

Фармакоэкономическое исследование эффективности лечения разагилином в сравнении с прамипексолом у пациентов на ранней стадии болезни Паркинсона

Фармакоэкономическое обоснование с использованием марковской модели в Великобритании*

Введение

Препараты леводопы являются наиболее эффективными средствами для лечения симптомов болезни Паркинсона (БП). Однако по мере прогрессирования заболевания терапевтический эффект препаратов леводопы постепенно снижается (“эффект истощения”) и развиваются моторные флуктуации и дискинезии [1–5]. Более того, продолжительное лечение с применением леводопы является основной причиной возникновения дискинезий у пациентов с БП, потери трудоспособности и снижения качества жизни (КЖ) [6, 7].

По европейским данным 2000 г., средние общие расходы по лечению БП составляют 10 000–14 000 евро на пациента в год, из которых примерно 6000 евро приходится на потерю трудоспособности (непрямые расходы) [8, 9]. Медицинские (прямые) расходы (ПМР) на лечение БП увеличиваются по мере прогрессирования заболевания и появления приступов дискинезии [10–12]. Результаты проспективного исследования, проводившегося в Европе, показали увеличение ПМР на протяжении полугодия с 1040 евро у пациентов с БП без осложнений до 2000 евро и более у пациентов с моторными флуктуациями и дискинезиями [11]. По данным других фармакоэкономических европейских исследований, дискинезии у больных БП увеличивают ПМР в 3 раза с предполагаемыми общими ежегодными ПМР на лечение дискинезий в размере 90–120 млн. евро [10, 13].

Современные клинические рекомендации по лечению БП на ранних стадиях рекомендуют не торопиться с назна-

чением леводопы [14–16]. Для монотерапии первого выбора на ранних стадиях БП использовался ряд противопаркинсонических средств: селегилин, ингибитор моноаминоксидазы типа В; перголид и каберголин, агонисты дофаминовых рецепторов (АДР), являющиеся производными спорыньи; ропинирол и прамипексол, неэрголиновые АДР. Хотя наиболее часто на ранних стадиях БП применяется леводоба, неэрголиновые АДР стали вторыми по частоте использования лекарственными средствами благодаря своим улучшенным профилям безопасности и эффективности [17]. Совсем недавно был представлен ингибитор моноаминоксидазы второго поколения – разагилин. Разагилин почти в 10 раз эффективнее селегилина и имеет дополнительные преимущества благодаря отсутствию метаболизирования в производные амфетамина, которые могут быть токсичными [18].

Аналогично ропиниролу и прамипексолу разагилин показал свою эффективность как на ранних, так и на поздних стадиях БП [19–22]. Разагилин рекомендован во многих странах для монотерапии в начальный период развития БП до того момента, когда в результате прогрессирования заболевания требуется переход на прием леводопы. Разагилин также используется в качестве компонента комбинированной терапии у пациентов с флуктуациями, вызванными эффектом “истощения дозы” леводопы [14–16].

По данным различных исследований показана экономическая эффективность применения неэрголиновых АДР (ропинирол, прамипексол) на ранних стадиях БП [23, 24, 26, 27] и применения разагилина в развернутой стадии БП [25].

Цель исследования состояла в оценке экономической эффективности применения на ранних стадиях БП разагилина в качестве препарата первого выбора в сравнении с прамипексолом.

* Реферат подготовлен редакцией по статье A. Nauxco, C. Armand, S. Murteira, J. Cochran, C. François. Cost effectiveness of rasagiline and pramipexole as treatment strategies in early Parkinson's disease in the UK setting: an economic Markov model evaluation // *Drugs Aging*. 2009. V. 26. № 9. P. 791–801.

Методы

По причине отсутствия данных прямого сравнения разагилина и неэрголиновых АДР для сравнения препаратов использовали метод моделирования. Для оценки показателей экономической эффективности двух стратегий лечения на протяжении 5-летнего периода была выбрана марковская модель, дополненная имитационным моделированием методом Монте-Карло. Показано, что такая модель позволяет прогнозировать долговременные экономические эффекты на основании клинических результатов, полученных на коротком отрезке времени [28], и поэтому пригодна для оценки течения хронических прогрессирующих заболеваний, таких как БП.

Источники клинических данных

В качестве препарата сравнения использовался прамипексол. Хотя ропинирол и прамипексол одинаково эффективны на ранних стадиях идиопатической БП [29], прамипексол имеет более короткий период титрования по сравнению с другими АДР и лучшую переносимость по сравнению с ропиниролом [30].

Результаты двойного слепого клинического исследования TEMPO, проведенного группой исследования БП, свидетельствуют о способности разагилина замедлять прогрессирование БП у пациентов на ранней стадии заболевания [31, 32]. В исследовании участвовало 404 пациента (62% мужчин, 38% женщин) с идиопатической БП (средние показатели: возраст 61 год, продолжительность заболевания 12 лет, стадия по шкале Хен-Яра 1,9). Пациенты получали разагиллин в дозе 1 или 2 мг/сут или плацебо на протяжении первых 6 мес исследования, после чего следовал второй 6-месячный период лечения с использованием двойного слепого метода, в котором все пациенты получали разагиллин. Пациенты, получавшие плацебо на протяжении первых 6 мес, получали 1 мг/сут разагилина на протяжении 2-й фазы исследования. Отмечен более низкий уровень прогрессирования БП у пациентов, получавших 1 мг/сут разагилина на протяжении 12 мес, по сравнению с теми, кто перешел с плацебо после 6 мес. Для всего 12-месячного периода определялась доля пациентов, начавших принимать леводопу, а также время до начала приема леводопы. Далее пациенты участвовали в открытой фазе лечения продолжительностью до 6 лет [33].

Группой исследования БП проводилось 4-летнее исследование эффективности прамипексола по сравнению с леводопой [34, 35]. В исследовании участвовал 301 пациент (64% мужчин, 36% женщин) на начальных стадиях БП (151 пациент в группе прамипексола, 150 в группе леводопы; средние показатели: возраст 62 года, продолжительность заболевания 18 лет, стадия по шкале Хен-Яра 1,9). Результат оценивался в первую очередь по проявлениям дофаминергических осложнений (дискинезии, эффект "истощения" действия разовой дозы, флуктуации "включения-выключения").

Пациенты, случайным образом отобранные в группу прамипексола, проходили лечение с применением начальной дозировки 1,5 мг/сут, увеличивавшейся затем в течение 10 нед до 3 или 4,5 мг/сут у пациентов, нуждавшихся в дополнительной терапии. Данные дозировки поддерживались на протяжении последующего периода терапии (до 23,5 мес), в ходе которого пациентам с развивающейся потерей трудоспособности назначалась открытая фаза с применением леводопы. В группе прамипексола лечение с применением леводопы было начато у 72% пациентов после 4 лет.

Из исследования TEMPO исключались пациенты: с "пограничными состояниями" (включая острую сердечную недостаточность класса II или выше); с атипичным или вторичным паркинсонизмом; с депрессией, ухудшением восприятия или с психическими состояниями, не позволявшими им дать информированное согласие [31, 32]. Из исследования по прамипексолу исключались пациенты с дофаминергическими осложнениями, серьезными сопутствующими заболеваниями или проявлениями атипичного паркинсонизма в анамнезе [34, 35].

Структура модели

Марковская модель использовалась для сравнения двух стартовых стратегий лечения у пациентов на ранних стадиях БП на протяжении 5-летнего периода, что, по данным нескольких клинических исследований, соответствует периоду последующего наблюдения и представляет среднее время, прошедшее между постановкой диагноза БП и началом лечения с применением леводопы [36]. Пятилетний период был разделен на десять 6-месячных циклов, что соответствует средней частоте клинических посещений пациентов с ранней стадией БП [37].

Структура модели представлена на рисунке*. Модель содержит две группы, которым соответствуют направления лечения, приводящие к различным вариантам развития БП: исходным состоянием группы "разагиллин" является монотерапия с приемом разагилина 1 мг/сут; исходным состоянием группы "прамипексол" является монотерапия с приемом прамипексола 2,5 мг/сут.

В ветви разагилина пациенты продолжали получать стартовое лечение на протяжении того периода, пока осуществлялся контроль симптомов. Когда монотерапия с применением разагилина становилась недостаточной для контроля симптомов БП, пациентов переводили на монотерапию с применением прамипексола или леводопы. Те, кого переводили на прамипексол, продолжали проходить лечение до тех пор, пока не появлялась необходимость начать прием леводопы.

В группе прамипексола пациенты продолжали получать стартовое лечение на протяжении того периода, пока осуществлялся хороший контроль симптомов. В отличие от

* В математическом моделировании такие структуры называются "граф состояний", различные части графа называются ветвями графа. – Прим. ред.



Марковская модель, использованная для фармакоэкономического анализа.

ветви разагилина пациентам не предлагали переход на альтернативный противопаркинсонический препарат перед тем, как начать лечение с применением леводопы. Пациентов напрямую переводили на леводопу, когда лечение с применением прамипексола становилось неэффективным.

В обеих ветвях, когда пациентов переводили на леводопу, они продолжали получать леводопу до появления дискинезий, вызванных лечением. Появление дискинезии, вызванной приемом леводопы, рассматривалось как “поглощающее” состояние (конечная точка) модели. Хотя БП и связана с общим относительным риском смерти (ОРС) 1,6–3 по сравнению со здоровыми пациентами из той же возрастной группы [38], модель ограничена 5-летним периодом, и не было значительного увеличения ОРС на протяжении данного периода у пациентов с начальной стадией заболевания по сравнению с аналогичным ОРС для всего остального населения [39]. Более того, предполагалось отсутствие различий коэффициента смертности для двух стратегий лечения.

Модель использовалась для оценки результатов по следующим показателям: время до начала лечения с применением леводопы; время до наступления приступа дискинезии; количество лет жизни, прожитых с нормальным качеством (QALY – quality-adjusted life-year); ПМР, связанные с различными этапами БП с точки зрения Национальной службы здравоохранения Великобритании (NHS).

Входные данные для модели

Вероятности переходов

С помощью данных, полученных в исследовании TEMPO, включая продолженный период наблюдений (до 6 лет) [31–33], были рассчитаны доли пациентов, прохо-

дивших лечение с применением разагилина, переведенных на лечение с применением АДР. Аналогичным образом были рассчитаны доли пациентов, переведенных с разагилина на леводопу, а с помощью данных, полученных в исследовании по прамипексолу [34, 35], рассчитаны доли пациентов, переведенных с прамипексола на леводопу. Хотя данные исследования по прамипексолу были получены лишь за период продолжительностью до 4 лет, вероятности переходов с прамипексола на леводопу были экстраполированы на период десяти циклов (5 лет) с помощью метода Зонненберга [28]. В результате была построена таблица вероятностей “переключения” с разагилина (1 мг/сут) на АДР или леводопу и с прамипексола (2,5 мг/сут) на леводопу для каждого цикла марковской модели.

Доли пациентов, получавших леводопу, у которых возникла дискинезия, были рассчитаны по данным рандомизированного клинического исследования, в котором сравнивалась эффективность ропинирола и леводопы на протяжении периода длительностью 5 лет; основной конечной точкой был приступ дискинезии [36]. Вероятность предотвращения дискинезии оценивалась с помощью модели пропорциональных рисков Кокса. Таким образом, были рассчитаны вероятности появления дискинезии у пациентов, проходящих монотерапию леводопой. В результате была построена таблица вероятностей возникновения инвалидизирующей дискинезии у пациентов, принимающих леводопу, для каждого цикла марковской модели.

Расходы

Прямые расходы для любого заболевания являются наиболее важными факторами при принятии решений во время выработки тактики ведения больных. Поэтому ана-

лиз был сосредоточен лишь на прямых расходах на лечение БП в условиях Великобритании.

Данные расходы были определены как расходы, связанные с использованием финансовых ресурсов NHS и системы социального обеспечения, а также как расходы на уход за лицами с БП и расходы неофициальных лиц, осуществляющих уход за лицами с БП. За исключением стоимости медицинских препаратов, компоненты прямых расходов были получены путем адаптации данных исследования L. Findley et al. [8] в соответствии со стадиями заболевания по шкале Хен-Яра; учитывалось влияние уровня инфляции с 1998 г. [42]. В частности, прямые расходы (за исключением расходов на медицинские препараты), относимые к пациентам, находившимся на монотерапии разагилином или прамипексолом, рассматривались как эквивалентные относимым к пациентам со стадией II по шкале Хен-Яра – на протяжении 6-месячного периода их сумма составила 896 фунтов стерлингов на человека. Расходы, относимые к пациентам, принимавшим леводопу без симптоматической дискинезии, рассматривались как эквивалентные средним расходам пациентов со стадией II и III. Большинство пациентов, начавших прием леводопы (после того, как стартовая монотерапия перестает быть эффективной), находятся на стадии II или III.

Прямые расходы для пациентов с развившейся во время приема леводопы дискинезией были получены из исследования, проведенного L. Findley et al. [8], путем применения соотношения расходов на здравоохранение для больных БП с дискинезией и без дискинезии, рассчитанных на основании исследования, проведенного в трех европейских странах (Великобритания, Франция и Германия) у пациентов со стадией II–IV по шкале Хен-Яра [11].

Данные о расходах, включенные в модель, представляли предположения относительно расходов для каждой тактики лечения с точки зрения NHS. Расходы на медицинские препараты рассчитывались на основании оптовой закупочной стоимости NHS стандартной упаковки разагилина и прамипексола, продаваемой на территории Великобритании.

Полезность

Для каждого состояния здоровья в марковской модели (монотерапия разагилином, монотерапия прамипексолом, леводопа без развития дискинезии и леводопа с развитием дискинезии) значения полезности по EuroQoL EQ-5D были оценены по данным C.S. Palmer et al. [43]. Система EQ-5D позволяет оценить качество жизни по пяти аспектам (подвижность, самообслуживание, обычная деятельность, боли, депрессия/тревожность), которые комбинируются с использованием алгоритма расчета баллов для получения показателей полезности в диапазоне от –0,594 до 1, где 1 является показателем идеального здоровья. Полезность монотерапии разагилином и монотерапии прамипексолом была принята одинаковой и равной 0,83. В исследовании C.S. Palmer et al. наличие моторных флуктуаций использо-

валось как маркер для возникновения дискинезии [43], так как проводившиеся ранее исследования показали наличие у пациентов с дискинезией моторных флуктуаций и то, что часто они могут наблюдаться одновременно [44–46].

Корректирующий коэффициент

Если ни один вид лечения не превосходил другой, расчет коэффициентов эффективности дополнительных затрат осуществлялся для разагилина в сравнении с прамипексолом с точки зрения NHS и системы социального обеспечения. В соответствии с рекомендациями Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (NICE) [47] клинические и экономические показатели в базовом варианте были уменьшены с использованием корректирующего коэффициента на 1,5 и 6% в год соответственно.

Анализ чувствительности

Принимая во внимание изменчивость входных данных для модели, проводился анализ чувствительности по двум параметрам: дозировке прамипексола и QALY (количество лет жизни, прожитых с нормальным качеством). Во избежание скрытых эффектов моделировалось изменение лишь одного параметра одновременно. Поскольку данные по изменению дозировки для монотерапии с применением прамипексола в ежедневной клинической практике для пациентов на ранних стадиях БП отсутствуют, анализ чувствительности проводился с использованием двух заданных дозировок прамипексола: 1,5 и 3 мг/сут. Также было проверено влияние QALY на устойчивость полученных результатов, поскольку значения QALY были взяты из одного источника.

Результаты

Моделирование 5-летнего периода лечения показало, что прямые расходы на лечение в группе монотерапии разагилином ниже, чем в группе монотерапии прамипексолом. (В России зарегистрированы лекарственная форма разагилина Азилект (Teva) и лекарственная форма прамипексола Мирапекс (Boehringer Ingelheim), поэтому здесь и далее, когда речь идет о разагилине и прамипексоле, следует понимать Азилект и Мирапекс. – Прим. ред.) Лечение пациентов на ранних стадиях БП с использованием монотерапии разагилином вместо прамипексола согласно модели дает среднее снижение расходов на одного пациента за 5 лет на 3931 фунт стерлингов (95% доверительный интервал: 4835; 3015), что представляет экономию на 18% по сравнению с общим уровнем прямых расходов при применении прамипексола.

Фармакоэкономическое исследование показало, что раннее назначение разагилина (Азилекта. – Прим. ред.) пациентам с БП на 18% уменьшает стоимость терапии в сравнении с затратами при лечении прамипексолом. При этом уменьшение затрат на терапию разагилином по сравнению с терапией прамипексолом сопровождалось более высокой эффективностью разагилина в отношении ряда клини-

ческих параметров. На 10% (или 0,41 года) позже развивались такие осложнения, как поздние дискинезии, на 25% (или 0,83 года) позже требовалось назначение препаратов леводопы. Кроме того, у пациентов из группы разагилина отмечалось улучшение качества жизни на 5% по сравнению с группой прамипексола. Таким образом, терапия разагилином (Азилектом) позволяет замедлить развитие поздних осложнений заболевания и, соответственно, снизить отдаленные экономические потери, связанные с преждевременным выходом на пенсию, с дорогостоящим лечением на поздней стадии заболевания, включая необходимость посторонней помощи в повседневной жизни и уход на дому. Следует отметить, что только прямые медицинские расходы возрастают на поздней стадии заболевания по разным оценкам от 2 до 3 раз. Таким образом, можно сделать вывод о том, что терапия с применением разагилина на ранних стадиях идиопатической БП имеет преимущество по сравнению с терапией прамипексолом.

Анализ чувствительности подтвердил вывод о преимуществе терапии разагилином.

Обсуждение

Монотерапия разагилином в дозировке 1 мг/сут у пациентов на ранних стадиях идиопатической БП является рентабельной. Результаты имитационного моделирования с использованием марковской модели свидетельствуют о том, что монотерапия разагилином позволяет снизить расходы здравоохранения на 18% по сравнению с расходами при монотерапии прамипексолом. Более того, по сравнению со стратегией с применением прамипексола стратегия с применением разагилина была связана с более длительной задержкой по времени до начала применения леводопы и времени до приступа дискинезии: увеличение указанных периодов составило 10 и 5 мес соответственно. Пациенты, проходившие лечение с использованием стратегии “разагилин”, получили дополнительных 0,19 года жизни, прожитых с нормальным качеством, по сравнению со стратегией “прамипексол”. Таким образом, стратегия с ранним применением разагилина имеет преимущество над стратегией с применением прамипексола на протяжении 5-летнего временного отрезка моделирования.

Данные, полученные в проведенном ранее исследовании, свидетельствуют о том, что разагилин способен задерживать прогрессирование заболевания и повышать уровень качества жизни, связанного со здоровьем, у паци-

ентов на ранних стадиях БП [32, 33, 48, 49]. Полученные в результате моделирования сравнительные показатели экономической эффективности двух стратегий лечения могут способствовать внедрению оптимальной стратегии лечения в клиническую практику.

Если в фармакоэкономических исследованиях прамипексола и ропинирола осуществлялась оценка экономической эффективности с социальной точки зрения [23, 24], учитывающей главным образом значительные не прямые расходы пациентов с БП, то в рассматриваемой работе результаты отражают прогнозируемые затраты третьей стороны – плательщика; если также принять во внимание и не прямые расходы, то, по-видимому, преимущество стратегии с применением разагилина будет подтверждено.

Проведенный анализ ограничен заданными и базовыми характеристиками пациентов в исследованиях, из которых были получены входные данные модели. Кроме того, имитационное моделирование 5-летнего отрезка времени не является таким же ценным, как реальные исследования по прямому сравнению прамипексола и разагилина. Однако в отсутствие этих данных марковская модель представляет наиболее широко используемый и наиболее подходящий и допустимый метод для проведения сравнений между двумя стратегиями лечения [28].

Выводы

Два рандомизированных контролируемых исследования, выбранные авторами в результате поиска в литературе, обеспечивали наиболее полное соответствие по показателям заданных и базовых характеристик пациентов. Полученные результаты моделирования, свидетельствующие о преимуществе стратегии с применением разагилина над стратегией с применением прамипексола, отражают возможность избежать больших расходов, связанных с появлением дискинезии, т.е. с формированием группы пациентов, требующих длительного ухода по месту жительства. Таким образом, в дополнение к убедительным медицинским основаниям в пользу использования разагилина в лечении БП на ранних стадиях необходимо исследовать потенциал стратегии применения разагилина для значительного снижения расходов. ●

Со списком литературы оригинальной статьи вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru