

# Клинико-экономический анализ применения ромиплостима (Энплейт) при хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпуре

М.В. Авксентьева<sup>1, 2</sup>, В.В. Омельяновский<sup>1</sup>, К.В. Герасимова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Центр оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

**Обоснование исследования.** Ромиплостим, агонист рецепторов тромбопозтина, является новым лекарственным препаратом для лечения взрослых пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП). Клинические испытания показали, что он увеличивает количество тромбоцитов и тем самым снижает риск кровотечения и необходимость применения неотложной дорогостоящей терапии. Мы провели анализ «затраты-эффективность» применения ромиплостима для лечения ИТП в условиях российского здравоохранения.

**Цель исследования:** оценить соотношение «затраты/эффект» (затраты на пациента с достигнутым общим тромбоцитарным ответом, т.е. количеством тромбоцитов  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$  в течение  $\geq 4$  недель) при лечении ромиплостимом по сравнению со стандартной медицинской помощью пациентам с хронической ИТП, как перенесших спленэктомию, так и без спленэктомии в анамнезе.

**Методы.** В модели проведен клинико-экономический анализ «затраты-эффективность». Основой для моделирования послужили данные двух рандомизированных контролируемых клинических испытаний ромиплостима (Kuter, 2008) фазы III, изучавших применение этого препарата в сравнении со стандартной медицинской помощью у пациентов с ИТП, перенесших спленэктомию и без спленэктомии в анамнезе, а также результаты экспертного опроса. Пациенты, получавшие ромиплостим, как и пациенты в контрольных группах, могли получать дополнительное лечение ИТП (даназол, кортикостероиды, азатиоприн) и при необходимости – неотложную помощь (например, иммуноглобулин при кровотечениях). Нами были рассчитаны затраты на лечение в течение 24 недель, включая затраты на ромиплостим, госпитализацию и неотложную помощь при кровотечениях.

**Результаты.** В клинических исследованиях общий тромбоцитарный ответ на лечение ромиплостимом был достигнут у 79 % пациентов, перенесших спленэктомию, и у 88 % пациентов без спленэктомии в анамнезе, тогда как у пациентов, получавших стандартную медицинскую помощь, частота общего тромбоцитарного ответа составляла 0 % и 14 % случаев, соответственно. Общие затраты на ведение больного, перенесшего спленэктомию и получающего ромиплостим, составили 1 713 668,13 руб., при стандартном лечении – 220 225,91 руб. Расходы на пациентов, которым спленэктомия не выполнялась (они получали ромиплостим в меньшей дозе, чем пациенты, перенесшие спленэктомию) составили 1 173 067,07 руб. и 222 341,16 руб., соответственно. В группе пациентов, перенесших спленэктомию и получавших ромиплостим, затраты на пациента с достигнутым общим тромбоцитарным ответом составили 2 169 200,16 руб. Для группы стандартного лечения соотношение «затраты/эффект» не рассчитывалось, поскольку ответ на это лечение у таких пациентов отсутствовал. В группах пациентов, которым спленэктомия ранее не проводилась, соотношение «затраты/эффект» составляло 1 333 030,76 руб. и 1 588 151,16 руб. для ромиплостима и стандартной практики, соответственно. Наибольшее влияние на этот показатель оказывает частота применения иммуноглобулина, назначаемого для лечения и профилактики кровотечений: у пациентов без спленэктомии в анамнезе, получавших ромиплостим, соотношение «затраты/эффект» будет ниже, чем в стандартной практике, если иммуноглобулин используется не менее чем у 81 % больных с тяжелыми и среднетяжелыми кровотечениями.

**Заключение.** Результаты проведенного исследования позволяют считать обоснованным применение ромиплостима у больных ИТП как альтернативы стандартного лечения. У пациентов, перенесших спленэктомию, затраты на достижение общего тромбоцитарного ответа при лечении ромиплостимом будут меньше, чем при стандартном лечении. Та же закономерность верна и для пациентов без спленэктомии в анамнезе, если не менее чем в 81 % случаев тяжелых и среднетяжелых кровотечений используется иммуноглобулин.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ромиплостим, хроническая идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, анализ «затраты-эффективность».

## ВВЕДЕНИЕ

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся низким количеством тромбоцитов ( $<100 \times 10^9/\text{л}$ ) из-за их избыточного разрушения или уменьшенного производства [1, 2]. Клинические проявления заболевания могут отсутствовать, а могут варьировать – от петехий или пурпуры и легких кровоподтеков до потенциально опасных для жизни кровотечений. У детей, как правило, наблюдается острое течение заболевания с тенденцией к спонтанному разрешению. Для

взрослых характерно хроническое течение ИТП ( $\geq 12$  месяцев) с постепенным началом; спонтанное разрешение встречается, но редко. Заболеваемость и распространенность ИТП точно не известны, но по данным различных европейских авторов заболеваемость ИТП составляет от 2,2 до 5,3 случаев на 100 000 детей и около 3,3 случаев на 100 000 взрослых [3].

Лечение рекомендуется начинать при уровне тромбоцитов менее  $30 \times 10^9/\text{л}$ , а при наличии кровотечения или высокого риска его развития – от 30 до  $50 \times 10^9/\text{л}$  [1, 2]. В качестве терапии первой линии обычно на-

значают короткий курс глюкокортикостероидов, они же в комбинации с иммуноглобулином G и/или моноклональным анти-Rh<sub>0</sub>(D)-иммуноглобулином (анти-D) применяются для неотложного лечения [2]. Примерно 70–80 % пациентов отвечают на первичную терапию. Тем не менее, у многих пациентов возникают рецидивы, им требуется повторный или длительный курс лечения глюкокортикоидами для поддержания достаточного количества тромбоцитов.

Вторая линия терапии включает хирургическое удаление селезенки, а также ряд лекарственных препаратов: азатиоприн, циклофосфамид, даназол, циклоспорин, анти-CD20 моноклональные антитела, ритуксимаб (вне инструкции, off-label) и новый класс препаратов – агонистов рецептора тромбопозтина [1, 2].

Пациентам, у которых развиваются острые кровотечения, может потребоваться госпитализация и внутривенное введение высоких доз кортикостероидов и/или иммуноглобулина G и трансфузия тромбоцитов. Госпитализация и использование дорогостоящих препаратов, таких как иммуноглобулины, являются основными факторами, формирующими общую стоимость ведения пациентов с хронической ИТП во многих странах [4, 5]. Ромиплостим, первый в своем классе агонист рецептора тромбопозтина, был одобрен в Европейском союзе в 2008 г. для использования в лечении взрослых пациентов с хронической ИТП, у которых спленэктомия не дала результата, либо в качестве второй линии терапии у пациентов с противопоказаниями к операции.

Два основных клинических исследования фазы III (результаты, опубликованные в одной статье, показали, что у большинства пациентов с ИТП, получавших ромиплостим, удавалось повысить число тромбоцитов до  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ , при этом одновременно снижалось количество кровотечений и необходимость в поддерживающей и неотложной терапии ИТП [6]). Таким образом, можно предположить, что высокие затраты на лечение ромиплостимом могут, по крайней мере частично, компенсироваться уменьшением расходов, связанных с дорогостоящей профилактикой и лечением кровотечений у пациентов с ИТП. В результате затраты на пациента с достигнутым ответом на лечение (соотношение «затраты/эффективность») при использовании ромиплостима могут быть ниже, чем без его применения. Данная гипотеза была проверена нами в клинико-экономическом исследовании использования ромиплостима для лечения хронической ИТП у взрослых пациентов в условиях российского здравоохранения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Литературный поиск

В базе данных MEDLINE был проведен поиск клинических исследований эффективности и безопасности применения ромиплостима (ключевые слова:

«romiplostim AND purpura» с ограничителем «adults») для лечения хронической ИТП и клинических рекомендаций по лечению хронической ИТП у взрослых.

### Клинические испытания

Эффективность и безопасность использования ромиплостима у взрослых пациентов с ИТП была описана в упомянутых выше двух параллельных, многоцентровых, рандомизированных, плацебо-контролируемых, двойных слепых исследованиях, включавших 63 пациента с проведенной спленэктомией и 62 пациента без спленэктомии в анамнезе [6]. Пациенты в возрасте старше 18 лет, с числом тромбоцитов  $< 30 \times 10^9/\text{л}$ , резистентные к первой линии терапии (глюкокортикоиды, иммуноглобулины), были рандомизированы в 2 группы для получения либо ромиплостима, либо стандартного лечения, включавшего кортикостероиды, азатиоприн или даназол по постоянной схеме и в одинаковой для всех стандартно леченых больных дозировке. В основных группах было 42 человека, перенесших спленэктомию, и 41 без спленэктомии в анамнезе, в контрольных – 21 пациент, перенесший спленэктомию, и 21 без спленэктомии в анамнезе.

В любой момент исследования допускалось усиление сопутствующей терапии или применение препаратов для экстренной профилактики и лечения кровотечений. Лечение продолжалось 24 недели. Первичной конечной точкой являлось достижение устойчивого тромбоцитарного ответа – количества тромбоцитов  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ , по крайней мере, в шести из последних 8 недель лечения. Если пациенту оказывалась необходима неотложная терапия, ответ, согласно протоколу, не считался устойчивым. Неотложной считалась терапия, включавшая увеличение дозы препаратов для сопутствующего лечения или применение любого нового препарата для профилактики и лечения кровотечений. Частота достижения устойчивого тромбоцитарного ответа (в соответствии с протоколом) и общего тромбоцитарного ответа (уровень тромбоцитов  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$  в течение  $\geq 4$  недель) при лечении ромиплостимом была значимо выше, чем при стандартном лечении, причем как у пациентов со спленэктомией, так и без нее. Общий тромбоцитарный ответ был достигнут у 79 % пациентов со спленэктомией и у 88 % без спленэктомии, получавших ромиплостим, по сравнению с 0 % и 14 % пациентов, получавших стандартную медицинскую помощь. Устойчивый тромбоцитарный ответ наблюдался у 38 % пациентов со спленэктомией и 61 % без спленэктомии, получавших ромиплостим, по сравнению с 0 % и 5 % пациентов, получавших стандартную медицинскую помощь. Кроме того, у пациентов, получавших ромиплостим, среднетяжелые и тяжелые кровотечения отмечались реже, чем у тех, кто получал стандартное лечение: 16 и 34 % случаев соответственно (в том числе тяжелых

и опасных для жизни – 7 и 12 % соответственно). Пациентам, которые получали ромиплостим, реже требовалась и неотложная терапия.

### Экспертный опрос

Для уточнения параметров клинико-экономической модели нами были опрошены 3 эксперта-гематолога: 2 сотрудника специализированных гематологических отделений городских больниц и один сотрудник специализированного гематологического учреждения федерального подчинения. Все эксперты имели научные степени (2 – кандидаты и 1 – доктор медицинских наук) и собственный опыт ведения взрослых пациентов с хронической ИТП. Экспертам была предложена для заполнения карта, содержащая вопросы по тактике ведения больных: типичной терапии 1-й, 2-й и 3-й линии, показаниям к госпитализации, профилактике и лечению кровотечений.

Опрос показал, что критическое снижение количества тромбоцитов (менее  $20 \times 10^9 / л$ ) и геморрагический синдром считаются показаниями для госпитализации больных с ИТП. Преднизолон или метилпреднизолон, аминокaproновая кислота, иммуноглобулин и трансфузии тромбоцитов используются для неотложной терапии. Частота использования иммуноглобулина при кровотечениях у госпитализированных пациентов с ИТП, по данным разных экспертов, значительно варьирует – от 16 до 50 % в зависимости от тяжести кровотечения и доступности иммуноглобулина. Кроме того, при тяжелых, угрожающих жизни кровотечениях, иногда применяется другой дорогостоящий препарат – эптаког альфа (фактор VIIa). Мнения экспертов относительно частоты использования этого препарата разошлись: один из них указал, что препарат применяют в 30 % случаев тяжелых кровотечений, по мнению другого – в 3 % случаев всех кровотечений, хотя использование также зависит от наличия препарата. Третий эксперт не упоминал о применении эптакога альфа у больных ИТП.

### МОДЕЛЬ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ АНАЛИЗА «ЗАТРАТЫ–ЭФФЕКТИВНОСТЬ»

Нами была разработана математическая модель для расчета ожидаемых затрат на лечение взрослых больных хронической ИТП с использованием ромиплостима и без него в двух группах пациентов (перенесших спленэктомию и без нее) в течение 24-недельного периода (соответствует продолжительности лечения ромиплостимом в указанных выше клинических исследованиях [6]).

На основании данных клинических исследований и экспертного опроса были сформулированы следующие допущения модели:

1. Средняя доза ромиплостима составляет у пациентов со спленэктомией 3 мкг/кг в неделю, у пациентов без спленэктомии – 2 мкг/кг в неделю.

2. Масса тела пациента – в среднем 70 кг.

3. Затраты на ромиплостим рассчитываются исходя из цены 1 мкг ромиплостима (эксперты подтвердили, что один флакон этого дорогостоящего препарата может быть разделен на нескольких пациентов).

4. Пациенты с тяжелым или среднетяжелым кровотечением или нуждающиеся в неотложной терапии для профилактики кровотечений госпитализируются в стационар.

5. Частота госпитализаций составляет:

- у пациентов, перенесших спленэктомию и получавших ромиплостим, – 26 % (в том числе 16 % в связи с тяжелым и среднетяжелым кровотечением, 10 % в связи с профилактикой кровотечений);
- у пациентов, перенесших спленэктомию и не получавших ромиплостим, – 57 % (в том числе 34 % в связи с тяжелым и среднетяжелым кровотечением; 23 % с целью профилактики кровотечений);
- у пациентов, не подвергавшихся спленэктомии и получавших ромиплостим, – 17 % (в том числе 16 % в связи с тяжелым и среднетяжелым кровотечением, 1 % с целью профилактики кровотечений);
- у пациентов, не подвергавшихся спленэктомии и не получавших ромиплостим, – 62 % (в том числе 34 % в связи с тяжелым и среднетяжелым кровотечением; 28 % с целью профилактики кровотечений);

6. В случае тяжелого и среднетяжелого кровотечения все включенные в базовую модель больные получают иммуноглобулин внутривенно в дневной дозе 1 г/кг (70 г в день) в течение 2 дней.

Источники данных для построения модели приведены в табл. 1.

### Затраты

В модель были включены следующие затраты:

- на лекарственную терапию ромиплостимом;
- на госпитализацию больного ИТП в стационар в связи с необходимостью неотложной терапии;
- на терапию среднетяжелого и тяжелого кровотечения дорогостоящими лекарственными средствами (иммуноглобулины).

Затраты на иммуноглобулин рассчитывались на основании информации о предельных отпускных ценах производителей с 10 % оптовой надбавкой и НДС на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты в субъектах Российской Федерации для Москвы. Рассчитывалась средняя стоимость 1 мг и 1 мкг препарата исходя из всех имеющихся торговых наименований и упаковок. Затраты на ромиплостим рассчитывались на основе его средней оптовой цены в Москве в 2012 г. (данные ЦМИ «Фармэксперт»).

Затраты на госпитализацию рассчитывались на основании тарифов обязательного медицинского страхования (ОМС) г. Москвы. Для оценки общих расходов системы здравоохранения на госпитализацию (ОМС покрывает только часть расходов) тариф ОМС умножался на по-

**Таблица 1. Источники данных для построения модели**

Показатель	Значения	Источник информации
Доза ромиплостима	Пациенты, перенесшие спленэктомию: 3 мкг/кг/нед. Пациенты без спленэктомии: 2 мкг/кг/нед.	Kuter 2008 [6]
Частота тяжелых и средних кровотечений	16 % ромиплостим, 34 % стандартное лечение	Kuter 2008 [6], Gernsheimer 2010 [9] Weitz 2012 [10]
Частота применения неотложной терапии (= частота госпитализаций в модели)	У пациентов со спленэктомией в анамнезе: 26 % при применении ромиплостима; 57 % при стандартном лечении У пациентов без спленэктомии в анамнезе: 17 % при применении ромиплостима; 62 % при стандартном лечении	Kuter 2008 [6], Gernsheimer 2010 [9]
Частота ответа на лечение	См. таблицы 2 и 3	Kuter 2008 [6]
Доза и частота применения иммуноглобулина для лечения и профилактики тяжелых и среднетяжелых кровотечений	70 г (1 г/кг веса; доза для 70 кг) x 2 дня в 100 % случаев тяжелых и среднетяжелых кровотечений	Допущение, сформулированное на основе клинических рекомендаций и опроса экспертов
Стоимость препаратов	Ромиплостим: 79 881,00 руб./флакон (250 мг); 319,52 руб. за мг Имуноглобулин: 4 120 руб./г Эптаког альфа (в анализе чувствительности): 26,42 руб./мкг	Информация о предельных отпускных ценах производителей на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты в субъектах Российской Федерации для Москвы в 2012 г. Для ромиплостима – средняя оптовая цена в Москве за 2012 г., данные ЦМИ «Фармэксперт»
Стоимость госпитализации	42 305,10 руб. за случай госпитализации	Тарифы ОМС Москвы за 2012 г. с поправочным коэффициентом 1,86, отражающим долю средств ОМС в структуре расходов на здравоохранение

правочный коэффициент, отражающий долю средств ОМС в общих расходах государства на здравоохранение. В 2012 г. средства ОМС составили 53,75 % от всех расходов по Программе государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи гражданам РФ; соответственно, поправочный коэффициент равнялся 1,86.

Поскольку локализация кровотечений, развившихся у больных, не была указана в публикации [6], затраты на стационарное лечение больного с тяжелым кровотечением в настоящей модели были приняты равными затратам на госпитализацию в гематологический стационар пациента с идиопатической аутоиммунной тромбоцитопенией. Расходы на иммуноглобулин были рассчитаны отдельно, в дополнение к базовой стоимости госпитализации, исходя из того, что приобретение дорогостоящих препаратов не покрывается базовым тарифом и производится централизованно. Режим дозирования препаратов был основан на результатах опроса экспертов, дозировки соответствовали инструкциям по применению препаратов.

Расходы на другие препараты, назначаемые при кровотечениях, такие как кортикостероиды, не рассматривались отдельно, поскольку они были включены в стоимость госпитализации. Затраты на стандартное сопутствующее лечение и наблюдение за пациентами в амбулаторных условиях не подсчитывались, так как в публикации [6] не было подробных сведений об использованных препаратах и режимах их дозирования. Было сделано допущение, что в сравниваемых группах не было различий в применяемых препаратах, за

исключением ромиплостима, и не было оснований предполагать обратное. Затраты на лечение кровотечений легкой степени тяжести также не учитывались в связи с отсутствием данных о таких кровотечениях в публикации [6], однако в обычной практике, по мнению экспертов, они не требуют дорогостоящей терапии.

Клинико-экономический анализ проводился методом «затраты-эффективность». Достижение общего тромбоцитарного ответа (устойчивый уровень тромбоцитов  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$  в течение  $\geq 4$  недель) было использовано в соответствии с международными рекомендациями [2] в качестве критерия эффективности.

Рассчитывалось соотношение «затраты/эффективность» (cost-effectiveness ratio, CER, затраты на больного с достигнутым общим ответом) для двух вариантов лечения: с применением ромиплостима и без применения ромиплостима – для пациентов, перенесших спленэктомию, и пациентов, у которых спленэктомия не проводилась. Формула расчета:

$$\text{CER} = C/E_f,$$

где  $C$  – затраты на лечение пациента,  $E_f$  – эффективность лечения (вероятность достижения общего тромбоцитарного ответа).

Анализ чувствительности результатов расчетов к вариабельности исходных параметров проводился с использованием альтернативного критерия эффективности – достижения устойчивого тромбоцитарного ответа, как это было определено в фазе III исследования ромиплостима [6]. Также изучалась зависимость результатов расчетов от различий в частоте примене-

ния дорогостоящего неотложного лечения кровотечений иммуноглобулином и от цен на иммуноглобулин.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Общие затраты на ведение больного, перенесшего спленэктомия и получающего ромиплостим, составили 1 713 668,13 руб., а на больного, получающего стандартное лечение, – 220 225,91 руб. Расходы на пациентов, которым спленэктомия не выполнялась (получали ромиплостим в меньшей дозе, чем пациенты, перенесшие спленэктомия), составили 1 173 067,07 руб. и 222 341,16 руб. соответственно (табл. 2).

Как уже указывалось выше, в клиническом исследовании [6] при лечении ромиплостимом общий тромбоцитарный ответ был достигнут у 79 % больных, перенесших спленэктомия, и 88 % пациентов без спленэктомии в анамнезе, тогда как при стандартной терапии – у 0 % и 14 % пациентов соответственно.

В группе пациентов, перенесших спленэктомия, затраты на больного с достигнутым общим тромбоцитарным ответом при применении ромиплостима составили 2 169 200,16 руб. Для группы стандартного лечения рассчитать этот показатель было невозможно, поскольку у 100 % таких больных общий тромбоцитарный ответ отсутствовал (эффективность лечения равнялась 0). В группах больных, которым спленэктомия не проводилась, затраты на одного больного с достигнутым общим тромбоцитарным ответом были ниже для ромиплостима, чем для стандартной медицинской помощи, и составили 1 333 030,76 руб. и 1 588 151,16 руб. соответственно (см. табл. 2).

## АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Затраты на больного с достигнутым устойчивым тромбоцитарным ответом (критерий эффективности

лечения согласно протоколу клинического исследования фазы III, т.е. устойчивый – в течение по крайней мере 6 последних недель лечения – ответ у пациентов, не нуждавшихся в неотложной терапии) составили 4 516 327,49 руб. для пациентов, перенесших спленэктомия и получающих ромиплостим. В группе стандартного лечения устойчивый ответ зафиксирован не был. Среди пациентов, которым спленэктомия не выполнялась, стоимость достижения устойчивого тромбоцитарного ответа была ниже в группе ромиплостима – 1 927 218,67 руб. по сравнению с аналогичным показателем в группе стандартной медицинской помощи (4 554 616,84 руб.). Если критерием эффективности лечения считать достижение устойчивого тромбоцитарного ответа без учета потребности в неотложной терапии, соотношение «затраты/эффект» у пациентов, перенесших спленэктомия, выше в группе стандартного лечения, а у пациентов без спленэктомии в анамнезе, напротив, немного выше в группе ромиплостима (табл. 3).

Анализ чувствительности модели к вариациям частоты применения иммуноглобулина и цены на иммуноглобулин показал, что соотношение «затраты/эффект» у больных без спленэктомии остается меньшим для ромиплостима, чем для стандартного лечения при использовании иммуноглобулина не менее, чем у 81 % больных с тяжелыми и среднетяжелыми кровотечениями или при цене иммуноглобулина не менее 3,31 руб. за 1 мг.

Если для лечения пациентов с тяжелыми, угрожающими жизни кровотечениями (у 7 % в группе с ромиплостимом и у 12 % в группе стандартного лечения), используется эптафаг альфа, то при сохранении остальных параметров модели неизменными соотношение «затраты/эффективность» будет еще в большей степени сдвинуто в пользу ромиплостима.

**Таблица 2. Результаты анализа «затраты-эффективность» применения ромиплостима по сравнению со стандартным лечением взрослых больных с хронической ИТП**

Показатель	Больной, перенесший спленэктомия		Больной без спленэктомии в анамнезе	
	Ромиплостим	Стандартное лечение	Ромиплостим	Стандартное лечение
Затраты на ромиплостим, руб.	1 610 380,80	–	1 073 587,20	–
Затраты на профилактику кровотечений, руб.	4 230,51	9 730,17	423,05	11 845,43
Затраты на лечение кровотечений, руб.	99 056,82	210 495,73	99 056,82	210 495,73
Общие затраты, руб.	1 713 668,13	220 225,91	1 173 067,07	222 341,16
Частота достижения общего тромбоцитарного ответа*, %	79,0	0	88,0	14,0
Затраты на достижение общего тромбоцитарного ответа, руб. на больного с достигнутым эффектом	2 169 200,16	–	1 333 030,76	1 588 151,16
<b>Показатель приращения эффективности затрат (ICER), руб. на дополнительного больного с достигнутым эффектом</b>	1 890 433,19		1 284 764,74	

\* Уровень тромбоцитов  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$  в течение  $\geq 4$  недель.

**Таблица 3. Результаты анализа «затраты-эффективность» применения ромиплостима у взрослых больных с хронической ИТП при устойчивом тромбоцитарном ответе (анализ чувствительности)**

Показатель	Больной, перенесший спленэктомию		Больной без спленэктомии в анамнезе	
	Ромиплостим	Стандартное лечение	Ромиплостим	Стандартное лечение
Частота достижения устойчивого тромбоцитарного ответа (по протоколу), %	38,0	0	61,0	5,0
Затраты на достижение устойчивого тромбоцитарного ответа, руб. на больного с достигнутым эффектом	<b>4 516 327,49</b>	-	<b>1 927 218,67</b>	<b>4 554 616,84</b>
<b>ICER</b> , руб. на дополнительного больного с достигнутым эффектом	<b>3 922 602,26</b>		<b>1 692 629,54</b>	
Частота достижения устойчивого тромбоцитарного ответа, не включая используемую неотложную терапию, по протоколу, %	45	5	66	14
Затраты на достижение устойчивого тромбоцитарного ответа, руб. на больного с достигнутым эффектом, не включая используемую неотложную терапию, по протоколу	<b>3 813 787,66</b>	<b>4 512 311,74</b>	<b>1 781 217,25</b>	<b>1 626 648,87</b>
<b>ICER</b> , руб. на дополнительного больного с достигнутым эффектом	<b>3 726 472,15</b>		<b>1 822 831,82</b>	

*Примечание.* В клинических исследованиях фазы III, положенных в основу модели, устойчивым ответом считалось достижение числа тромбоцитов  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$  в течение не менее чем 6 недель на протяжении последних 8 недель наблюдения. Если пациент нуждался в неотложной терапии, то согласно протоколу ответ не мог считаться устойчивым [6].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Мы сравнили ожидаемые затраты на лечение взрослых больных хронической ИТП, получающих и не получающих ромиплостим, используя модель, построенную на основе результатов клинических исследований, а также с учетом российской клинической практики. Моделирование исходов и затрат проводилось на период лечения 24 недели.

При использовании ромиплостима частота тяжелых кровотечений и кровотечений средней тяжести, а также потребность в неотложной терапии снижаются. Благодаря этому, как показала наша модель, расходы на приобретение ромиплостима немного компенсируются сокращением расходов, связанных с лечением кровотечений. Использование дорогостоящего иммуноглобулина для неотложной терапии является ключевым фактором, определяющим затраты, что показано и в других исследованиях [5]. Если при тяжелом, угрожающем жизни кровотечении, применяется еще и эптакон альфа, то соотношение «затраты/эффект» в еще большей степени сдвигается в пользу ромиплостима.

В нашей модели не было возможности учесть затраты, обусловленные локализацией кровотечений, так как в публикации клинических результатов [6] не было указано распределение больных по видам кровотечений. Однако это ограничение не должно существенно повлиять на результаты моделирования, так как расценки на госпитализацию больных с наиболее распространенными вариантами тяжелых кровотечений мало различаются. Так, тариф на законченный случай госпитализации с субарахноидальным, внутримозговым или другим нетравматическим внутри-

черепным кровоизлиянием составлял в 2009 г. в Москве 20 372,60 руб., с кровотечением из желудочно-кишечного тракта – 30 426,88 руб. Это незначительно отличается от тарифа на госпитализацию больного с ИТП в гематологическое отделение, включенного в нашу модель (22 744,68 руб.).

Затраты на лечение легких кровотечений и последующего мониторинга пациентов с ИТП (посещений врача в амбулаторных условиях и лабораторные тесты) не были включены в модель, но в российской системе здравоохранения эти расходы невелики и не могут существенно влиять на результаты моделирования.

Мы не учитывали нематериальные блага, которые получает пациент в результате нормализации количества тромбоцитов и снижения частоты кровотечений. У пациентов с хронической ИТП снижается качество жизни: наблюдаются усталость, беспокойство по поводу своего внешнего вида и нарушение способности к выполнению повседневной рутинной деятельности [7]. Анализ данных клинических исследований с использованием специфического ИТП-опросника (ITP-RAQ) для изучения качества жизни пациентов показал, что лечение с применением ромиплостима значительно улучшает качество жизни в этой популяции [8].

В заключение стоит отметить, что частота неотложной госпитализации и применения иммуноглобулина может быть уменьшена за счет использования ромиплостима. Затраты на достижение устойчивого тромбоцитарного ответа будут меньше в случае применения ромиплостима по сравнению со стандартным лечением у пациентов, перенесших спленэктомию. Такое же за-

ключение верно для пациентов без спленэктомии, если при тяжелых и среднетяжелых кровотечениях иммуноглобулин используется не менее чем в 81 % случаев. Результаты проведенного исследования позволяют считать обоснованным применение ромиплостима у больных ИТП как альтернативы стандартного лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura (ITP) of adults and children: Report from an International Working Group. *Blood*. 2009; 113: 2386–2393.
2. Provan D., Stasi R., Newland A.C., et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 115: 168–186.
3. Terrell D.R., Beebe L.A., Vesely S.K., et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: A critical review of published reports. *Am J Hematol*. 2010; 85: 174–80.
4. Danese M.D., Lindquist K., Gleeson M., et al. Cost and mortality associated with hospitalizations in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2009; 84: 631–635.
5. Khellaf M., Le Moine J.G., Poitrinal P., et al. Costs of managing severe immune thrombocytopenia in adults: a retrospective analysis. *Ann Hematol*. 2011; 90: 441–446.
6. Kuter D.J., Bussell J.B., Lyons R.M., et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371: 395–403.
7. McMillan R., Bussell J.B., George J.N., et al. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2008; 83: 150–154.
8. George J.N., Mathias S.D., Go R.S., et al. Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune

thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. *Br J Haematol*. 2009; 144: 409–415.

9. Gernsheimer T.B., George J.N., Aledort L.M., et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 1372–1382.
10. Weitz I., Sanz M., Henry D. Evaluation of bleeding-related episodes in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with romiplostim in phase 3 placebo-controlled clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2012; 28 (5): 789–796.

## Сведения об авторах:

### Авксентьева Мария Владимировна

заместитель директора Центра оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований РАНХ и ГС, профессор кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д-р мед. наук

### Омельяновский Виталий Владимирович

директор Центра оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, д-р мед. наук, профессор

### Герасимова Ксения Владимировна

ассистент кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины ФУЭЗ, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, канд. мед. наук

### Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 88

Телефон: +7 (495) 545-0927

E-mail: kvgerasimova@gmail.com

## RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

### Clinical and Economic Analysis

# Economic Analysis of Romiplostim (Nplate) for Treatment of Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia in Russia

M.V. Avxentyeva, V.V. Omelyanovsky, K.V. Gerasimova

**Background and Objectives:** Romiplostim, a novel thrombopoietin receptor agonist, is a new medical treatment option for adult patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). Clinical trials have shown that it increases platelet counts, while reducing the risk of bleeding and, in turn, the need for expensive rescue medications. We conducted a cost-effectiveness analysis from a national payer perspective in Russia. The aim was to compare treatment costs per overall platelet response ( $\geq 4$  weekly platelet responses  $\geq 50 \times 10^9/L$ ) achieved with romiplostim treatment versus standard of care in splenectomized and non-splenectomized patients with chronic ITP.

**Methods:** Cost-effectiveness analysis was performed. Data were derived from two randomized phase III parallel clinical trials comparing romiplostim and standard of care in splenectomized and non-splenectomized patients and from expert survey. Patients in both treatment groups could be receiving concurrent ITP medication (danazol, corticosteroids, azathioprine) and receive rescue medication (e.g., intravenous immunoglobulins) for bleeding episodes. Treatment costs were calculated over a 24-week period and included costs for romiplostim, hospitalization and rescue medication for management of bleeding-related events.

**Results:** An overall platelet response was achieved in 79 % of splenectomized and 88 % of non-splenectomized patients treated with romiplostim, versus 0 % and 14 % of patients treated with standard of care. The total treatment costs in splenectomized patients were 1,713,668.13 rubles for romiplostim versus 220,225.91 rubles for standard of care. Corresponding costs for non-splenectomized patients (who received a lower romiplostim dose than splenectomized patients) were 1,173,067.07 vs 222,341.16 rubles. The mean treatment cost per overall platelet response in splenectomized patients was 2,169,200.16 rubles for romiplostim but could not be determined for standard of care (no responses). Corresponding costs per response in non-splenectomized patients were 1,333,030.76 vs 1,588,151.16 rubles. Rate of IG use in common practice is the most important factor that impacts the results: more favorable cost-effectiveness ratio for romiplostim in non-splenectomized patients can be expected in the clinical settings where IG is used in no less than 81 % of severe and moderately-severe bleeding events.

**Conclusions:** In patients with chronic ITP, the acquisition costs of romiplostim are to some extent offset by a reduction in costs incurred for treating bleeding episodes, including rescue therapy. The cost to achieve platelet response is more favorable for romiplostim if compared with standard approach for splenectomized patients. The same conclusion is true for non-splenectomized patients if IG is used in no less than 81 % of severe and moderately-severe bleeding events.

**KEYWORDS:** romiplostim, chronic immune thrombocytopenia, cost-effectiveness analysis.