывались стоимость собственно фармакотерапии каждым из препаратов группы статинов и стоимость амбулаторного наблюдения за пациентом, необходимого при осуществлении титрования дозы статина.

В качестве критерия эффективности использован показатель «число пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП».

В ходе исследования оценивались прямые медицинские затраты. Поиск информации о стоимости медицинских услуг (консультаций врачей-специалистов, клинических лабораторных исследований, диагностических исследований) проводился систематическим образом в открытых общедоступных интернет-источниках по запросу «прейскурант» с соответствующими дополнениями по состоянию на январь – февраль 2014 г. Анализ стоимости ЛС проводился путем систематического поиска в электронных ресурсах и в базе данных «Фармасервис» по состоянию на январь – февраль 2014 г. При выполнении исследования учитывались только прямые медицинские затраты. Значения обменного курса национальной валюты на момент проведения исследования приняты по состоянию на 18.02.2014: доллар США – 9710 бел. руб., евро – 13300 бел. руб., российский рубль – 276,5 бел. руб. Проведен односторонний детерминированный анализ чувствительности в отношении диапазона цен на зарегистрированные в Республике Беларусь препараты статинов.

Анализ минимизации затрат в отношении стоимости 1 мг каждого препарата из группы статинов, за-

регистрированных в Республике Беларусь (розувастатин, аторвастатин, симвастатин, ловастатин) на момент проведения исследования, с анализом чувствительности с учетом страны происхождения лекарственного средства представлен в табл. 2.

Проведенный анализ показал, что наименее приемлемым фармакоэкономическим профилем обладает ловастатин, поскольку имеет самую высокую стоимость эквивалентной дозы (3398 бел. руб.) среди отечественных генетиков. Средняя стоимость эквивалентной дозы розувастатина (Мертенил®) (2059 бел. руб.) сопоставима со стоимостью отечественных генериков аторвастатина (2031 бел. руб.) и ниже стоимости как аторвастатина других производителей (3054 бел. руб.), так и симвастатина (2690 бел. руб. и 6732 бел. руб. соответственно отечественные генерики и ЛС прочих производителей). Учитывая фармакоэконо-

мический профиль, более низкую по сравнению с другими статинами клиническую эффективность, длительность достижения и более высокие эквивалентные дозы, необходимые для достижения целевых значений ОХС и ХС ЛПНП, ловастатин может быть признан неконкурентоспособным в отношении имеющихся на рынке ЛС группы статинов (аторвастатин, розувастатин, симвастатин).

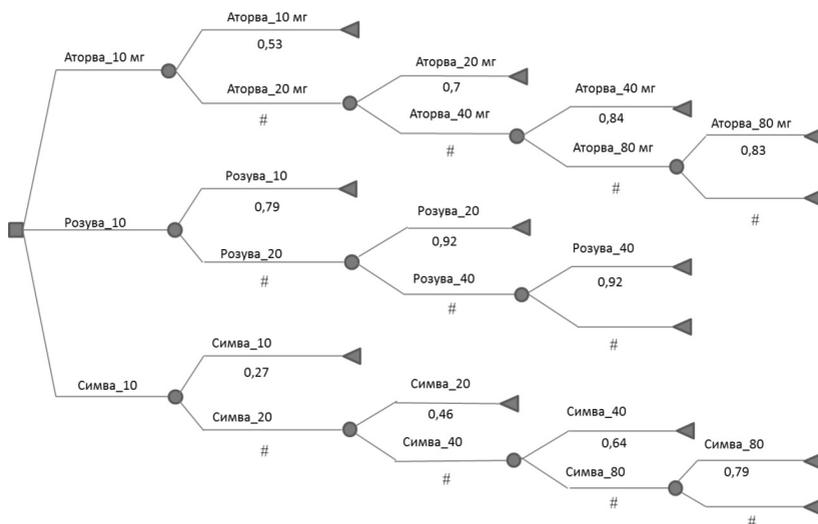
Представленные данные послужили основанием для исключения ловастатина из дальнейшего анализа уже на первом этапе исследования.

В ходе второго этапа фармакоэкономического анализа была построена модель «дерево решений». Основой для построения модели послужили результаты исследования STELLAR (рис. 1). Основной конечной точкой, достижение которой расценивалось как успех, служило достижение пациентами целевого уровня ХС ЛПНП ниже 3,0 ммоль/л

Таблица 2. Стоимость терапевтически эквивалентных доз статинов (бел. руб.)

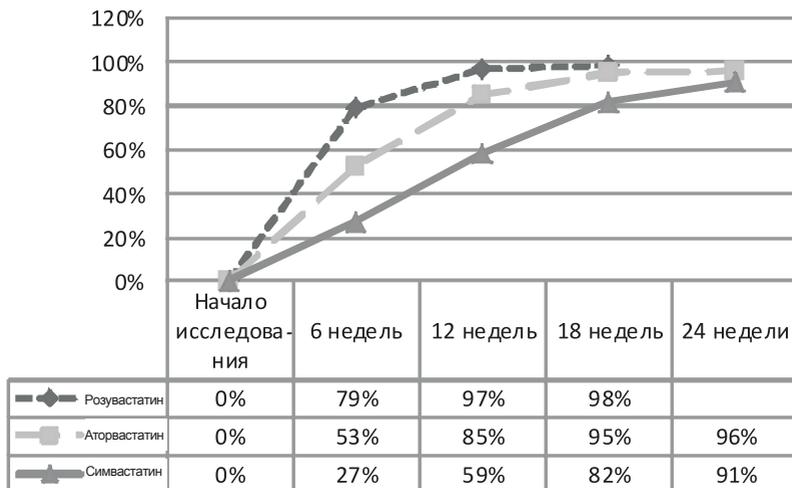
Показатель	Препарат			
	Розувастатин 10 мг	Аторвастатин 20 мг	Симвастатин 40 мг	Ловастатин 80 мг
Для общей группы препаратов	3040	3054	6732	3398
Для белорусских препаратов		2031	2690	3398
Мертенил®	2059			
Розувастатин (другие генерики)	3785			

Рисунок 1 Модель «дерево решений» гиполипидемической терапии (достижение целевых уровней ХС ЛПНП)*



*Примечание: Аторва – аторвастатин, Розува – розувастатин, Симва – симвастатин.

Рисунок 2 Доля пациентов, достигающих целевых значений уровней ХС ЛПНП на каждой ступени исследования, %



(согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов). Общая длительность модельного исследования составила 168 дней (4 ступени титрования препарата по 6 недель).

При назначении розувастатина запланированная клиническая эффективность была достигнута на 6 недель раньше, чем при использовании других статинов (в течение 126 дней по сравнению со 168 днями для аторвастатина и симвастатина). К этому моменту 98,16% пациентов, которые начали терапию розувастатином, достигли заданного уровня ХС ЛПНП ниже 3,0 ммоль/л. Доля пациентов, достигших целевых значений на каждой из доз статинов, представлена на рис. 2. Согласно данным анализа, основная группа пациентов достигла целевых значений ХС ЛПНП на фоне применения 10 мг розувастатина (78,8%) и только около 1% пациентов пришлось переводить на максимальную дозу препарата в 40 мг. В группе аторвастатина минимальная доза 10 мг была эффективна только у половины

пациентов, повышать дозу до 40 мг оказалось необходимо примерно у 10% пациентов, у около 1% – до 80 мг. Минимальная доза в 10 мг оказалась эффективной только у 27% пациентов, получавших симвастатин, а у примерно 10% его итоговая доза составила 80 мг/сут.

Скорость достижения целевых значений ХС ЛПНП при использовании аторвастатина, розувастатина и симвастатина представлена на рис. 2. В группах пациентов, принимавших симвастатин и аторвастатин для достижения целевых значений ХС ЛПНП, потребовалось на 6 недель больше, чем в группе пациентов, получавших розувастатин.

Вероятность проявления клинической эффективности и неэффективности каждого статина представлена в табл. 3. В группе розувастатина запланированного уровня ЛПНП не достигли 2% пациентов, что достоверно меньше, чем в группе симвастатина (9%) и аторвастатина (4%).

На основании построенной модели были получены результаты фармакоэкономического анализа

Таблица 3. Вероятность проявления клинической эффективности и неэффективности препаратов статинов в течение 24 недель титрования дозы

Препарат	Аторвастатин	Розувастатин	Симвастатин
Доля пациентов, достигших целевого уровня ХС ЛПНП, % (95% ДИ)	96 (94,66–97,18)	98 (97,17–98,86)	91 (89,39–92,89)
Доля пациентов, не достигших целевого уровня ХС ЛПНП, % (95% ДИ)	4 (2,87–5,29)	2 (1,14–2,83)	9 (7,11–10,16)

(табл. 4). Проведенный анализ показал, что итоговое значение средней эффективной дозы было меньше для розувастатина (12,2 мг/чел/сут). Средняя эффективная доза для аторвастатина составила 17,3 мг/чел/сут и 28,5 мг/чел/сут для симвастатина. Средняя стоимость достижения целевого уровня ХС ЛПНП была также самой низкой в случае применения розувастатина (Мертенил®) – 1654937 бел. руб. (с

диапазоном от 1093811 до 2483714 бел. руб.) по сравнению с применением аторвастатина (1938125 бел. руб., диапазон от 1090460 до 3524913 бел.руб.) и симвастатина (2776682 бел. руб., диапазон от 1471447 до 4757055 бел. руб.).

Следующим этапом исследования была сравнительная оценка стоимости годовой терапии каждым из препаратов статинов, применяемых в эквивалентных дозах с учетом веро-

Таблица 4. Эффективность затрат при титровании доз статинов для достижения эквивалентной терапевтической дозы*

Препарат	Розувастатин			Аторвастатин			Симвастатин		
	Мин.	Макс.	Средняя	Мин.	Макс.	Средняя	Мин.	Макс.	Средняя
Стоимость достижения целевого значения ХС ЛПНП, бел. руб	1073701913	2438052342	1624511811	1036967007	3352807540	1843082052	1174202660	3805890312	2219113075
Число пациентов, достигших целевых значений	982			953			816		
Стоимость достижения целевого значения ХС ЛПНП одним пациентом, бел. руб.	1093811	2483714	1654937	1090460	3524913	1938125	1471447	4757055	2776682
Средняя эффективная доза статина, мг	12,2			17,3			28,5		

Примечание (здесь и в табл. 5–7): мин. – минимальная, макс. – максимальная.

Таблица 5. Стоимость терапии в течение года (бел. руб.) эквивалентными дозами статинов с учетом вероятности достижения целевых уровней ХС ЛПНП

Препарат	Розувастатин			Аторвастатин			Симвастатин		
	Стоимость	Мин.	Макс.	Средняя	Мин.	Макс.	Средняя	Мин.	Макс.
Стоимость терапии в течение года	609878557	1384864368	898664722	291893921	254220446	925223592	443859104	3478987326	1597877876
Число пациентов, достигших целевых значений	982			953			816		
Стоимость терапии в течение одного года для одного пациента	621301	1410801	915 496	306294	2667621	970 868	543756	4261983	1 957 503

ятности достижения целевого уровня ХС ЛПНП (табл. 1). Результаты анализа, представленные в табл. 5, продемонстрировали, что в связи с более низкими эффективными дозами розувастатина итоговая стоимость лечения в течение одного года препаратом Мертенил® будет ниже (в среднем 915496 бел. руб., диапазон от 621301 до 1410801 бел. руб.) по сравнению с использованием аторвастатина (средняя стоимость составила 970868 бел. руб., диапазон от 306294 до 2667621 бел. руб.) и симвастатина (средняя стоимость 1957503 бел. руб., диапазон от 543756 до 4261983 бел. руб.).

При проведении анализа чувствительности оценивалось влияние стоимости статинов на конечный результат. При расчетах учитывалась стоимость только отечественных генериков аторвастатина и симвастатина и изучался их конкурентный потенциал по отношению к розувастатину (Мертенил®). Анализ данных показал, что затратная эффективность достижения целевых значений ХС ЛПНП будет ниже для розувастатина (Мертенил®) (654937 бел. руб. с диапазоном от 1093811 до 2483714 бел. руб.) по сравнению с аторвастатином (1773580 бел. руб. с диапазоном от 1104541 до 3097469 бел. руб.) и симвастатином (2287186

бел. руб. с диапазоном от 1471447 и до 3514742 бел. руб.) (табл. 6). Средняя стоимость годовой терапии розувастатином выше при сравнении с генериками отечественного производства. В среднем годовая стоимость терапии розувастатином (Мертенил®) составила 915496 бел. руб. (диапазон от 621301 до 1410801 бел. руб.) по сравнению с использованием аторвастатина (645907 бел. руб., диапазон от 333850 до 1823457 бел. руб.) и симвастати-

на (782316 бел. руб., диапазон от 543756 до 1279426 бел. руб.). Обращает на себя внимание широкий диапазон цен на отечественные ЛС группы статинов, а также тот факт, что диапазоны минимального/максимального значения для всех трех препаратов перекрываются (табл. 7).

Таким образом, выполненное нами исследование демонстрирует целесообразность применения розувастатина у пациентов с гиперхо-

Таблица 6. Эффективность затрат при титровании доз статинов (розувастатин (Мертенил®) и статины отечественного производства) для достижения эквивалентных терапевтических доз

Препарат	Розувастатин			Аторвастатин			Симвастатин		
	Стоимость	Мин.	Макс.	Средняя	Мин.	Макс.	Средняя	Мин.	Макс.
Стоимость достижения целевого значения ХС ЛПНП, бел. руб.	1073701913	2438052342	1624511811	1052611826	293843491	1600195916	120118424	2869026469	1866992550
Число пациентов, достигших целевых значений	982			953			816		
Стоимость достижения целевого значения ХС ЛПНП одним пациентом, бел. руб.	1093811	2483714	1654937	1104541	3097469	1773580	1471447	3514742	2287186
Средняя эффективная доза статина, мг	12,2			17,3			28,5		

Таблица 7. Анализ чувствительности. Стоимость терапии в течение года (бел. руб.) эквивалентными дозами статинов (розувастатин (Мертенил) и статины отечественного производства) с учетом вероятности достижения целевых уровней ЛПНП

Препарат	Розувастатин			Аторвастатин			Симвастатин		
	Мин.	Макс.	Средняя	Мин.	Макс.	Средняя	Мин.	Макс.	Средняя
Стоимость терапии в течение года	609878557	1384864368	898664722	318154273	1737728340	615540143	443859104	1044374363	638591407
Число пациентов, достигших целевых значений	982			953			816		
Стоимость терапии в течение одного года для одного пациента	621301	1410801	915496	333850	1823457	645907	543756	1279426	782316

лестеринемией в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь. Проведенное исследование имеет ряд методологических ограничений, что обусловлено невозможностью полного соответствия реальности (характерны для исследований с применением моделей) и связано с необходимостью экстраполяции результатов международных клинических исследований.

Выводы:

1. Средняя стоимость эквивалентной дозы розувастатина (Мертенил®) ниже стоимости всех препа-

ратов ловастатина, всех препаратов симвастатина и аторвастатина зарубежного производства, представленных на рынке Республики Беларусь, сопоставима со стоимостью аторвастатина и симвастатина отечественного производства.

2. Препарат ловастатин неконкурентноспособен: имеет самую низкую клиническую эффективность и наиболее высокую стоимость эквивалентной дозы по сравнению с другими статинами.

3. Более раннее (на 6 недель) достижение целевых уровней ХС

ЛПНП в гипотетической когорте имеют пациенты, принимающие розувастатин, по сравнению с аторвастатином и симвастатином.

4. Целевых уровней ХС ЛПНП достигла наибольшая доля пациентов с гиперлипидемией (78,8%) при назначении минимальной дозы розувастатина (10 мг), при этом средняя эффективная доза препарата составила 12,2 мг/чел/сут (17,3 мг/чел/сут для аторвастатина; 28,5 мг/чел/сут для симвастатина).

5. Самая низкая стоимость достижения целевых уровней ХС ЛПНП имеет место при применении розувастатина. Результат остается стабильным при проведении анализа чувствительности.

6. Стоимость лечения гиперхолестеринемии на протяжении 1 года препаратом Мертенил® ниже (в среднем 915496 бел. руб.) по сравнению с другими статинами зарубежного производства: для аторвастатина – 970868 бел. руб., для симвастатина – 1957503 бел. руб.

7. Курсовая стоимость розувастатина (Мертенил®) выше

аторвастатина и симвастатина отечественного производства; диапазон колебаний стоимости сопоставим для всех трех статинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи) / П.А.Воробьев, М.В.Авксентьева, А.С.Юрьев, М.В.Сура. – М.: Ньюдиамед, 2004. – 404 с.
2. Кожанова И.Н., Романова И.С., Хапалюк А.В., Степанова М.Д. Основы фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализа использования лекарственных средств при хронических заболеваниях. – Мн.: БелМАПО, 2006. – 39 с.
3. Морозова Т.Е., Варганова О.А. Статины в клинической практике: учеб. пособие. – М.: Силиция-Полиграф, 2011. – 72 с.
4. Пристром А.М., Самоходкина С.В. Критерий М.Л., Гуменик А.Г. // Мед. новости. – 2013. – №3. – С.51–56.
5. Jones P., Kafonek S., Laurora I. et al. // Am. J. Cardiol. – 1998. – N81. – P.582–587.
6. Jones P. H. et al. // Am. J. Cardiol. – 2003. – N93. – P.152–160.
7. Luvai A. et al. // Clin. Med. Insights. – 2012. – Vol.6. – P.17–33.
8. Nissen S., Tuzcu M., Schoenhagen P. // JAMA. – 2004. – N291. – P.1071–1080.
9. Reiner Z. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012); ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2011.
10. Schaefer E. et al. // Am. J. Cardiol. – 2004. – N93. – P.31–39.
11. Stamler J., Neaton J. // JAMA. – 2008. – N300 (11). – P.1343–1345.