

Фармакоэкономическое моделирование применения лекарственных средств при лечении ВИЧ-инфекции

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

Лаборатория фармакоэкономических исследований Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

Введение

В последние годы в России как рост числа новых случаев заражения отмечается также увеличение числа случаев смерти ВИЧ-позитивных лиц. Наряду с непрекращающимся ростом передачи ВИЧ при потреблении наркотиков, также отмечалась интенсификация передачи инфекции при половых контактах [5, 6].

Одну из перспективных групп препаратов, способных подавлять эту инфекцию, представляют ингибиторы протеазы (ИП) ВИЧ, которые блокируют активный центр протеазы вируса и нарушают формирование вирусных белков [4, 7]. Применение этих препаратов в клинической практике позволяет продлить жизнь инфицированных ВИЧ и повысить ее качество, однако значительная финансовая нагрузка на систему здравоохранения, вызванная обеспечением помощью больным ВИЧ, требует не только детальной оценки клинической эффективности и безопасности препаратов, но и экономической оценки эффективности их применения при лечении ВИЧ. Такая оценка возможна на основании сравнения стоимости лечения различными ЛС, имеющимися на рынке, затрат при различных схемах лечения, учета возможных осложнений и стоимости лечения, расчета таких параметров, как «затраты-эффективность» и «затраты-полезность» [5, 12, 13, 14]. Данные по клинической эффективности, безопасности и нежелательным явлениям представлены в отчетах по клиническим исследованиям [16, 23, 26], данные по стоимости медицинских процедур, специфические для каждой страны, представлены на официальных сайтах регуляторных органов, что дает возможность рассчитать и обосновать целесообразность применения лекарственных средств (атазанавир и лопинавир) для подавления ВИЧ-инфекции и уменьшения последствий ее развития с помощью адаптированной к российским условиям симуляционной фармакоэкономической модели [4, 12, 13].

Материалы и методы

Симуляционная фармакоэкономическая модель Маркова (рис. 1) разработана международным агентством “Pharmerit International” для сравнения экономической эффективности применения схем лечения комбинацией препаратов атазанавир и ритонавир с комбинацией лопинавир и ритонавир [15, 29]. В модели использованы схемы лечения (атазанавир/ритонавир по сравнению с лопинавир/ритонавир) и результаты клинических исследований CASTLE [26] и TITAN [16, 23].

Временной горизонт в модели равен продолжительности жизни, а средний возраст пациента принят за 25 лет, на основании эпидемиологических данных по Российской Федерации [1]. Продолжительность марковского цикла равна одному году, после чего пациенты, исходно получавшие препараты первой линии, могут либо продолжить лечение, либо перейти на вторую линию терапии (дарунавир, комбивир, ритонавир) вследствие неэффективности лечения, нарушения режима терапии или нежелательных явлений. Модель предусматривает возможность только одного нежелательного явления, т. е. у пациента со стенокардией не может развиться инфаркт или инсульт. Частоту переходов на вторую линию терапии оценивали по результатам исследования CASTLE [26].

За следующий марковский цикл пациенты, у которых вторая линия терапии также утратила эффективность, переводились на третью линию терапии (дарунавир, ритонавир, энфувиртид и ралтегравир). У данных пациентов так же возможно развитие одного из нежелательных осложнений или заболеваний. Частота переходов на третью линию терапии, смертность пациентов, принимающих вторую и третью линии терапии, оценивалась в ходе клинического исследования TITAN [16, 23]. Конечным состоянием для когорты пациентов является смерть, которая может быть вызвана естественными причинами или инфекцией ВИЧ. Данная модель учитывает повышение риска смерти при нарушении приема препарата.

Используемая модель предполагает сходную эффективность сравниваемых препаратов, но меньшее количество нежелательных явлений, требовавших лечения и влияющих на продолжительность жизни пациентов, принимавших атазанавир, в первую очередь сердечно-сосудистых осложнений: инфарктов, инсультов и стенокардии [18, 26]. Обобщенные данные по причинам прекращения лечения и расчетные значения вероятности их влияния на модель Маркова представлены в таблице 1.

Нежелательные явления, не имевшие статистически достоверных различий или не требовавшие лечения и связанных с этим расходов, в эту модель включены не были [15, 16, 23, 26, 29]. Так, в модель не были включены желтухи, поскольку не требовали лечения и не приводили к затратам. Появление желтух у пациентов в исследованиях CASTLE и TITAN было связано с повышением концентрации непрямого билирубина в крови, в результате угнетения глюкуронилтрансферазы печени. Кратковременное повышение уровня неконъюгированного билирубина обратимо, не требует

лечения, большинство пациентов могут переносить данный тип гиперглобулинемии без последствий [17, 28]. Диарея (табл. 2) была включена в модель, но не в качестве состояния здоровья, а как нежелательное явление, имеющее отрицательную полезность, т. е. приводящее к прямым и косвенным расходам [29].

Представленные показатели «вклад в модель» являются вероятностной оценкой наступления события в течение года с учетом продолжительности временных интервалов модели, рассчитанные на основе данных, полученных в клинических исследованиях (0-48 недель и от 48-96 недель).

а) Неэффективность в исследовании CASTLE определялась как выбывание пациента из исследования в результате повышения РНК ВИЧ (более 1000 копий/мл).

Значения, выделенные курсивом, были рассчитаны, а не получены в результате наблюдения.

Адаптация модели к российским условиям заключалась в анализе прямых медицинских и немедицинских затрат на противоретровирусную терапию и коррекцию нежелательных явлений, куда входили стоимость первой, второй и третьей линий терапии ВИЧ-инфекции, стоимость первой медицинской помощи и лечения в

условиях стационара для инфаркта миокарда и инсульта, диагностика и терапия стабильной стенокардии, оказание паллиативной медицинской помощи.

Анализ затрат проводился на основании Клинических рекомендаций, разработанных Федеральным научно-методическим центром по профилактике и борьбе со СПИД [2], Клинического протокола ВОЗ для Европейского региона (для паллиативной терапии) [3]. Схемы лечения нежелательных явлений выбраны в соответствующими действующими стандартами оказания медицинской помощи Минздравсоцразвития РФ [8, 9, 10].

Цены на диагностические исследования, средняя стоимость койко-дня в стационаре, хирургические операции были получены на основании котировок ФОМС [21], стоимость лекарственных средств – из материалов аукциона и Государственного контракта на поставку антиретровирусных препаратов для профилактики и лечения инфицированных вирусом иммунодефицита человека в рамках приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения на 2010 г.

Причины прекращения лечения	48 недель	Вклад в модель (95% ДИ) Данные исследования	96 недель	Вклад в модель (95% ДИ)
	Данные исследования			
атазанавир / ритонавир				
Неэффективность	1.14%	1.23% (0.42% – 2.45%)	2.75%	2.98% (1.55% – 4.85%)
Несоблюдение терапии	1.36%	1.48% (0.57% – 2.79%)	1.50%	1.62% (0.63% – 3.07%)
Нежелательные явления	2.27%	2.46% (1.23% – 4.10%)	0.75%	0.81% (0.18% – 1.90%)
лопинавир / ритонавир				
Неэффективность	1.81%	1.95% (0.88% – 3.44%)	0.52%	0.56% (0.08% – 1.51%)
Несоблюдение терапии	2.03%	2.20% (1.05% – 3.76%)	1.81%	1.96% (0.83% – 3.56%)
Нежелательные явления	3.16%	3.42% (1.93% – 5.31%)	2.07%	2.24% (1.01% – 3.94%)

Таблица 1. Причины прекращения лечения и вероятности их влияния на модель Маркова в течение года на основе результатов клинических исследований CASTLE и TITAN

Препарат	48 недель	Вклад в модель (95% ДИ)	96 недель	Вклад в модель (95% ДИ)
	Данные исследования		Данные исследования	
атазанавир / ритонавир	2.00%	2.00% (0.91% – 3.46%)	1.25%	1.25% (0.44% – 2.46%)
лопинавир / ритонавир	11.00%	11.00% (8.26% – 13.70%)	9.83%	9.83% (7.24% – 12.45%)

Таблица 2. Частота диареи и вероятность влияния этого нежелательного явления на модель Маркова в течение года на основе результатов клинических исследований CASTLE и TITAN

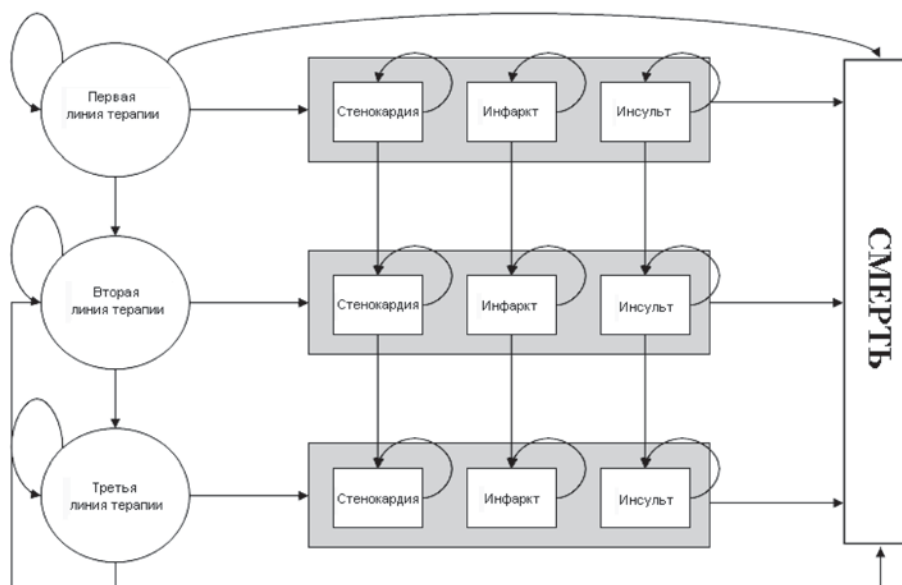


Рисунок 1. Модель Маркова лечения ВИЧ ЛС атазанавир и лопинавир

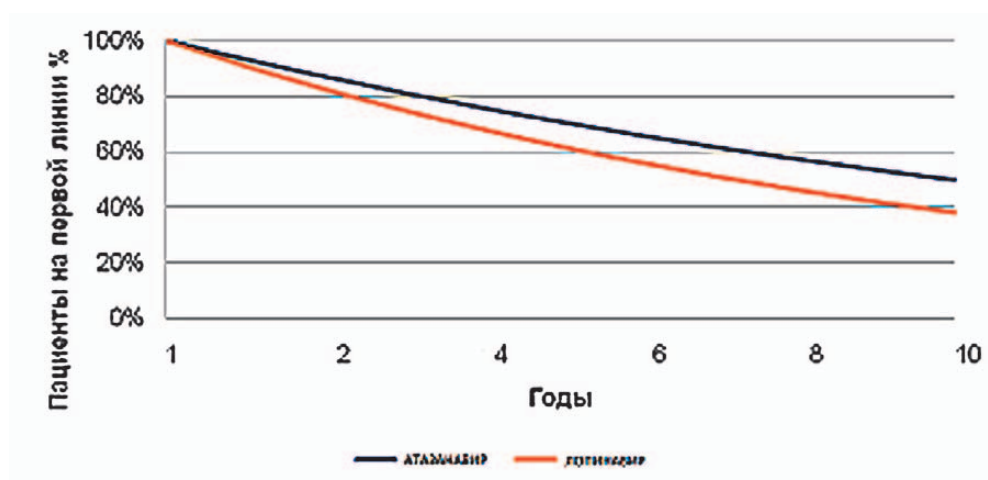


Рисунок 2. Результаты Марковского моделирования по уходу пациентов с первой линии АРВТ

При проведении расчетов учитывалась ежегодная пятипроцентная ставка дисконтирования и средняя ежегодная инфляция в России [22].

Результаты моделирования

Состояние пациентов и переход на последующие линии терапии. Как видно на рисунке 2, в ходе моделирования было установлено, что число пациентов, продолжающих принимать первую линию терапии препаратом атазанавир в течение 10 лет было больше, чем получавших препарат лопинавир, поскольку последние были вынуждены раньше переходить на вторую линию терапии.

Оценка затрат

Затраты на проведение антиретровирусной терапии (АРВТ) и лечение экономически значимых сопутствующих заболеваний, а также паллиативной терапии пациента в течение года, представлены в таблицах 3 и 4. Интегральные затраты, связанные с

лечением пациента в течение жизни, с учетом таких факторов, как переход с предшествующей линии терапии на следующую, частота возникновения и терапия нежелательных явлений и смертности, рассчитанные с помощью симуляционной модели, представлены в таблице 5. Сумма затрат на лечение одного больного ВИЧ-инфекцией, по результатам моделирования, в течение его жизни составит, при комбинированной терапии атазанавиром и ритонавиром 7 442 тыс. руб., при использовании лопинавира и ритонавира, 8 585 тыс. руб. Применение в комбинированной терапии атазанавира по сравнению с лопинавиром в качестве первой линии противоретровирусной терапии снижает стоимость лечения одного пациента на 1 143 162 руб.

Результаты анализа «эффективности» и «полезности»

Ожидаемая продолжительность жизни пациентов, рассчитанная с помощью марковской модели, составила в группе препаратов лопинавир и ритонавир – 14,56 лет, атазанавир и ритонавир –

АРВТ	Затраты (руб.)
Первая линия терапии (атазанавир/ритонавир)	142 292
Первая линия терапии (лопинавир/ритонавир)	123 989
Вторая линия терапии	378 514
Третья линия терапии	1 511 126

Таблица 3. Ежегодные затраты на одного пациента при проведении АРВТ

Заболевание	Событие	Затраты (руб.)
Стабильная стенокардия	диагностика	349,79
	терапия в течение года	9 962,00
Инфаркт миокарда	первая помощь	29 203,30
	лечение в стационаре	249 475,60
Инсульт	первая помощь	10 856,23
	лечение в стационаре	132 341,13
Смерть от ВИЧ	паллиативная помощь	88 548,00

Таблица 4. Ежегодные затраты на лечение сопутствующих заболеваний и паллиативной терапии у одного пациента инфицированного ВИЧ

Препарат	Первая линия терапии		Вторая линия терапии		Третья линия терапии		Все линии терапии	
	Без диск.	Диск.	Без диск.	Диск.	Без диск.	Диск.	Без диск.	Диск.
Сумма затрат								
атазанавир / ритонавир	2.018	1.271	1.836	885	19.026	5.284	22.881	7.442
лопинавир / ритонавир	1.340	924	2.078	1.084	22.622	6.575	26.042	8.585
Разница затрат	677	3471	-242	-199	-3.596	-1.291	-3.160	-1.143

Таблица 5. Затраты на лечение пациента инфицированного ВИЧ в течение жизни (тыс. руб.)

Дополнительные годы жизни	атазанавир/ритонавир	лопинавир/ритонавир	Инкрементальные
Первая линия	8,84	7,37	1,47
Вторая линия	2,33	2,85	-0,52
Третья линия	3,49	4,34	-0,85
Общее	14,66	14,56	0,09
QALY			
Первая линия	7,48	6,14	1,34
Вторая линия	1,95	2,39	-0,44
Третья линия	2,92	3,64	-0,71
Общее	12,36	12,17	0,19

Таблица 6. Результаты моделирования увеличения продолжительности жизни (дополнительные годы жизни) и «качественных лет жизни» (QALY, годы) у пациентов, получавших атазанавир и ритонавир по сравнению с пациентами, получавшими Лопинавир и Ритонавир в первую линию АРВТ

Временной горизонт	Разница			ICER	ICUR
	Годы жизни	QALY	Затраты		
5 лет	0,01	0,07	-19.259 р.	Доминантная	Доминантная
10 лет	0,02	0,10	-231.693 р.	Доминантная	Доминантная
15 лет	0,04	0,13	-494.878 р.	Доминантная	Доминантная
20 лет	0,05	0,15	-727.027 р.	Доминантная	Доминантная
25 лет	0,06	0,16	-899.821 р.	Доминантная	Доминантная
Время жизни	0,09	0,19	-1.143.162 р.	Доминантная	Доминантная

Таблица 7. Результаты исследования на одного пациента

14,66 лет. (таблица 6). Количество лет качественной жизни (QALY), оценка которого проводилась по результатам моделирования с учетом влияния на качество жизни больного ВИЧ инфекции [19, 24], умеренной и тяжелой диареи [25], стенокардии [16], инфаркта миокарда [16, 23, 27] и инсульта [16, 23] при комбинированной терапии, включавшей атазанавир, составила 12,36 лет и, при использовании лопинавира, – 12,17 лет. Таким образом применение атазанавира в качестве первой линии терапии дает дополнительное преимущество по сравнению с лопинавиром в виде 0,09 дополнительных качественных лет жизни и 0,19 QALY (таблица 6).

Так как результаты, полученные с учетом временного горизонта, равного жизни больного могут иметь высокую погрешность, в рамках анализа чувствительности модель демонстрирует аналогичные показатели для каждых пяти лет противоретровирусной терапии (таблица 7). Как видно из этой таблицы, применение комбинации атазанавир и ритонавир в сравнении с ЛС лопинавир и ритонавир позволит в течение десяти лет противоретровирусной терапии достичь 0,02 дополнительных лет жизни, 0,10 QALY, и сэкономить 231 693 руб. для каждого пациента. При этом фармакоэкономические инкрементальные коэффициенты затраты-эффективность (ICER) и затраты-полезность (ICUR) будут иметь доминантные значения

Обсуждение

У пациентов, инфицированных ВИЧ и получавших в первой линии комбинированной терапии атазанавир, продолжительность жизни составила на 0,09 года больше, чем при использовании лопинавира, при этом у них повышалось качество жизни и различие в дополнительных годах качественной жизни (QALY) составило уже 0,19 лет. Затраты на лечение этих больных в течение жизни также оказались ниже при использовании атазанавира, экономия, при расчете на одного пациента, составила 1 143 000 рублей. При пересчете этих значений на 10-летний срок, различие составит 0,02 дополнительных лет жизни, 0,10 QALY и экономии 231 000 руб. для каждого пациента. У пациентов, принимавших атазанавир, повышение качества жизни и увеличение продолжительности качественной жизни (QALY) связано с меньшим, чем у пациентов,

принимавших лопинавир, количеством нежелательных явлений [11, 16, Johnson. 2006], которые также требуют соответствующих расходов на лечение и способствуют более раннему переходу на последующие, более дорогие (табл. 1), линии антиретровирусной терапии.

Заключение

Результаты моделирования показали, что применение препарата атазанавир в комбинированной схеме лечения при первой линии антиретровирусной терапии позволяет существенно снизить расходы, на ведение пациентов, инфицированных ВИЧ, по сравнению с аналогичным использованием лопинавира, при этом увеличивается время качественной жизни (QALY), что делает целесообразным использование атазанавира в практике здравоохранения.

Литература

1. Вирус иммунодефицита человека – Медицина / под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. – 752 с., илл. (9)
2. ВИЧ-инфекция и СПИД / под ред. В.В. Покровского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 192 с. – (Серия «Клинические рекомендации»). ISBN 98-5-9704-1505-4
3. Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе. Клинические протоколы для европейского региона ВОЗ / под ред. Irina Framova, Srdan Matic, Monique Munz. – Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро, 2007. – с.552
4. Ливен Аннеманс. Экономика здравоохранения для неэкономистов Ньюдиамед. – М., 2010. – 66 с. (3)
5. Малый В.П. ВИЧ. СПИД. Новейший медицинский справочник. – М.: Эксмо, 2009. – 672 с. (2)
6. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 192 с. – (Серия «Клинические рекомендации»). (2)
7. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ: Информационный бюллетень № 34. – М., 2009. – 20 с. (4)
8. Приказ Минздравсоцразвития № 643 от 05.09.2006 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с инсультом»;

9. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 288 от 20.04.2007. «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным со стабильной стенокардией»;
10. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 582 от 02.08.06 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда»;
11. Хаитов, Р.М. СПИД. – М.: Издательство Народной академии культуры и общечеловеческих ценностей, 1992. – 354с. (5)
12. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Фармакоэкономика: общие сведения, методы исследования // Новая аптека. – 2007. – № 9. – С. 73–78. (6)
13. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Литвиненко М.М. QALY: История, методология и будущее метода // Фармакоэкономика. – 2010. – №1. – (7)
14. Ягудина Р.И., Юсупова С.Д., Назаренко П.В. Использование фармакоэпидемиологических методов в современной фармации: Учебное пособие. – М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2003. – С. 64. (8)
15. Broder MS, Chang EY, Bentley TG, Juday T, Uy J. Cost effectiveness of atazanavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir in treatment-naïve human immunodeficiency virus-infected patients in the United States. *J Med Econ.* 2011;14(2):167-78
16. Curran A, Ribera Pascuet E. Darunavir as first-line therapy. The TITAN study // *Enferm Infecc Microbiol Clin.* – 2008. – Suppl. 10. – P.14-22. (11)
17. Giannini Edoardo G., Testa Roberto, and Savarino Vincenzo. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians *CMAJ.* 2005 February 1; 172(3): 367–379. doi: 10.1503/cmaj.1040752. PMID: PMC545762; Copyright © 2005 Canadian Medical Association or its licensors
18. Hallan S., Asberg A., Indredavik B., Wideroe T. Quality of life after cerebrovascular stroke: a systematic study of patients' preferences for different functional outcomes // *J. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 246. – P. 309-16. (12)
19. Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms / M.C.Berger, K.Bingefors, E.C.Hedblom [et al.] // Lawrenceville, NJ: International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 2003. – С. (10)
20. Hiatt M.D. Thrombolytic therapy with streptokinase and tissue plasminogen activator in a patient with suspected acute myocardial infarction: A decision analysis // *Cardiology.* – 1999. – Vol. 91. – P. 243-249. (13)
21. <http://ora.ffoms.ru/portal/page/portal/top/index>
22. <http://www.fundshub.ru/?ID=14306>
23. Johnson Margaret, Beatriz Grinsztejn, Claudia Rodriguez, Jeffrey Coco, Edwin Dejesus, Adriano Lazzarin, Kenneth Lichtenstein, Victoria Wirtz, Anna Righmire, Linda Odesheo and Colin McLaren. 96-week comparison of once daily atazanavir/ritonavir and twice-daily lopinavir/ritonavir in patients with virologic failures. *AIDS* 2006, Vol 20 No 5, P.711-716.
24. Mark D., Hlatky M., Califf R., Naylor C., Lee K., Nelson C. Cost effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332. – P. 1418-1424. (14)
25. Miksad R., Schnipper, Goldstein. Does a Statistically Significant Survival Benefit of Erlotinib Plus Gemcitabine for Advanced Pancreatic Cancer Translate Into Clinical Significance and Value // *Journal of Clinical Oncology* 2007. – Vol. 25. – P. 4506-4507. (15)
26. Molina Jean Michel, MD, Jaime Andrade-Villanueva, MD, Juan Echevarra, MD, Ploench Chetchotisakd, MD, et al «Once-Daily Atazanavir/Ritonavir Compared With Twice-Daily Lopinavir/Ritonavir, Each in Combination With Tenofovir and Emtricitabine, for Management of Antiretroviral-Naïve HIV-1-Infected Patients: 48-Week Efficacy and Safety Results of the CASTLE Study» *J Acquir Immune Defic Syndr* Volume 00, Number 0, Month, 2009, P.1 – 10. (16)
27. Mukherjee J, Wu Y, Odesheo L, Kelleher T, Iloeje U, Cross A, et al. Atazanavir Maintained Patient Utility and Improved Quality of Life, Comparing Favorably to LPV/RTV: 24-Week Data from BMS 043. 2003. 9th European AIDS Conference, October 25-29, Warsaw, Poland. Date 11/31/03 at http://www.natap.org/2003/EACS/day12_1.htm (17)
28. Rochling FA. Evaluation of abnormal liver tests. *Clin Cornerstone.* 2001;3(6):1-12.
29. Thuresson PO, Heeg B, Lescrauwaet B, Sennfalt K, Alaeus A, Neubauer A. Cost-effectiveness of atazanavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in treatment-naïve human immunodeficiency virus-1 patients in Sweden. *Scand J Infect Dis.* 2011 Apr;43(4):304-12.

PHARMACOECONOMIC MODELING OF MEDICINAL DRUG USE DURING TREATMENT OF HIV INFECTION

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

Pharmacoeconomics studies' laboratory of I.M. Sechenov First Moscow state medical university, Moscow

The Summary: Introduction. In recent years in Russia, both the number of fresh cases of HIV infection and the number of deaths of HIV-positive subjects are on the rise. Along with the perpetual growth of HIV transmission among the drug abusers, there is a growth of sexually transmitted HIV infection (5, 6).

The HIV protease inhibitors (PI) are the new promising group of drugs. They are able to fight off HIV infection by blocking the active center of viral protease and interfering with synthesis of viral proteins (4, 7). Administration of these drugs in clinical practice enables to extend life of HIV-infected subjects and increase their quality of life. However, a significant financial burden on the public health system owing to management of HIV patients requires not only the detailed assessment of clinical efficacy and safety of these drugs, but also the economic evaluation of the effectiveness of their use for treatment of HIV infection. Such evaluation can be done based on the treatment cost comparison of different drugs available on the market, costs of different treatment regimens, registration of possible complications and their treatment costs, and calculation of such parameters as “cost-effectiveness” and “cost-benefit” (5, 12, 13, 14). The data over clinical efficacy, safety and adverse effects are presented in the clinical study reports (16, 23, 26). The data on the cost of medical procedures, which are specific for every country, are posted on the official websites of regulatory authorities. This enables to calculate and substantiate the expedience of use of these medicinal drugs (atazanavir and lopinavir) for suppressing of HIV infection and reducing its consequences, by using the simulation pharmacoeconomic model adapted to Russian conditions (4, 12, 13).

Key words: “cost-effectiveness analysis”, “cost-benefit” analysis, HIV, pharmacoeconomic modeling