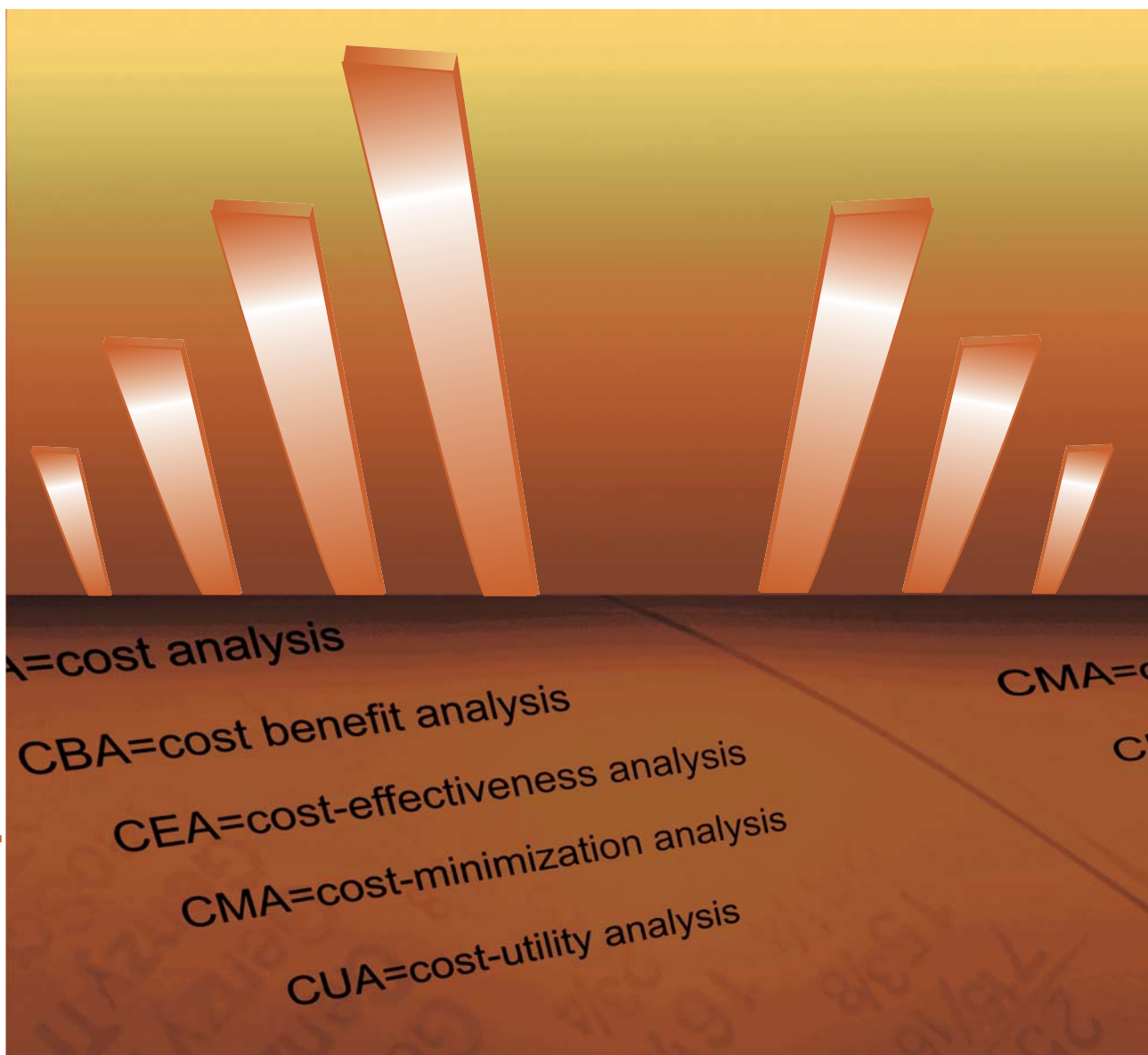


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология

www.pharmacoeconomics.ru



- Экономическая оценка применения иммунокорректирующих препаратов для профилактики частых респираторных инфекций и их осложнений у детей младшего школьного возраста
- Результаты исследования ассортимента лекарственных средств, приобретаемых для оказания медицинской помощи в медицинских организациях стационарного типа

№ 2
Том 7
2014

Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата Рибомустин® в терапии первой линии множественной миеломы для пациентов старше 65 лет

Колбин А.С.^{1,2}, Виллом И.А.³, Проскурин М.А.², Балыкина Ю.Е.²

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

²Санкт-Петербургский государственный университет

³Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербургский клинический комплекс

Резюме: впервые в российских условиях был проведен сравнительный клиничко-экономический анализ применения бендамустина в первой линии терапии множественной миеломы у пациентов старше 65 лет, которым не показана аутологичная трансплантация стволовых клеток, с клиническими проявлениями полинейропатии. Исследование было проведено с позиции государственной системы здравоохранения с помощью математического моделирования. Использовано Марковское моделирование и анализ чувствительности. Сравнивали следующие схемы лечения первичных больных, не являющихся кандидатами на трансплантацию: бендамустин+преднизолон; мелфалан+преднизолон; бортезомиб+дексаметазон. В результате было показано, что применение бендамустина в качестве терапии первой линии множественной миеломы у пожилых больных с явлениями полинейропатии экономически целесообразно, с точки зрения соотношения стоимости и эффективности.

Ключевые слова: множественная миелома, бендамустин, фармакоэкономика.

Актуальность

Множественная миелома (ММ) – это злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин. Это быстро прогрессирующее заболевание с медианой выживаемости 3 года [7]. Диапазон заболеваемости в мире оценивают от 0,1 до 3,2 на 100 000 населения в год, составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей и 13% – среди гемобластозов [1,3]. В отечественных публикациях по эпидемиологии сообщается, что в Российской Федерации (РФ) в 2011 г. ММ была диагностирована у 2862 пациентов [7]. Основными целями лечения считают: снижение общей частоты рецидивов; увеличение времени до прогрессирования; увеличение общей выживаемости [6]. Достичь указанных целей с разным успехом возможно с помощью стандартной химиотерапии, высокодозной химиотерапии с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и локальной лучевой терапии [7].

Рибомустин (бендамустин) – уникальный противоопухолевый лекарственный препарат с двойным механизмом действия, сочетающий в себе свойства алкилирующего агента и аналога пуринового основания, что обуславливает отсутствие перекрестной устойчивости с обычными алкилирующими средствами и другими цитотоксическими лекарствами [17,20]. Кроме того, благоприят-

ный профиль токсичности, по сравнению с существующими стандартными режимами терапии, объясняет его включение в схемы химиотерапии для пожилых пациентов, в особенности с явлениями полинейропатии, которая препятствует использованию бортезомиба и талидомида в обычном режиме дозирования [25].

В ряде проведенных фармакоэкономических исследований применения бендамустина в условиях РФ показана целесообразность его использования в терапии хронического лимфоцитарного лейкоза и индолентных неходжкинских лимфом [14,15]. Однако до сих пор не было проведено сравнительного клиничко-экономического исследования для последнего зарегистрированного показателя бендамустина в РФ – использования комбинации бендамустина и преднизолона в первой линии терапии множественной миеломы у пациентов старше 65 лет, которым не показана аутологичная трансплантация стволовых клеток, с клиническими проявлениями полинейропатии. В связи с этим **целью настоящего анализа** было определение фармакоэкономической целесообразности применения лекарственного препарата Рибомустин® в терапии первой линии множественной миеломы (II стадия с прогрессированием или III стадия по Дьюри-Сальмону) в комбинации с преднизолоном для пациентов старше 65 лет, которым не показана аутологичная трансплантация стволовых клеток, с клиническими проявлениями полинейропатии, с позиции государственной системы здравоохранения, в условиях Российской Федерации и долгосрочной перспективы использования.

Методика

При методологии клиничко-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты «Клиничко-экономического исследования», применяемые в РФ, и экспертные рекомендации [2,4,8,28]. Основным методом являлся анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis – CEA) с расчетом показателя коэффициента эффективности затрат (cost-effectiveness ratio – CER). Формула расчета CER: CER=ПЗ/ЭФ (прямые затраты, деленные на эффективность).

Затраты. Был составлен перечень ПЗ: стоимость лечения основного заболевания – затраты на ЛС первой линии; стоимость курса лекарственной терапии, направленного на коррекцию нежелательных явлений (НЯ), вызванных применением лекарственных средств (ЛС) первой линии для лечения основного заболевания; стоимость лабораторных и инструментальных методов исследований, а также госпитализации и амбулаторного лечения; стои-

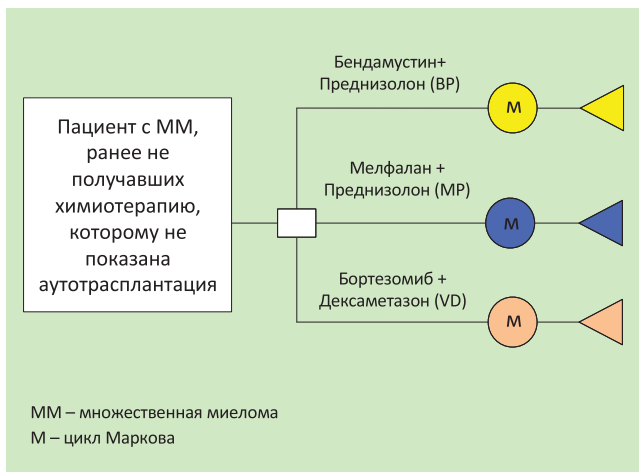


Рисунок 1. Модель анализа решений для оценки фармакоэкономической эффективности терапии первой линии ММ у пациентов, которым не показана аутотрансплантация.

мость лечения в случае прогрессирования – неэффективности терапии первой линии. Затраты были оценены на основании данных «Медлюкс – наличие ЛС в аптеках Москвы» [27], на основании Постановления Правительства РФ от 22 октября 2012 г. № 1074 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов» [9], Генерального тарифного соглашения на 2014 г. (ГТС) [18], а также данные прайс-листа СПб ГБУЗ «Городская Покровская больница» [19]. Цены на использованные ЛС, входящие в список жизненно-необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), указаны на основании данных Государственного реестра предельных отпускных цен [16] и рассчитаны с учетом предельной оптовой надбавки по г. Санкт-Петербургу (в соответствии с Постановлением Правительства г. Санкт-Петербурга от 06.09.2010 №1190 [10] и НДС 10%, на остальные – на основании профессионального фармацевтического портала «ФАРМиндекс» [11].

Эффективность лечения. Был проведен систематический анализ литературных данных по применению химиотерапевтических средств в терапии первой линии ММ у пациентов, которым не показана аутологичная трансплантация стволовых клеток. В качестве критерия эффективности использовали действенность (efficacy), оцениваемую по результатам рандомизированных клинических исследований (РКИ) и метаанализов. На основании этих данных критериями эффективности терапии были: общая частота ремиссии (ОЧР); время до прогрессирования (ВДП); общая выживаемость (ОВ).

Структура модели. Была использована «модель анализа решений» для клинко-экономической оценки ЛС в первой линии терапии ММ на основании РКИ [21,24,29]. Фармакоэкономическая модель анализа решений была построена таким образом, что в каж-

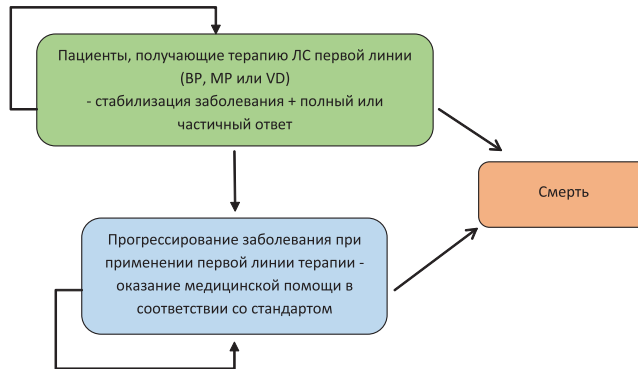


Рисунок 2. Схематическое представление последовательностей переходов в цикле Маркова при использовании различных стратегий химиотерапии (ХТ) у пациентов с множественной миеломой (ММ), которым не показана аутотрансплантация.

дой из ветвей модели были проанализированы затраты и эффективность в группе из 100 пациентов. Затем для каждой из групп рассчитана стоимость лечения одного пациента. Модель начинали с выбора ЛС первой линии терапии. Схемами лечения первичных больных, не имеющих показания на трансплантацию были следующие: (BP) бендамустин 150 мг/м² внутривенно (в/в) в 1-й, 2-й дни + преднизолон 60 мг/кг внутрь в 1-й – 4-й дни. Лечение возобновлялось на 29-й день; (MP) мелфалан 15 мг/м² 1-й день + преднизолон 60 мг/кг внутрь в 1-й – 4-й дни. Лечение возобновлялось на 29-й день; (VD) бортезомиб 1,3 мг/м² в/в в 1, 4, 8, 11-й дни + дексаметазон 20 мг внутрь в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й дни. Лечение возобновлялось на 22-й день. Далее пациентов включали в цикл Маркова (см. рис. 2), при прогрессировании заболевания терапию первой линии прекращали, при этом допускалось, что пациент продолжал получать медицинскую помощь и лекарственную терапию в соответствии со стандартом по Приказу Минздрава РФ от 24.12.2012 г., № 1458н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при резистентном и рецидивирующем течении множественной миеломы и других злокачественных плазмоклеточных новообразований» [12]. Конечным состоянием цикла Маркова считали смерть пациента после первой линии терапии или вследствие прогрессирования заболевания. Длительность цикла – 5 мес., максимальный горизонт моделирования – 65 мес. Схематическое представление модели «дерева решений» и цикла Маркова для модели пациентов с ММ приведено на рис. 1-2.

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

Источники данных для математического моделирования

Оценочная модель определяла стоимость болезни (ПЗ), вероятность развития тех или иных событий в различных стратегиях терапии больных с ММ – частота эффективного лечения, а также частоту развития осложнений. В таблице 1 суммированы показатели

Показатель эффективности	Бендамустин+Преднизолон (BP)	Мелфалан+Преднизолон (MP)	Бортезомиб+Дексаметазон (VD)
Полная ремиссия (ПР), %	32	13	15
Частичная ремиссия (ЧР), %	43	57	42
Общий уровень ремиссий (ПР+ЧР), %	75	70	62
Стабилизация, %	23	27	-
Общая выживаемость, мес.	32	33	-
5-летняя выживаемость, %	29	19	-
1-летняя выживаемость, %	90	90	72,6
Длительность ремиссии, мес.	18	12	9,7
Время до прогрессирования, мес.	14	10	10,4

Таблица 1. Показатели эффективности сравниваемых стратегий [21,24].

Стратегия терапии ММ первой линии	Лекарственное средство (МНН)	Торговое наименование	Цена (руб.)	Курсовая доза*	Стоимость 1 курса (руб.)
Бендамустин+Преднизолон (BP)	Бендамустин	Рибомустин®	18329,80	519 мг	95131,66
	Преднизолон	Преднизолон Никомед®	45,68	16800 мг	10232,32
Мелфалан+Преднизолон (MP)	Мелфалан	Алкеран®	8187,28	26 мг	4257,39
	Преднизолон	Преднизолон Никомед®	45,68	16800 мг	10232,32
Бортезомиб+Дексаметазон (VD)	Бортезомиб	Велкейд®	65806,41	9 мг	169216,47
	Дексаметазон	Дексаметазон®	33,15	160 мг	212,16

Таблица 2. Стоимость проведения химиотерапии лекарственными средствами оцениваемых стратегий.

*средняя площадь поверхности тела человека – 1,73 м².

Примечание. ММ – множественная миелома; МНН – международное непатентованное название.

эффективности терапии первой линии ММ оцениваемыми комбинированными схемами ЛС. Ввиду отсутствия исследований уровня РКИ подкожного применения бортезомиба в терапии первой линии были использованы данные по терапии пациентов, ранее получавших не более одного курса ХТ [21], при этом основные показатели эффективности для стратегии VD имели сходные значения с соответствующими показателями эффективности при использовании бортезомиба в схемах ХТ первой линии ММ [22,23,26].

В процессе моделирования выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, на основании кривых выживаемости Каплан-Мейера для каждой схемы ХТ [8,24], были построены таблицы состояния модели в цикле Маркова в зависимости от времени. Для стратегии VD в условиях РКИ наблюдение пациентов осуществлялось до 25 мес., таким образом, сравнение стратегий BP и MP с позиции долгосрочной перспективы были оценены в периоде 65 мес., все три стратегии между собой – в пределах 25 мес.

Расчет стоимости оказания медицинской помощи по различным стратегиям. Стоимость лечения основного заболевания (ММ) включает в себя затраты на терапию первой линии химиотерапевтическими ЛС из оцениваемых стратегий, затраты на госпитализацию и сопутствующее лечение, предусмотренные в ГТС по клинико-статистической группе (КСГ) «Миеломная болезнь (первичная госпитализация) для гематологических стационаров», в течение 16 дней – 24 888,00 руб. Расчет стоимости ЛС сравниваемых стратегий первой линии терапии ММ представлен в таблице 2.

Итоговые затраты на оказание медицинской помощи больным с ММ с использованием оцениваемых схем терапии первой линии представлены в таблице 3.

Расчет стоимости лечения в случае прогрессирования ММ – неэффективность терапии первой линии. В случае прогрессирования патологического процесса, несмотря на проведение курса химиотерапии первой линии сравниваемыми ЛС, предполагалось, что пациенту требовалось оказание медицинской помощи в объеме предусмотренной КСГ «Миеломная болезнь» и проведение лекарственной терапии в соответствии с Приказом от 24.12.2012 г., № 1458н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при резистентном и рецидивирующем течении множественной миеломы и других злокачественных плазмоклеточных новообразований».

Затраты на госпитализацию и сопутствующее лечение предусмотрены в ГТС по клинико-статистической группе (КСГ) «Миеломная болезнь (повт.госп-ция) для гематологических стационаров», в течение 10 дней – 35 238 руб. Итоговые затраты в случае прогрессирования основного заболевания – 1 668 084,89 руб.

Стоимость оказания медицинской помощи в случае развития НЯ. Стоимость терапии, направленной на коррекцию НЯ, возникающих на фоне применения ЛС первой линии терапии ММ, складывалась из стоимости ЛС, амбулаторных визитов и госпитализаций в связи с развитием НЯ и частотой развития НЯ [13, 18, 19, 21, 24].

Дополнительные затраты в терминальной стадии заболевания. Нам не удалось обнаружить стандарта оказания медицинской помощи в РФ пациентам с терминальной стадией онкогематологического заболевания. Поэтому для расчета стоимости паллиативной терапии использовали стоимость 1 койко-дня пребывания пациента в хосписе, которая на 2014 г. составляет 2915,67 руб. [28], при среднем пребывании пациента 30 дней. Итоговые затраты на терминальную стадию – 87470,10 руб.

Анализ. Стоимость болезни оценена для каждой стратегии лечения пациента целевой группы. Если менее дорогостоящая стратегия была также более эффективна, то это была «доминирующая» альтернатива. Если более дорогая альтернатива была более эффективна, то проводили инкрементальный анализ.

Анализ чувствительности. Провели многосторонний анализ чувствительности, чтобы проверить устойчивость полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как эффективность ЛС, затраты. Это было сделано с изменением параметров по одному от $-/+$ 25% их ценностей от полученного результата.

Результаты

В основном сценарии была оценена стоимость каждой стратегии лечения пациента целевой группы. Были рассчитаны суммарные ПЗ при применении сравниваемых стратегий. На рисунках 3-4 представлены полученные результаты.

Как видно из представленных на рисунке 3 данных, при горизонте моделирования на 25 мес. наибольшие ПЗ были при применении бортезомиба – 6 821 676 руб. Суммарные ПЗ для стратегии использования бендамустина составили 4 900 227 руб. в расчете на одного пациента. Наименьшими затратами обладала стратегия

Стратегия терапии ММ первой линии	Стоимость цикла, руб.	Длительность цикла, дни	Затраты на госпитализацию, руб.	Итого, затраты на стратегию, руб.
Бендамустин+Преднизолон (BP)	105363,98	28	24 888,00	130251,98
Мелфалан+Преднизолон (MP)	14489,71	28		39377,71
Бортезомиб+Дексаметазон (VD)	169428,63	22		194316,63

Таблица 3. Итоговые затраты на оказание медицинской помощи больным с ММ.

Примечание. ММ – множественная миелома.

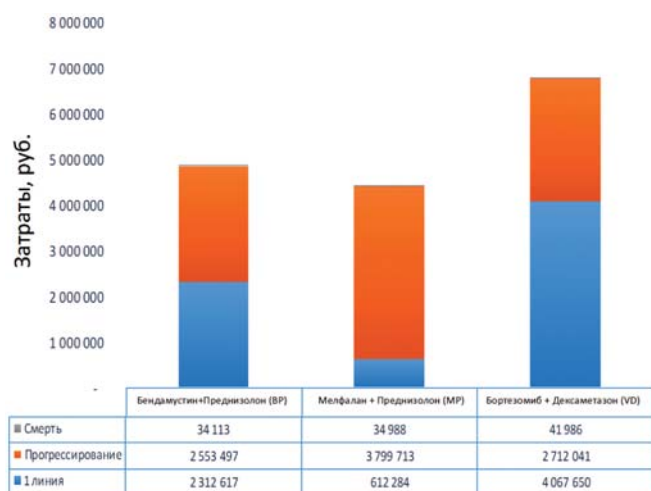


Рисунок 3. Суммарные прямые затраты на лечение стратегиями сравнения (горизонт моделирования – 25 мес.) в расчете на одного пациента.

мелфалана – 4 446 985 руб. в расчете на одного пациента. При этом следует отметить значительную разницу в стоимости лечения первой линии терапии. В группе лечения мелфалана ПЗ на лечение основного заболевания составили 612 284 руб. в расчете на одного пациента, что более чем в три раза ниже соответствующих затрат в группе бендамустина (2 312 617 руб.). При сравнении стратегий бендамустина и мелфалана на временном горизонте моделирования 65 мес. мелфалан также обладал меньшими суммарными ПЗ – 8 431 451 руб. против 9 458 828 руб. В стратегии использования бендамустина доля затрат в случае прогрессирования заболевания составила 47%, при этом на первую линию терапии приходилось 52% суммарных ПЗ. В группе мелфалана основными составляющими ПЗ были расходы на лечение прогрессирования заболевания – 85%. В группе бортезомиба затраты на лечение основного заболевания составили 40%.

Была оценена частота летальных исходов в группах сравнения на протяжении периода наблюдения. При использовании стратегий бендамустина и мелфалана на протяжении 25 мес. частота летальных случаев была схожей. При этом, анализ на более длительном интервале (65 мес.) показал, что бендамустин продемонстрировал наилучшие результаты: начиная с 45-го мес. частота летальных исходов в группе бендамустина была меньше в сравнении с группой мелфалана, на конец периода наблюдения число летальных исходов (на группу из 100 пациентов) при стратегии бендамустина было равно 71%, что на 10% меньше соответствующего показателя в группе мелфалана. При сравнении стратегий бендамустина и бортезомиба последняя показывала более высокий уровень летальности на протяжении всего периода наблюдения (25 мес.).

Наибольшую общую частоту ремиссии наблюдали в группе бендамустина (75%, что на 5% выше соответствующего показателя в группе мелфалана, и на 13% выше соответствующего показателя в группе бортезомиба). Стратегия бендамустина также обладала лучшей эффективностью, с точки зрения таких показателей, как ВДП 14 мес. против 10 у мелфалана и 10,4 – у бортезомиба. Следует отметить, что на протяжении периода наблюдения 25 мес. ОВ была наименьшей в случае использования бортезомиба. Стратегия бендамустина обладала лучшим ВДП на протяжении всего периода наблюдения (как 25 мес., так и расширенный период в 65 мес.).

С точки зрения анализа «затраты-эффективность», стратегия применения бендамустина обладала наибольшей эффективностью при рассмотрении критериев ОЧР и ВДП – как при рассмотрении по результатам 25 мес., так и при расширенном периоде наблюдения 65 мес. (для бендамустина и мелфалана). При этом,

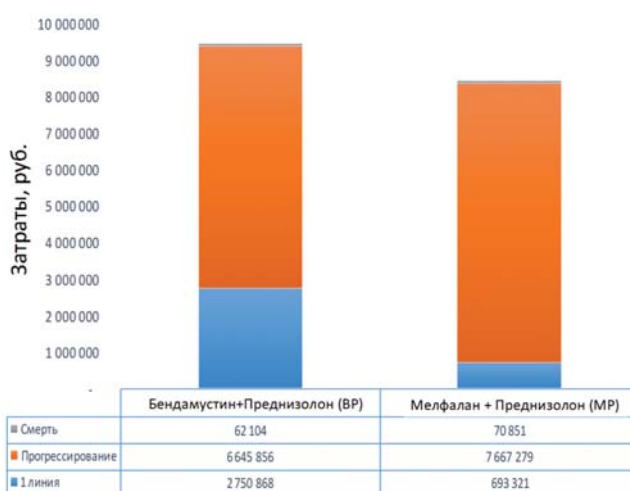


Рисунок 4. Суммарные прямые затраты на лечение стратегиями бендамустина и мелфалана (горизонт моделирования – 65 мес.) в расчете на одного пациента.

по результатам 25 мес. стратегия бендамустина доминировала стратегию бортезомиба – как более дешевая и эффективная альтернатива лечения. При сравнении применения ЛС бендамустина и стратегии мелфалана последняя обладала меньшей эффективностью, при этом расходы на его применение также ниже по сравнению со стратегией использования бендамустина.

Коэффициенты CER (cost-effectiveness ratio), характеризующие эффективность затрат на терапию одного пациента для стратегий бендамустина, мелфалана и бортезомиба при горизонте наблюдения 25 мес. и 65 мес., представлены в таблицах 4, 5.

Стратегия	CER (ОЧР)	CER (ВДП)	CER (ОВ)
BP	6 533 636	350 016	153 132
MP	6 352 836	444 698	134 757
VD	11 002 704	655 930	

Таблица 4. Коэффициенты CER (по результатам 25 мес. моделирования).

Примечание. ОЧР – общая частота ремиссии; ВДП – время до прогрессирования; ОВ – общая выживаемость.

Стратегия	CER (ОЧР)	CER (ВДП)	CER (ОВ)
BP	12 611 770	675 631	295 588
MP	12 044 929	843 145	255 499

Таблица 5. Коэффициенты CER (по результатам 65 мес. моделирования).

Примечание. ОЧР – общая частота ремиссии; ВДП – время до прогрессирования; ОВ – общая выживаемость.

Как видно из представленных в таблицах 4 и 5 данных, при рассмотрении критерия эффективности ВДП наименьшим CER обладала стратегия бендамустина. Таким образом, относительно данного критерия эффективности использование бендамустина является экономически целесообразным, с точки зрения соотношения стоимости и эффективности при сравнении со стратегиями мелфалана и бортезомиба. При рассмотрении в качестве критерия эффективности ОЧР или ОВ аналогичный вывод в пользу бендамустина можно сделать и при сравнении бендамустина и бортезомиба. С целью проверки результатов анализа в условиях изменения входных параметров был выполнен анализ чувствительности.

Анализ чувствительности. Вероятностный анализ чувствительности выполняли путем многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность, а также стоимость ЛС. В результате при одновременном многократном изменении таких параметров, как эффективность и стоимость ЛС стратегия применения бендамустина оставалась более дешевой и эффективной по сравнению с бортезомибом – альтернативой по по-

казателям эффективности ВДП и ОЧР. Относительно общей выживаемости бендамустина оставался более дорогостоящей альтернативой при схожих показателях эффективности по сравнению с мелфаланом. Результаты вероятностного анализа чувствительности подтвердили выводы, полученные в основном сценарии.

Обсуждение полученных результатов

Впервые в российских условиях был проведен сравнительный клинико-экономический анализ применения бендамустина в первой линии терапии множественной миеломы у пациентов старше 65 лет, которым не показана аутологичная трансплантация стволовых клеток, с клиническими проявлениями полинейропатии. Актуальность темы обусловлена тем, что более чем каждый 10-й пациент с гемобластомами болеет ММ [7]. ММ является быстро прогрессирующим заболеванием с высокой атрибутивной летальностью [6]. Ключевой проблемой является переносимость лечения, определяющая выбор схемы лечения и редукции доз [7,5]. Это диктует необходимость дальнейшего поиска оптимального решения вопросов, связанных с эффективным лечением. В связи с этим целью исследования стала оценка применения Рибомустин® в терапии первой линии множественной миеломы в комбинации с преднизолоном для пациентов старше 65 лет, которым не показана аутологичная трансплантация стволовых клеток, с клиническими проявлениями полинейропатии. Исследование было проведено с позиции государственной системы здравоохранения РФ. При методологии клинико-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты «Клинико-экономического исследования», применяемые в РФ. Был составлен перечень прямых затрат. Определены критерии эффективности, для чего проведен систематический анализ литературных данных по применению химиотерапевтических средств в терапии первой линии ММ у пациентов, которым не показана аутологичная трансплантация стволовых клеток. В итоге в качестве критериев эффективности были приняты: общая частота ремиссии; время до прогрессирования; общая выживаемость. Использовали «модель анализа решений» и Марковское моделирование для клинико-экономической оценки. Сравнивали следующие схемы лечения первичных больных, не являющихся кандидатами на трансплантацию: ВР (бендамустин+преднизолон), МР (мелфалан+преднизолон) и VD (бортезомиб+дексаметазон). Для всех трех стратегий сравнения временной горизонт моделирования составлял 25 мес. Отдельно стратегии ВР и МР были оценены по результатам 65 мес. Дополнительно проводился анализ чувствительности.

В результате анализа модели было выявлено, что по сравнению с использованием стратегий МР, основная доля затрат приходится на терапию первой линии, в то время как до 85% затрат на стратегию МР приходится на оказание медицинской помощи вследствие прогрессирования симптомов ММ из-за неэффективности терапии первой линии. При этом необходимо учитывать, что терапия рецидива ММ является более сложной задачей, требующей дополнительного обследования и применения дорогостоящих химиотерапевтических схем. Применение в качестве терапии первой линии ММ стратегии бендамустина отличалось наилучшими показателями выживаемости как при рассмотрении по результатам 25 мес., так и при расширенном периоде наблюдения 65 мес. Применение в качестве терапии первой линии ММ стратегии бендамустина при оценке критериев ОЧР и ВДП является наиболее экономически выгодным и эффективным при сравнении со стратегиями мелфалана и бортезомиба как при рассмотрении по результатам 25 мес., так и при расширенном периоде наблюдения 65 мес. Вероятностный анализ чувствительности выполняли путем многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность, а также стоимость ЛС. Результаты анализа чувствительности подтвердили выводы, полученные в основном сценарии.

Выводы

1. Применение бендамустина в качестве терапии первой линии ММ у пожилых больных с явлениями полинейропатии является экономически целесообразным, с точки зрения соотношения стоимости и эффективности.
2. Учитывая то, что анализ проведен с позиции государства, бендамустин может быть рассмотрен в качестве лекарственного препарата выбора для включения в ограничительные списки.

Ограничения исследования. Проводимый фармакоэкономический анализ имеет следующие особенности, относящиеся к параметрам ограничения исследования. Во-первых, данные по эффективности и безопасности, используемые для показателей эффективности, получены нами после анализа литературы. Все они являются результатами РКИ. В то же время, в реальной клинической практике данные по эффективности и безопасности могут различаться. Во-вторых, используемые данные в моделировании получены из исследований, проводимых в разное время и в различных условиях. В-третьих, в расчете прямых затрат на оказание помощи по той или иной нозологии учитывались стандарты терапии, зарегистрированные в РФ, при этом описание популяции пациентов и показатели эффективности – из зарубежных исследований.

Литература:

1. Абдулкадыров К.М. Клиническая гематология. Спб. 2006; 447 с.
2. Авксентьева М.А., Герасимов Б.В., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи). Под ред. Воробьева П.А. М. 2004; 404 с.
3. Андреева Н.Е., Балакирева Т.В. Паропротеинемические гемобластозы: Множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, болезни тяжелых цепей. Тверь. 2003; 88 с.
4. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. М. 2000; 579 с.
5. Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Ефремова Е.А. Фармакоэкономический анализ применения бортезомиба для подкожного введения у пациентов с рецидивирующей множественной миеломой. Качественная клиническая практика. 2013; 3: 15-20.
6. Диагностика и лечение множественной миеломы. Рекомендации Британского форума по множественной миеломе и Скандинавской исследовательской группы по множественной миеломе. 2005.
7. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. Гематология и трансфузиология. Приложение № 3. 2014 (1).
8. Об утверждении отраслевого стандарта «клинико-экономические исследования. Общие положения»: приказ №163 Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2011.
9. Постановление Правительства РФ от 22 октября 2012 г. № 1074 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов».
10. Постановление Правительства г. Санкт-Петербурга от 26.02.2010 № 176 «Об установлении торговых надбавок к ценам на лекарственные средства и изделия медицинского назначения».
11. Профессиональный фармацевтический портал «ФАРМиндекс». <http://www.pharmindex.ru/>.
12. Приказ Минздрава РФ от 24.12.2012 г., № 1458н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при резистентном и рецидивирующем течении множественной миеломы и других злокачественных плазмоклеточных новообразований».

13. Распоряжение Комитета по экономической политике и стратегическому планированию Санкт-Петербурга от 17.07.2013 N 103-р «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»

14. Рудакова А.В. Эффективность затрат на бендамустин в терапии хронического лимфоцитарного лейкоза. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2011; 4 (3): 29-33.

15. Рудакова А.В. Эффективность затрат на бендамустин в терапии индолентных неходжкинских лимфом. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2011; 4 (3): 23-28.

16. Сайт Государственного реестра лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru>.

17. Cheson B.D., Rummel M.J. Bendamustine: rebirth of an old drug. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1492-501.

18. http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338.

19. <http://www.pokrov.spb.ru/stoimostq-uslug.html>.

20. Leoni L. et al. *Clin. Cancer. Res.* 2008; 309 (14): 309-317.

21. Moreau P., Pylypenko H., Grosicki S. et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet. Oncol.* 2011; 12: 431-40.

22. Mateos M.V., Hernandenz J.M., Hernandenz M.T. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood.* 2006; 108: 2165-2172.

23. Palumbo A. et al. Bortezomib-Melphalan-Prednisone-Thalidomide Followed by Maintenance With Bortezomib-Thalidomide Compared With Bortezomib-Melphalan-Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma: Updated Follow-Up and Improved Survival. *Journal of Clinical Oncology.* 2014 January 21. [EPub Ahead of Print].

24. Ponisch W. et al., Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone--a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* 2006. 132 (4): 205-12.

25. Rummel M.J., Al-Batran S., Kim S.Z. et al: Ribomustin plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle-cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3383-3389.

26. San Miguel J.F., Schalg R., Khuageva N. et al. MMY-3002: A phase-3 study comparing bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) with melphalan-prednisone (MP) in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2007; 110: 31a (abstract 76).

27. URL: www.medlux.ru.

28. Walley T., Haycox A., Boland A. *Pharmacoeconomics.* Elsevier Health Sciences. 2004; 216 s.

29. 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.

References:

1. Abdulkadyrov K.M. clinical hematology [*Klinicheskaya gematologiya*]. St. Petersburg. 2006; 447 s.

2. Avksent'eva M.A., Gerasimov B.V., Sura M.V. Clinical and economic analysis (evaluation, selection of medical technology and

quality management of medical care). Ed. Vorobyov PA [*Kliniko-ekonomicheskii analiz (otsenka, vybor meditsinskikh tekhnologii i upravleniya kachestvom meditsinskoi pomoshchi)*]. Pod red. Vorob'eva P.A. Moscow. 2004; 404 s.

3. Andreeva N.E., Balakireva T.V. Paroproteinemicheskie gemablastozy: Multiple myeloma, Waldenstrom's macroglobulinemia, heavy chain disease [*Paroproteinemicheskie gemablastozy: Mnozhestvennaya mieloma, makroglobulinemiya Val'denstrema, bolezni tyazhelykh tsepej*]. Tver'. 2003; 88 s.

4. Belousov Yu.B. Planning and conduct of clinical trials of medicinal products [*Planirovanie i provedenie klinicheskikh issledovaniy lekar-stvennykh sredstv*]. Moscow. 2000; 579 s.

5. Belousov D.Yu., Afanas'eva E.V., Efremova E.A. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2013; 3: 15-20.

6. Diagnosis and treatment of multiple myeloma. Recommendations of the British Forum for multiple myeloma and Scandinavian Study Group myeloma [*Diagnostika i lechenie mnozhestvennoi mielomy. Rekomendatsii Britanskogo foruma po mnozhestvennoi mielome i Skandinavskoi issledovatel'skoi gruppy po mnozhestvennoi mielome*]. 2005.

7. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment set myeloma. Hematology and Blood Transfusion. Application number 3 [*Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu mnozhe-stvennoi mielomy. Gematologiya i transfuziologiya. Prilozhenie № 3*]. 2014 (1).

8. On approval of the industry standard «clinical research ekonomieskie. General»: the order number 163 of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 27.05.2011.

9. Government Decree of October 22, 2012 № 1074 «On the program of state guarantees of free citizens providing medical care for 2013 and the planning period of 2014 and 2015».

10. Decree of the Government of St. Petersburg from 26.02.2010 № 176 «On the establishment of trade price premiums for drugs and medical products».

11. Professional pharmaceutical portal «FARMindeks» [*Professional'nyi farmatsevticheskii portal «FARMindeks»*]. <http://www.pharmindeks.ru/>.

12. The Order of the Ministry of Health of 24.12.2012, № 1458n «On approval of the standard of primary health care in refractory and recurrent C. for SRI multiple myeloma and other plasma cell malignant neoplasms».

13. Regulation of the Committee on Economic Policy and Strategic Planning of St. Petersburg of 17.07.2013 N 103-p «On approval of the financial cost of providing public services (works) for specialized medical care in geriatric institutions (offices, classrooms) care provided in hospices (offices, hospices), and medical care provided in nursing departments, autonomous and state budgetary institutions».

14. Rudakova A.V. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya.* 2011; 4 (3): 29-33.

15. Rudakova A.V. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya.* 2011; 4 (3): 23-28.

16. Site of the State register of medicines. <http://grls.rosminzdrav.ru>.

17. Cheson B.D., Rummel M.J. Bendamustine: rebirth of an old drug. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1492-501.

18. http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338.

19. <http://www.pokrov.spb.ru/stoimostq-uslug.html>.

20. Leoni L. et al. *Clin. Cancer. Res.* 2008; 309 (14): 309-317.

21. Moreau P., Pylypenko H., Grosicki S. et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet. Oncol.* 2011; 12: 431-40.

22. Mateos M.V., Hernandenz J.M., Hernandenz M.T. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood.* 2006; 108: 2165-2172.

23. Palumbo A. et al. Bortezomib-Melphalan-Prednisone-Thalidomide Followed by Maintenance With Bortezomib-Thalidomide Compared With Bortezomib-Melphalan-Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma: Updated Follow-Up and Im-proved Survival. *Journal of Clinical Oncology*. 2014 January 21. [EPub Ahead of Print].

24. Ponisch W. et al., Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly di-agnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone--a randomized phase III study of the East German Study Group of He-matology and Oncology (OSHO). *J. Cancer. Res. Clin. Oncol.* 2006. 132 (4): 205-12.

25. Rummel M.J., Al-Batran S., Kim S.Z. et al: Ribomustin plus

rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle-cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 3383-3389.

26. San Miguel J.F., Schalg R., Khuageva N. et al. MMY-3002: A phase-3 study comparing bortezomib-melphalan-prednisone (VMP) with melphalan-prednisone (MP) in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2007; 110: 31a (abstract 76).

27. URL: www.medlux.ru.

28. Walley T., Haycox A., Boland A. Pharmacoeconomics. *Elsevier Health Sciences*. 2004; 216 s.

29. 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.

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF THE USE OF RIBOMUSTIN® IN THERAPY OF THE FIRST LINE OF A MULTIPLE MYELOMA FOR PATIENTS MORE SENIOR 65 YEARS OLD

Kolbin A.S.^{1,2}, Vilum I.A.³, Balykina Yu.E.², Proskurin M.A.²

¹ First Pavlov State Medical University of St. Petersburg

² Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

³ National Medical and Surgical Center of the N.I. Pirogov, St. Petersburg

Abstract: we have performed the first-ever comparative pharmacoeconomic analysis in a Russian context of bendamustine in the first line of therapy of a multiple myeloma for for patients more senior 65 years old with clinical manifestations of a polineuropathy, which autological transplantation of stem cells isn't shown. Research was conducted from a position of the state health system by means of mathematical modeling. Markov modeling and the sensitivity analysis were used. For primary patients who aren't candidates for transplantation the following regimes of treatment were compared of: bendamustine + prednisone; melphalan + prednisone; bortezomibe + dexamethasone. The results show that the use of bendamustine in the first line of therapy of a multiple myeloma for elderly patients with the phenomena of a polyneuropathy is economically expedient from the point of view of a ratio of cost and efficiency.

Key words: multiple myeloma, bendamustine, pharmacoeconomics.