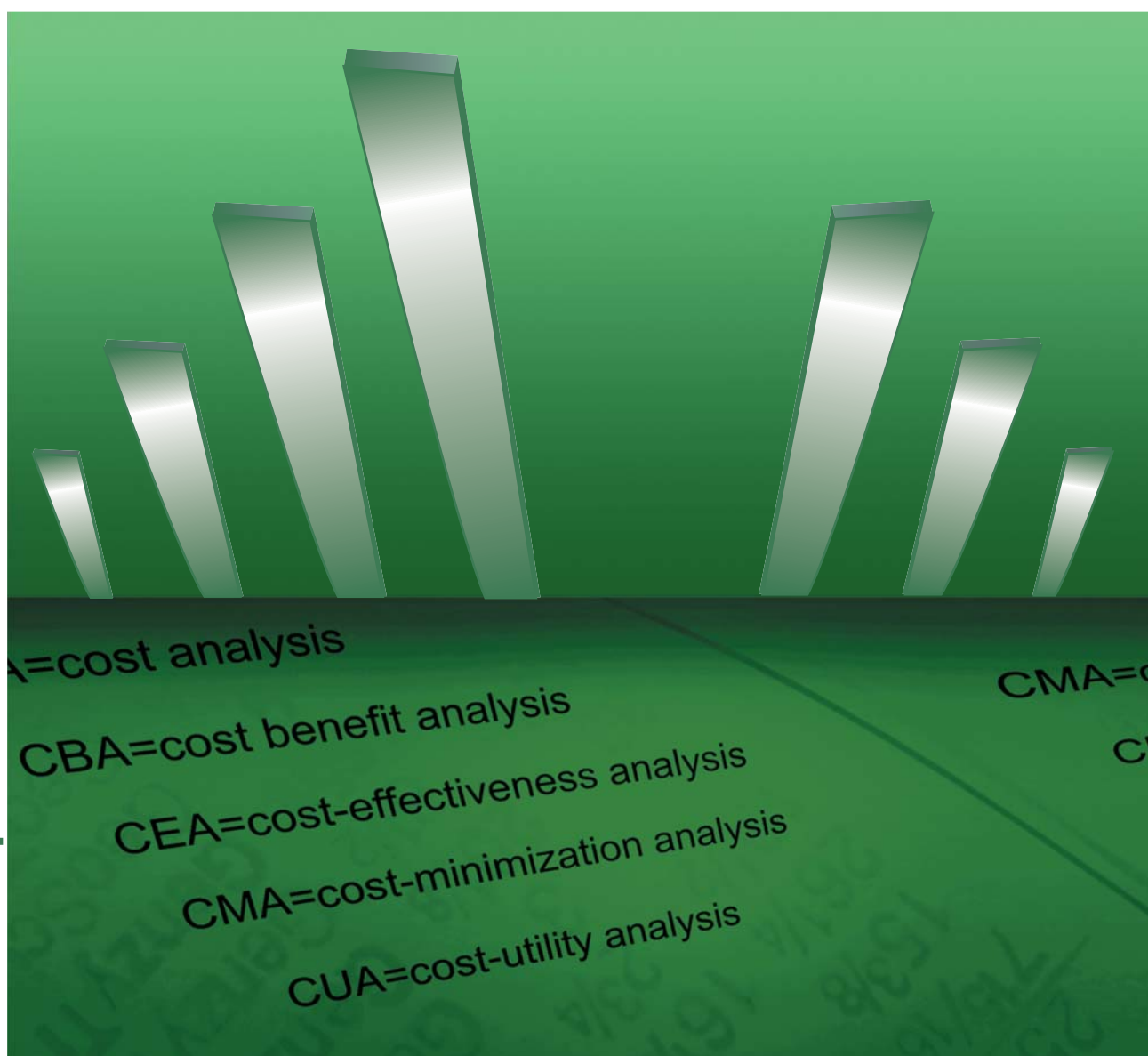


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология

www.pharmacoeconomics.ru



- Методологические основы использования метода «стандартных рисков» при оценке качества жизни в фармакоэкономических исследованиях
- Мониторинговое исследование эпидемии ВИЧ/СПИДа на основе ситуационного анализа
- Анализ рынка лекарственных средств для лечения дисменореи

№3
Том 6
2013

Анализ «затраты-полезность» лечения пациентов, которым за последние 6 месяцев был поставлен диагноз хронический миелолейкоз в хронической фазе, лекарственными средствами группы ингибиторов тирозинкиназы — нилотиниба в сравнении с иматинибом

Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Комаров И.А.

Лаборатория фармакоэкономических исследований
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова», Москва

Резюме: хронический миелолейкоз (ХМЛ) составляет приблизительно 20% случаев лейкоза у взрослых, а частота заболеваемости для этой патологии – примерно 1-2 случая на 100 000 человек в год. В настоящей статье представлены результаты фармакоэкономического анализа использования лекарственных средств (ЛС) группы ингибиторов тирозинкиназы – нилотиниба (Тасigna) и иматиниба (Гливек), для лечения в качестве терапии первой линии пациентов, которым за последние 6 месяцев был поставлен диагноз хронический миелолейкоз (ХМЛ) в хронической фазе (ХФ). При моделировании на временные интервалы в 19 и 29 лет, согласно опубликованному данным о клинической эффективности, в качестве критериев эффективности были использованы значения добавленных лет жизни (LYG) и добавленных лет жизни с качеством 100% (QALY). Из расчета лечения одного пациента, страдающего ХФ ХМЛ, на протяжении 19 лет применение нилотиниба является доминантным, с точки зрения анализа «затраты-полезность», и экономически-эффективным, с точки зрения анализа «затраты-эффективность», по сравнению с использованием иматиниба. Из расчета лечения одного пациента, страдающего ХФ ХМЛ, на протяжении 29 лет применение нилотиниба является затратно-эффективным (приемлемым), с точки зрения анализов «затраты-полезность» и «затраты-эффективность», по сравнению с использованием иматиниба. Таким образом, использование нилотиниба вместо иматиниба в качестве терапии первой линии ХФ ХМЛ является оправданным, с точки зрения фармакоэкономики.

Ключевые слова: фармакоэкономический анализ, хронический миелолейкоз, терапия первой линии, ингибиторы тирозинкиназы, нилотиниб, Тасигна, иматиниб, Гливек, анализ «затраты-эффективность», анализ «затраты-полезность», оценка технологий здравоохранения.

Введение

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) составляет приблизительно 20% случаев лейкоза у взрослых. При этом частота заболеваемости для этой патологии – примерно 1-2 случая на 100 000 человек в год [19]. Оказание лекарственной помощи пациентам, страдающим ХМЛ, требует расхода значительных бюджетных средств, следовательно, не случайно ХМЛ отмечен среди перечня нозологий, вошедших в «Программу льготного обеспечения в амбулаторных условиях централизованнокупаемыми за счет средств федерального бюджета лекарственными средствами, предназначенными для лечения больных семью редкими и наиболее дорогостоящими нозологиями». Таким образом, актуальным является проведение фармакоэкономического исследования терапии пациентов, страдающих ХМЛ в хронической фазе (ХФ). В рамках настоящего анализа для данного лечения применяются ЛС группы ингибиторов тирозинкиназы. До недавнего времени терапия ХМЛ в первой линии с использованием ЛС данного класса была связана с применением иматиниба (Гливек). При этом стоит отметить, что данное ЛС считается «золотым стандартом» лечения ХФ ХМЛ, т.е. позволяет достичь желаемых клинических результатов, что подтверждается его применением на протяжении более чем 10 лет. Тем не менее, несмотря на все положительные моменты применения иматиниба, остается значительная часть пациентов с резистентностью к данному препарату [10,12], что требует внедрения в клиническую практику ингибитора тирозинкиназы второго поколения – ЛС нилотиниб (Тасигна). Использование нилотиниба в первой линии терапии стало возможным с 2011 г., когда нилотиниб получил регистрационное свидетельство в Российской Федерации на терапию ХФ ХМЛ в первой линии по новому показанию: впервые выявленный хронический миелоидный лейкоз в хронической фазе у взрослых.

Цель исследования – проведение фармакоэкономической оценки использования ЛС нилотиниб и иматиниб в качестве терапии первой линии у пациентов, которым за последние 6 месяцев был поставлен диагноз ХФ ХМЛ.

Для достижения поставленной цели последовательно решались следующие **задачи**:

1. Оценка затрат на диагностику и лечение из расчета на одного пациента в соответствии со стандартом медицинской помощи для больных ХМЛ на следующих стадиях: хроническая фаза, фаза акселерации (ФА), бластный криз (БК).
2. Расчет стоимости коррекции побочных эффектов, возникающих при использовании данных ЛС из расчета на одного пациента, страдающего ХФ ХМЛ, для сравниваемых групп лечения.
3. Расчет стоимости лекарственной терапии с использованием ЛС нилотиниб и иматиниб в сравниваемых группах лечения из расчета на одного пациента, страдающего ХФ ХМЛ, с учетом показателя частоты возникновения резистентности к ЛС иматиниб.
4. Проведение анализа полезности для сравниваемых групп лечения из расчета на одного пациента, страдающего ХФ ХМЛ, на основании найденных в результате информационного поиска клинических исследований.
5. Расчет стоимости одного добавленного года жизни (LYG) и стоимость одного добавленного года жизни с качеством 100% (QALY) в каждой сравниваемой группе лечения.

Анализ эффективности

На основании информационного поиска в базах данных MedLine и PubMed с использованием ключевых слов «pharmacoeconomics», «nilotinib», «imatinib», «chronic myeloid leukemia» было найдено более 10 источников о клинической эффективности сравниваемых альтернатив, а также были обнаружены два исследования наших зарубежных коллег: фармакоэкономический анализ Ovanfors и соавт. и фармакоэкономический анализ Abuelkhair и соавт. [9,11]. Работы указанных авторов отвечают целям настоящего фармакоэкономического исследования. Кроме того, исследования Ovanfors и соавт. и Abuelkhair и соавт. в качестве параметров эффективности содержат такие показатели, как LYG и QALY, имеющие высокую степень доказательности в рамках фармакоэкономического анализа. При этом в рамках исследования Ovanfors и соавт. был использован временной интервал в 19 лет (страна, в которой было проведено исследование, – Швеция), в работе Abuelkhair и соавт. использовали временной интервал в 29 лет (страна, в которой было проведено исследование, – ОАЭ). С целью комплексной оценки применения нилотиниба и иматиниба в терапии ХФ ХМЛ на различных временных интервалах было принято решение исполь-

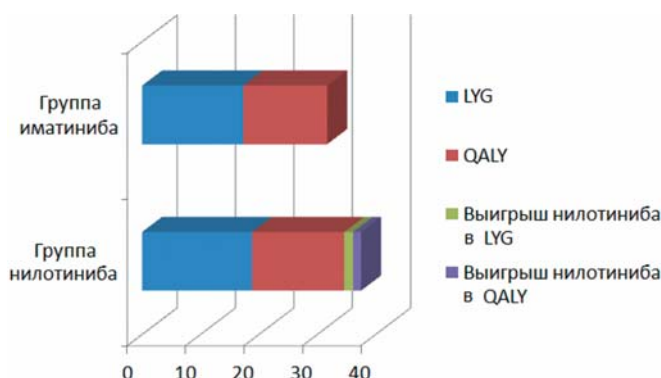


Рисунок 1. Сравнительный анализ эффективности применения ЛС нилотиниб и иматиниб, по данным исследования Ovanfors и соавт. (временной интервал – 19 лет) [11].

Параметр сравнения	Группа нилотиниба	Группа иматиниба
Продолжительность жизни	18,82	17,3
QALY	15,78	14,39

Таблица 1. Результаты анализа эффективности лечения сравниваемыми альтернативами, по данным исследования Ovanfors и соавт. (временной интервал – 19 лет) [11].

Параметр сравнения	Группа нилотиниба	Группа иматиниба
Продолжительность жизни	28,03	24,34
QALY	25,14	21,56

Таблица 2. Результаты анализа эффективности лечения сравниваемыми альтернативами, по данным исследования Abuelkhair и соавт. (временной интервал – 29 лет) [9].

зовать как результаты, полученные на протяжении 19 лет, так и результаты за 29 лет.

Фармакоэкономические исследования Ovanfors и соавт. [11] и Abuelkhair и соавт. [9] основываются на общем клиническом исследовании Kantarjian [10] и соавт., которое представляет собой многоцентровое открытое рандомизированное исследование 3-й фазы, включающее взрослых пациентов, которым за последние 6 месяцев был поставлен диагноз ХМЛ в ХФ.

В результате проведения марковского моделирования в исследованиях Ovanfors и соавт. и Abuelkhair и соавт. [9,11] представлены данные для соответствующих временных интервалов о LYG и QALY, которые были использованы в качестве критериев эффективности при проведении настоящего фармакоэкономического исследования (см. табл. 1, 2).

На основании представленных данных можно сделать вывод о том, что из расчета лечения одного пациента, страдающего ХФ ХМЛ, использование нилотиниба в долгосрочной перспективе является более предпочтительным по сравнению с использованием иматиниба, с точки зрения таких критериев эффективности, как год добавленной жизни и год добавленной жизни с качеством 100% (см. рис. 1,2).

На основании результатов исследования Kantarjian и соавт. [10], было показано, что вероятность оказаться в ФА/БК спустя два года для пациентов, получающих нилотиниб, равна 0,007, а вероятность умереть составляет 0,018. Для группы иматиниба данные значения составили 0,04 и 0,035 соответственно. Согласно данным клинического исследования Druker и соавт. аллогенная трансплантация костного мозга была проведена у 7,96% пациентов в группе иматиниба [13]. По сравнению с применением иматиниба, в группе нилотиниба менее часто возникали такие побоч-

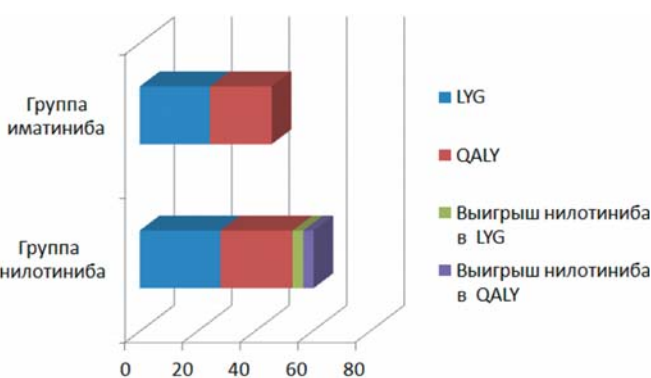


Рисунок 2. Сравнительный анализ эффективности применения ЛС нилотиниб и иматиниб, по данным исследования Abuelkhair и соавт. (временной интервал – 29 лет) [9].

ные эффекты, как задержка жидкости в организме, анемия, тошнота, диарея, рвота, нейтропения. Болевой синдром оказался одинаково выражен в обеих сравниваемых группах лечения. Более часто побочные эффекты со стороны кожных покровов (сыпь) возникали в группе нилотиниба. Кроме того, на основании результатов информационного поиска было принято допущение, что риск развития резистентности в группе иматиниба, который приводит к увеличению дозы препарата до 800 мг в сутки, характерен для 35% пациентов [12].

Методика проведения исследования

Для того чтобы оценить применение ЛС нилотиниб по сравнению с использованием ЛС иматиниб из расчета лечения одного пациента, которому за последние 6 месяцев был поставлен диагноз ХФ ХМЛ, в рамках представленного исследования была проведена фармакоэкономическая оценка сравниваемых альтернатив в качестве терапии первой линии. Как было отмечено выше, в качестве критериев эффективности были использованы результаты исследований Ovanfors и соавт. и Abuelkhaïr и соавт., проведенные при помощи марковского моделирования [9,11]. С учетом разных временных горизонтов данных исследований и, как следствие, различных значений рассматриваемых критериев эффективности, было принято решение провести настоящий фармакоэкономический анализ с использованием двух сценариев.

Сценарий I был проведен на основании результатов исследования Ovanfors и соавт. [11] с использованием временного горизонта в 19 лет. Сценарий II провели по данным исследования Abuelkhaïr и соавт. [9] с использованием временного горизонта в 29 лет.

С целью оценки итоговой стоимости терапии в обеих сравниваемых группах лечения был проведен анализ затрат, который учитывал данные о стоимости диагностики, лечения и фармакотерапии, коррекции побочных эффектов и такие параметры эффективности, как возникновение резистентности к ЛС иматиниб и назначение пациентам операции трансплантации костного мозга.

Как было отмечено выше, на основании проведенного анализа эффективности в качестве критериев эффективности были выбраны LYG и QALY из расчета на одного пациента, которому за последние 6 месяцев был поставлен диагноз ХФ ХМЛ, в обеих сравниваемых группах лечения.

Следующим этапом исследования стало проведение анализа «затраты-полезность» и анализа «затраты-эффективность» с целью фармакоэкономической оценки применения ЛС нилотиниб и иматиниб при лечении одного пациента, страдающего ХФ ХМЛ. По результатам данного вида фармакоэкономического анализа представляется возможным оценить стоимость достижения у одного пациента показателей LYG и QALY на протяжении изучаемых временных интервалов для сравниваемых групп лечения.

Далее был проведен анализ чувствительности, для того, чтобы определить, будет ли использование нилотиниба столь же выгодным при другом профиле затрат.

Анализ затрат

При проведении информационного поиска были обнаружены следующие нормативные документы, регламентирующие оказание медицинской помощи больным ХМЛ: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 449 от 14 ноября

2005 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с хроническим миелолейкозом», и, вступивший в действие с 2007 г. на территории Российской Федерации, Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 704 от 14 ноября «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с миелолейкозом и другими гемобластозами». В рамках фармакоэкономического исследования использовали действующий стандарт оказания медицинской помощи 2007 г. [3], так как он является более новым, по сравнению со стандартом 2005 г. Кроме того, в Приказе Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 704 от 14 ноября 2007 г. лечение пациентов с ХМЛ варьируется в зависимости от стадии заболевания, что придает большую точность проводимому в исследовании анализу затрат.

В анализе затрат были учтены следующие расходы, связанные с оказанием медицинской помощи: стоимость стандартной фармакотерапии при ХМЛ; стоимость стандартной фармакотерапии при ХМЛ с включением в нее нилотиниба; стоимость стандартной фармакотерапии при ХМЛ с включением в нее иматиниба; стоимость диагностики ХМЛ; стоимость лечения ХМЛ с учетом вероятного прогрессирования заболевания; стоимость коррекции побочных эффектов изучаемых ЛС; стоимость увеличения дозы в группе иматиниба при возникновении у пациентов резистентности к данному ЛС; стоимость трансплантации костного мозга у пациентов, прервавших лечение в группе иматиниба.

Под стандартной терапией понимался перечень диагностических, лечебных процедур, и сопутствующая фармакотерапия для лечения больных с ХМЛ с учетом частоты предоставления и среднего количества рекомендуемых процедур, анализов и назначений [3].

По результатам расчетов, на основании Приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 704 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с миелолейкозом и другими гемобластозами» 2007 г. из расчета лечения одного пациента, страдающего ХФ ХМЛ, на протяжении одного года были получены следующие значения (см. табл. 3).

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что лечение из расчета на одного пациента, страдающего ХМЛ в ХФ, требует меньших средств по сравнению с лечением ХМЛ в ФА или БК, т.е. прогрессирование заболевания сопровождается увеличением затрат на сопутствующую фармакотерапию: затраты на фармакотерапию для пациента, находящегося в ФА/БК ХМЛ, превышают затраты на лечение ХФ ХМЛ почти в 4 раза. При этом, согласно расчетам на основании Приказа Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 704 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с миелолейкозом и другими гемобластозами» 2007 г., затраты на диагностику являются одинаковыми как для ХФ, так и для ФА/БК.

Данные о лекарственных формах и ценах на ЛС нилотиниб и иматиниб были взяты из «Государственного реестра о предельных отпускных ценах производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» по состоянию на январь 2012 г. [16] с учетом предельной розничной надбавки для г. Москвы. При проведении анализа государственных закупок на поставку ЛС иматиниб было обнаружено, что преобладает лекарственная форма «капсулы по 100 мг № 120», что послужило поводом для ее включения в данный расчет [21]. На основании найденных в результате

Стадия заболевания	Затраты на диагностику	Затраты на лечение	Затраты на сопутствующую фармакотерапию	Итого
ХФ	29 311	39 030	21 511	89 852
ФА/БК		37 600	86 576	153 487

Таблица 3. Результаты затрат на диагностику, лечение и сопутствующую фармакотерапию из расчета лечения одного пациента, страдающего хроническим миелолейкозом, на протяжении одного года, руб.

информационного поиска клинических исследований было подтверждено применение нилотиниба в дозе 300 мг два раза в сутки [9–11]. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 704 от 14 ноября 2007 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с миелолейкозом и другими гемобластозами» предполагает назначение суточной дозы иматиниба 600 мг (при возникновении резистентности к данному ЛС доза была увеличена до 800 мг в сут.), что явилось основанием для расчета курсовой стоимости ЛС в данной группе терапии. Цены на ЛС сопутствующей фармакотерапии, не вошедшие в перечень ЖНВЛП, были взяты из розничной аптечной сети г. Москвы (www.aptechka.ru, www.medlux.ru). Следовательно, уровень цен на ЛС основной и сопутствующей фармакотерапии был един и соответствовал розничному для г. Москвы.

Наиболее затратными среди побочных эффектов оказались коррекции анемии и нейтропении. Итоговые значения представлены ниже в обобщенной таблице анализа затрат (см. табл. 4). Значения частоты возникновения побочных эффектов приведены в исследовании Saglio и соавт. 2010 г. [14]. Цены на ЛС для их коррекции использовались по аналогии с расчетом затрат на сопутствующую фармакотерапию: в случае, если ЛС входит в перечень ЖНВЛП, то стоимость 1 мг действующего вещества и последующий расчет курсовой дозы анализируются на основании цены, указанной в данном перечне с учетом розничной надбавки для г. Москвы; в случае, если ЛС не входит в этот перечень, используется средняя розничная цена по данным прайс-листов аптек г. Москвы. Стоит отметить, что если в РФ имеется действующий стандарт медицинской помощи для лечения того или иного побочного эффекта, то к стоимости ЛС для его коррекции также прибавляются затраты на диагностические и лечебные процедуры. Следовательно, на основании Приказа Минздравсоцразвития РФ от 28.02.2005 № 169 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным железодефицитной анемией» были подсчитаны годовые затраты на одного пациента, страдающего ХФ ХМЛ, на коррекцию анемии, которые составили 68 781 руб. и 55 610 руб. в группах иматиниба и нилотиниба, соответственно.

С учетом схем лечения, использованных в исследованиях, и данных о стоимости ЛС нами рассчитывалась стоимость курса лечения с учетом эквивалентной курсовой дозы ЛС [3]. Сначала производился расчет стоимости одного мг ЛС по формуле

$$C_{\text{мг}} = C_{\text{уп}} / n,$$

где $C_{\text{мг}}$ – стоимость одного мг ЛС (руб.);

$C_{\text{уп}}$ – стоимость упаковки ЛС (руб.);

n – количество мг в упаковке.

Затем, с учетом данных об эквивалентной курсовой дозе [3], была рассчитана стоимость дней лечения по формуле

$$Cx = C_{\text{мг}} \times \text{ЭКД},$$

где Cx – стоимость x дней лечения ЛС (руб.);

ЭКД – эквивалентная курсовая доза, мг.

Для расчета итоговых затрат (см. табл. 4) из расчета лечения одного пациента, страдающего ХФ ХМЛ, использовались данные о стоимости диагностики, лечения, коррекции побочных эффектов изучаемых ЛС, вероятном прогрессировании заболевания,

возникновении резистентности в группе иматиниба, а также данные о проведении трансплантации костного мозга.

Затраты на диагностику и лечение пациентов рассчитывались исходя из прейскуранта на платные медицинские услуги клиники ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» на 2012 г., опубликованного на официальном сайте университета [17]. Стоимость трансплантации костного мозга была принята равной стоимости, указанной в прайс-листе СПбГМУ имени И.П. Павлова на 2012 г., – 1 200 000 руб. [20], так как Центр гематологии данного учреждения является одним из ведущих учреждений здравоохранения РФ по проведению операции трансплантации костного мозга.

Итоговые затраты на диагностику и лечение, в т.ч. сопутствующую фармакотерапию, были рассчитаны с учетом вероятностей перехода пациентов, страдающих ХФ ХМЛ, в ФА/БК. Таким образом, вышеприведенные затраты на диагностику, лечение и сопутствующую фармакотерапию для каждой фазы умножались на значение вероятностей нахождения пациента в соответствующем состоянии. При этом также учитывалась вероятность наступления смерти в каждой рассматриваемой группе с учетом соответствующих данных о летальности.

На основании предложенных результатов можно сделать следующий вывод: несмотря на то, что некоторые побочные эффекты (например, сыпь) возникали чаще в группе нилотиниба, итоговые значения анализа затрат относительно стоимости коррекции были меньше именно для данного препарата, что говорит о лучшем профиле безопасности нилотиниба для лечения из расчета на одного пациента, страдающего ХФ ХМЛ, по сравнению с использованием иматиниба [14].

Результаты анализа затрат на диагностику и лечение из расчета на одного пациента, страдающего ХФ ХМЛ, в т.ч. сопутствующую фармакотерапию, также оказались меньше в группе нилотиниба в сравнении с использованием иматиниба. Это объясняется меньшей вероятностью прогрессии заболевания из ХФ в ФА или БК в группе нилотиниба. Именно эти две последние стадии заболевания требуют расхода больших средств в сравнении с лечением пациента с ХМЛ в ХФ (см. табл. 3).

В результате стоимость лечения из расчета на одного пациента, страдающего ХФ ХМЛ, сравниваемыми ЛС оказалась выше в группе нилотиниба в сравнении с использованием иматиниба. Это обусловлено, главным образом, более высокой стоимостью ЛС нилотиниб, несмотря на меньшие затраты на коррекцию сопутствующих побочных эффектов, диагностические и лечебные процедуры в данной группе в сравнении с иматинибом.

Сценарий I

На основании зарубежного фармакоэкономического исследования Ovanfors и соавт., в котором проведено сравнение ЛС нилотиниб и иматиниб в лечении пациентов, страдающих ХФ ХМЛ на протяжении 19 лет, при помощи марковского моделирования [9,11], были проведены анализ «затраты-эффективность» и анализ «затраты-полезность».

Использование нилотиниба из расчета лечения одного пациента, страдающего ХФ ХМЛ, на протяжении временного интервала в 19 лет позволяет снизить вероятность прогрессии заболевания в ФА/БК у пациента по сравнению с применением иматиниба. Следовательно, в группе нилотиниба по сравнению с иматинибом бу-

Сравниваемые альтернативы	Затраты за год лечения данным ЛС	Затраты на коррекцию сопутствующих побочных эффектов	Затраты на диагностику и лечение, в т.ч. сопутствующую фармакотерапию	Общие затраты за год
Нилотиниб	1 897 295	71 726	90 075	2 059 096
Иматиниб	1 787 113	91 178	91 125	1 969 416

Таблица 4. Структура прямых медицинских затрат, рассчитанных для сравниваемых альтернатив (из расчета лечения для одного пациента на протяжении одного года), руб.

дуг выше значения такого критерия эффективности, как QALY, за счет того, что пациент дольше находится в хронической фазе и, как следствие, имеет менее выраженную симптоматику заболевания по сравнению с пациентом, находящимся в ФА/БК.

Также использование нилотиниба в лечении пациента, страдающего ХФ ХМЛ, на протяжении временного интервала в 19 лет позволяет снизить вероятность смерти пациента, поэтому в группе нилотиниба по сравнению с иматинибом будут выше значения такого критерия эффективности, как LYG. Однако это повлечет за собой и большие расходы для пациента, принимающего нилотиниб. Поэтому применение нилотиниба для лечения одного пациента, страдающего ХФ ХМЛ, на протяжении 19 лет требует расхода больших затрат по сравнению с использованием иматиниба. Это объясняется, прежде всего, большей стоимостью собственно курса применения нилотиниба по сравнению с использованием иматиниба.

Таким образом, можно делать следующий вывод: большая эффективность в лечении нилотиниба, по сравнению с использованием иматиниба, приводит к более низким значениям прогрессии заболевания и вероятности смерти, но при этом и большим затратам на пациентов, страдающих ХФ ХМЛ, которые принимают данные ЛС на протяжении указанного временного интервала.

Изучить имеющееся соотношение между затратами и эффективностью (полезностью) при использовании сравниваемых ингибиторов тирозинкиназы возможно при помощи анализа «затраты-эффективность» и анализа «затраты-полезность» (см. табл. 5). Критерии эффективности для обоих долгосрочных временных интервалов приведены выше. Коэффициент «затраты-эффективность» определяется по формуле

$$CER = Cost / Ef,$$

где CER – коэффициент «затраты-эффективность»;

$Cost$ – затраты на медицинскую технологию, руб.;

Ef – параметр эффективности медицинской технологии.

Аналогичным образом рассчитывается коэффициент «затраты-полезность», только в этом случае вместо критерия эффективности используется показатель полезности (в нашем случае – QALY).

Инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность» рассчитан по формуле

$$ICER = \frac{Cost_1 - Cost_2}{Ef_1 - Ef_2},$$

где: $ICER$ – инкрементальный коэффициент «затраты-эффективность»;

$Cost_1, Cost_2$ – затраты на медицинскую технологию 1 и 2 соответственно, руб.;

Ef_1, Ef_2 – показатель эффективности медицинской технологии 1 и 2 соответственно.

Показатель	Иматиниб	Нилотиниб	Δ
Стоимость лечения, руб.	17 662 691	19 360 368	1 697 677
Продолжительность жизни (LYG)	17,3	18,82	1,52
QALY	14,39	15,78	1,39
CER, руб./LYG	1 020 965	1 028 712	
ICER, руб./LYG	1 116 893		
CUR, руб./QALY	1 227 428	1 226 893	

Таблица 5. Результаты анализа «затраты-эффективность» и анализа «затраты-полезность», по данным исследования Ovarfogs и соавт. [11] (временной горизонт – 19 лет).

На основании представленных результатов можно сделать вывод о том, что использование нилотиниба на протяжении 19 лет в качестве препарата первой линии у пациентов с ХФ ХМЛ, по сравнению с использованием иматиниба, обеспечивает улучшение здоровья, выраженное величинами показателя CER, равного стоимости одного года сохраненной жизни, показателя ICER, равного стоимости одного дополнительного года сохраненной жизни, и показателя CUR, равного стоимости одного QALY, соответственно. Таким образом, применение нилотиниба является доминирующей альтернативой по сравнению с использованием иматиниба, с точки зрения анализа «затраты-полезность», а согласно результатам инкрементального анализа «затраты-эффективность» является экономически-эффективным в условиях российского здравоохранения, поскольку не превышает допустимый порог готовности платить.

Сценарий II

По данным зарубежного фармакоэкономического исследования Abuelkhaig и соавт. [9], использование нилотиниба в лечении пациентов, страдающих ХФ ХМЛ, на протяжении 29 лет, также как и на протяжении 19 лет, позволяет снизить вероятность прогрессии заболевания в ФА/БК у пациента по сравнению с применением иматиниба. Следовательно, в группе нилотиниба по сравнению с иматинибом также будут выше значения такого критерия эффективности, как QALY, за счет того, что пациент дольше находится в ХФ и, как следствие, имеет менее выраженную симптоматику заболевания по сравнению с пациентом, находящимся в ФА/БК.

Кроме того, использование нилотиниба в лечении пациента, страдающего ХФ ХМЛ, на протяжении временного интервала в 29 лет позволяет снизить вероятность смерти пациента, поэтому в группе нилотиниба по сравнению с иматинибом будут выше значения такого критерия эффективности как LYG. Однако это повлечет за собой и большие расходы для пациента, принимающего нилотиниб. Поэтому применение нилотиниба для лечения одного пациента, страдающего ХФ ХМЛ, на протяжении 29 лет требует расхода больших затрат по сравнению с использованием иматиниба. Это объясняется, прежде всего, большей стоимостью собственно курса применения нилотиниба по сравнению с использованием иматиниба.

Таким образом, следует вывод, что большая эффективность в лечении нилотиниба, по сравнению с использованием иматиниба, приводит к меньшей вероятности прогрессии заболевания, меньшей вероятности смерти, а также большим затратам на пациентов, страдающих ХФ ХМЛ, которых лечат сравниваемыми ЛС на протяжении данного временного интервала.

Результаты расчета коэффициентов анализа «затраты-эффективность» и анализа «затраты-полезность» для сравниваемых альтернативных схем лечения пациента, страдающего ХФ ХМЛ, на протяжении временного интервала в 29 лет представлены в таблице 6.

Показатель	Иматиниб	Нилотиниб	Δ
Стоимость лечения, руб.	23 543 503	29 021 160	5 477 657
Продолжительность жизни, лет	24,34	28,03	3,69
QALY	21,56	25,14	3,58
CER, руб./LYG	967 276	1 035 361	
ICER, руб./LYG	1 484 460		
CUR, руб./QALY	1 091 999	1 154 382	
ICUR, руб./QALY	1 530 072		

Таблица 6. Результаты анализа «затраты-эффективность» и анализа «затраты-полезность», по данным исследования Abuelkhaig и соавт. [9] (временной интервал – 29 лет).

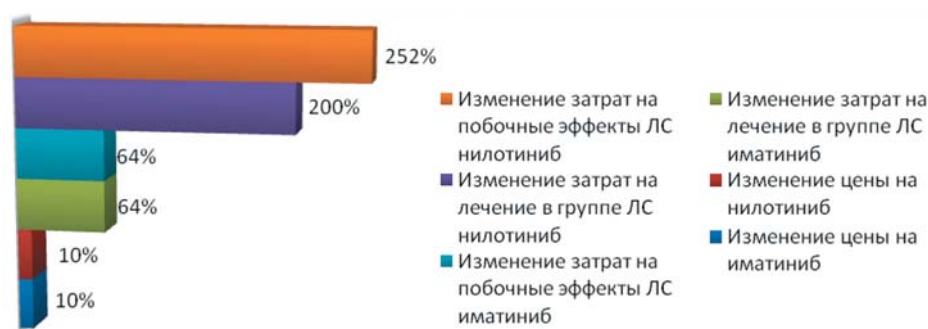


Рисунок 3. Результаты анализа чувствительности.

На основании представленных результатов можно сделать вывод о том, что использование нилотиниба на протяжении 29 лет в качестве препарата первой линии у пациентов с ХФ ХМЛ обеспечивает улучшение здоровья, выраженное величинами показателя ICER, равного стоимости одного дополнительного года сохраненной жизни, и показателя ICUR, равного стоимости одного дополнительного QALY соответственно. Таким образом, применение нилотиниба является затратно-эффективным (приемлемым) по сравнению с использованием иматиниба в условиях российского здравоохранения, поскольку не превышает двукратный порог готовности платить.

Анализ чувствительности

Для того, чтобы определить, будет ли использование иматиниба столь же выгодным при другом профиле затрат, нами был выполнен однофакторный анализ чувствительности (см. рис. 3). Результаты анализа чувствительности позволяют ответить на вопрос: насколько может измениться значение указанного параметра, чтобы результаты проведенного фармакоэкономического исследования остались прежними?

Результаты анализа чувствительности, включающие оценку изменений затрат на стоимость ЛС нилотиниб, стоимость ЛС иматиниб, стоимость коррекции побочных эффектов, возникших вследствие применения сравниваемых ЛС, и стоимость лечения в группах сравниваемых ЛС приведены в виде значений, согласно которым результаты проведенного фармакоэкономического исследования остались без изменений. Так, например, при изменении цены на нилотиниб на 10% итоговый результат фармакоэкономического анализа остается устойчивым.

Результаты

Использование нилотиниба и иматиниба на протяжении 19 лет в качестве препаратов первой линии у пациентов, которым за последние 6 месяцев был поставлен диагноз ХФ ХМЛ, обеспечивает улучшение здоровья, выраженное величинами показателя CER, равного 1 028 712 руб. в группе нилотиниба и 1 020 965 руб. в группе иматиниба за один год сохраненной жизни (инкрементальный коэффициент равен 1 116 893 руб.), и показателя CUR, равного 1 226 893 руб. в группе нилотиниба и 1 227 428 руб. в группе иматиниба за один QALY соответственно.

Использование нилотиниба и иматиниба на протяжении 29 лет в качестве препаратов первой линии у пациентов, которым за последние 6 месяцев был поставлен диагноз ХФ ХМЛ, обеспечивает улучшение здоровья, выраженное величинами показателя CER, равного 1 035 361 руб. в группе нилотиниба и 967 276 руб. в группе иматиниба за один год сохраненной жизни, и показателя CUR, равного 1 154 382 руб. в группе нилотиниба и 1 091 999 руб. в группе иматиниба за один QALY соответственно. Инкрементальные коэффициенты «затраты-эффективность» и «затраты-полезность» составили 1 484 460 руб. и 1 530 072 руб. соответственно.

Выводы

1. С точки зрения анализа «затраты-полезность» с временным интервалом в 19 лет с использованием в качестве критериев эффективности значений QALY, применение нилотиниба является доминирующей альтернативой по сравнению с использованием иматиниба. С точки зрения анализа «затраты-эффективность» с временным интервалом в 19 лет с использованием в качестве критериев эффективности значений LYG, применение нилотиниба экономически эффективно в условиях РФ по сравнению с использованием иматиниба у пациентов, страдающих ХФ ХМЛ.

2. С точки зрения анализа «затраты-эффективность» и анализа «затраты-полезность» с временным интервалом в 29 лет с использованием в качестве критериев эффективности значений LYG и QALY соответственно, применение нилотиниба затратно-эффективно (приемлемо) в условиях РФ по сравнению с применением иматиниба у пациентов, страдающих ХФ ХМЛ.

Литература:

1. Аннеманс Ливен. Экономика здравоохранения для неэкономистов. Введение в концепции, методы и трудности экономической оценки в здравоохранении. Перевод с англ. М. 2010; 120 с.
2. Куликов А.Ю., Комаров И.А. Фармакоэкономическое исследование применения бронхорасширяющих средств группы М-холиноблокаторов (Спирива® и Атровент®) в лечении хронической обструктивной болезни легких. Фармакоэкономика. 2012; 3: 20-26.
3. Приказ №704 от 14.11.07 Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с миелолейкозом и другими гемобластозами».
4. Рудакова А.В. Эффективность затрат на ингибиторы тирозинкиназы при хроническом Ph-позитивном миелолейкозе, резистентном к иматинибу. Современная онкология. 2010; 6-9.
5. Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М. 2011; 128 с.
6. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Фармакоэкономика сахарного диабета второго типа. М. 2011; 352 с.
7. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Комаров И.А. Методология проведения анализа «затрат» при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика. 2011; 3: 3-6.
8. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. Фармакоэкономика. 2011; 1: 7-12.
9. Abuelkhair M., Botteman M., Stephens J. et al. Long-term Estimate of (Quality-Adjusted) Life Expectancy of Tasigna and Imatinib as First Line Treatment for Newly Diagnosed Patients with Chronic Myeloid Leukemia in the Chronic Phase (CML-CP): Application to the United Arab Emirates. Pharmacoeconomics Haad Initiatives. Health Authority. Abu Dhabi. 2011; 23-24.

10. Kantarjian H., Hochhaus A., Saglio G. et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 841-51.
11. Ovanfors A., Stephens J., Snedecor S.J. et al. Cost-effectiveness of nilotinib versus imatinib as first-line treatment for newly diagnosed patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) chronic myeloid leukemia in the chronic phase (CML-CP): Swedish perspective. *ASCO Annual Meeting. J. Clin. Oncol.* 2011; 29.
12. Cortes J., Jones D., O'Brien S. et al. Nilotinib As Front-Line Treatment for Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Early Chronic Phase. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 1-8.
13. Druker B., Guilhot F., O'Brien S. et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355; 2408-17.
14. Saglio G., Kim D.-W., Issaragrisil S. et al. Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362 (24).
15. www.pharmacoeconom.ru
16. www.minzdravsoc.ru
17. www.mma.ru
18. www.rus-hta.ru
19. www.seer.cancer.gov
20. www.spb-gmu.ru
21. goszakupki.avо.ru

COST-UTILITY ANALYSIS OVER USE OF TYROSINE KINASE INHIBITORS (TASIGNA AND GLEEVEC) FOR TREATMENT OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN THE CHRONIC PHASE AS FIRST-LINE THERAPY FOR DE NOVO PATIENTS

Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Komarov I.A.

Laboratory of pharmacoeconomic researches, State Federal-Funded Educational Institution of Higher Vocational Training I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract: chronic myeloid leukemia (CML) accounts for roughly 20% of leucosis in adults, and this pathology incidence is about 1-2 cases on 100 000 men annually. Pharmacoeconomic evaluation of this pathology contributes to the improvement of approaches to treatment policy of this group of patients. We performed cost-effectiveness analysis and cost-utility analysis on the basis of two tyrosine kinase inhibitors in Russian Federation – nilotinib (Tasigna) and imatinib (Gleevec) in CML in the chronic phase (CP) treatment as first-line therapy. Treatment with Tasigna compared with Gleevec characterizes as dominant or acceptable according to used time horizons.

Key words: *pharmacoeconomic analysis, chronic myeloid leukemia, nilotinib, Tasigna, imatinib, Gleevec, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, health technology assessment, first-line treatment, tyrosine-kinase inhibitors.*