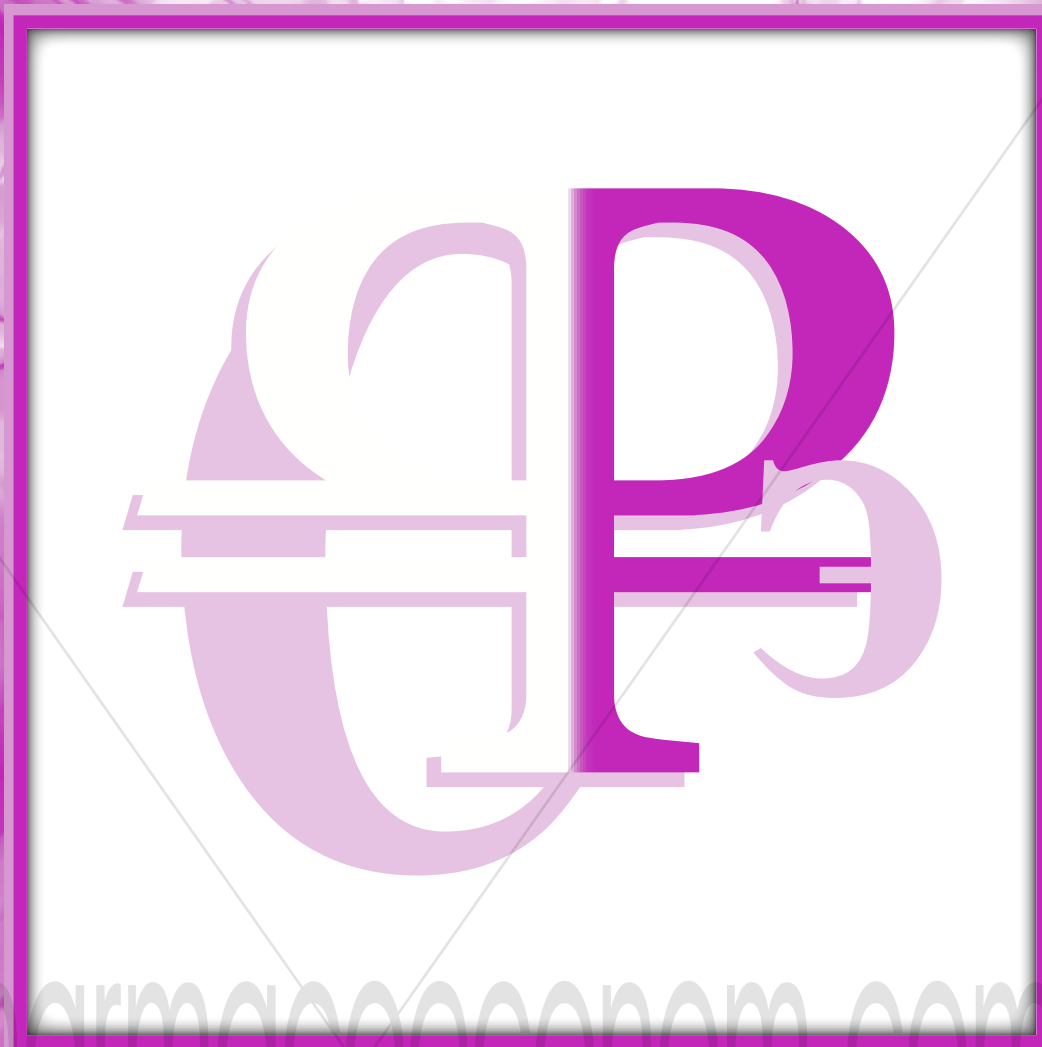


№2<sup>Том3</sup>  
2015

**Фармакоэкономика**  
*теория и практика*



**Pharmacoeconomics**  
*theory and practice*

№2<sup>Volume3</sup>  
2015

- **IX НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «РАЗВИТИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ И ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»**  
г.УФА, 16-17 МАРТА 2015 года
- **ОРИГИНАЛЬНЫЕ РОССИЙСКИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

## ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ТЕРАПИИ РЕДКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ПРИМЕРЕ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНОГО МИЕЛОФИБРОЗА ПРЕПАРАТОМ РУКСОЛИТИНИБ

Серпик В.Г.

ООО «Бюро Оценки Технологий Здравоохранения», Москва

**Резюме:** Орфанные лекарственные препараты, предназначенные для лечения редких заболеваний, представляют собой особую группу лекарственных средств с позиции фармакоэкономического анализа, ставшего обязательной частью предложения о включении в перечни лекарственных препаратов для медицинского применения. В связи с уникальными возможностями, которые они предоставляют в лечении редких заболеваний, действуя на патогенетическом уровне, орфанные препараты обладают высокой социальной значимостью. Однако, характерная для таких инновационных препаратов высокая стоимость, обусловленная узким рынком сбыта, ограниченным небольшим числом пациентов с редкими заболеваниями, не позволяет применить к ним «классический» фармакоэкономический подход, заключающийся в сравнении фармакоэкономических показателей – результатов анализа «затраты-эффективность» и анализа «влияния на бюджет» – инновационного препарата с текущим лечением (или паллиативного лечения в случае отсутствия какой-либо терапии). По этой причине, авторами на примере лечения первичного миелофиброза препаратом руксолитиниб было рассмотрено использование специального фармакоэкономического подхода – «прецедентного», в процессе которого оцениваемый препарат сравнивался с другими орфанными и высокозатратными лекарственными препаратами, уже включенными в государственные перечни лекарственных препаратов. В результате было установлено, что фармакоэкономические показатели руксолитиниба не превышают таковые для препаратов, включенных в перечень ЖНВЛП и перечень дорогостоящих лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** фармакоэкономика, инкрементальный анализ «затраты-полезность», анализ «влияния на бюджет», «прецедентный» подход, первичный миелофиброз, редкое заболевание, орфанный препарат, руксолитиниб.

Согласно Постановлению Правительства РФ №871 от 28.08.2014 «Об утверждении правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» [1], фармакоэкономическая оценка стала обязательной составляющей предложения о включении в перечни лекарственных препаратов для медицинского применения. Фармакоэкономический анализ, как в мировой, так и в отечественной практике организации лекарственного обеспечения, зарекомендовал себя как эффективный инструмент принятия решений, способствуя оптимальному расходованию ограниченных ресурсов системы здравоохранения. Также фармакоэкономический анализ

характеризуется хорошо разработанной методологией, позволяющей учитывать различные особенности предметов и объектов исследований – заболеваний и технологий здравоохранения [7].

Одной из наиболее обособленных групп объектов в фармакоэкономическом анализе, требующих специального фармакоэкономического подхода, являются орфанные препараты – препараты для лечения редких заболеваний. Редкими (орфанными) заболеваниями являются заболевания, которые имеют распространенность не более 10 случаев заболевания на 100 тысяч населения [4]. Текущее состояние лечения редких заболеваний характеризуется появлением действенных эффективных инновационных препаратов для их лечения (и отсутствием какой-либо достаточно эффективной специфической терапии в предшествующий временной период) и высокой стоимостью указанных препаратов. Согласно Федеральному закону «Об обращении лекарственных средств» [3], орфанные лекарственные препараты – это лекарственные препараты, предназначенные исключительно для диагностики или патогенетического лечения (лечения, направленного на механизм развития заболевания) редких (орфанных) заболеваний. Рассматривая орфанные препараты в рамках процедуры их включения в перечни лекарственных препаратов, регламентированной Постановлением Правительства РФ от 30.08.2014 №871, необходимо отметить особенность при проведении клинических испытаний – ограниченное число пациентов, являющиеся следствием естественной низкой распространенности заболевания, которая оказывает негативное влияние на достоверность и убедительность получаемых оценок эффективности и безопасности орфанных препаратов<sup>1</sup>. Высокая стоимость лекарственных средств, разработанных для лечения редких заболеваний, обусловлена их узким рынком сбыта – в виду небольших целевых групп пациентов, производитель вынужден реализовывать препараты по значительной цене в целях возврата инвестированных в разработку и производство средств и получения прибыли. В то же время, высокая цена данной группы препаратов существенно снижает их финансовую доступность, практически исключая возможность оплаты лечения редких заболеваний инновационными препаратами за счет средств пациента. В этой связи, для полноценного использования открывающихся возможностей терапии редких заболеваний необходимо принятие положительных решений о включении орфанных лекарственных средств в перечни лекарственных препаратов для медицинского применения. Однако изложенные выше особенности орфанных лекарственных средств приводят к тому, что с позиции «классического» фармакоэкономического анализа, который подразумевает расчет и последующее

<sup>1</sup>Это нашло свое отражение в Постановлении Правительства РФ №871 от 28.08.2014, в котором для орфанных препаратов введено особое правило оценки клинической эффективности. конечный результат.



сравнение фармакоэкономических показателей для двух или более альтернативных технологий здравоохранения, одобрение на их возмещение становится маловероятным. В подавляющем большинстве случаев стоимость добавленного года жизни или добавленного года качественной жизни для орфанных препаратов значительно превышает принятый для систем здравоохранения во всем мире порог «готовности платить», а результаты анализа «влияния на бюджет» выявляют значительную величину дополнительных затрат, которые необходимо понести для внедрения орфанных препаратов в клиническую практику, особенно когда в качестве текущей альтернативы выступают устаревшие и препараты низкого ценового сегмента для симптоматической терапии [5]. (рис. 1).

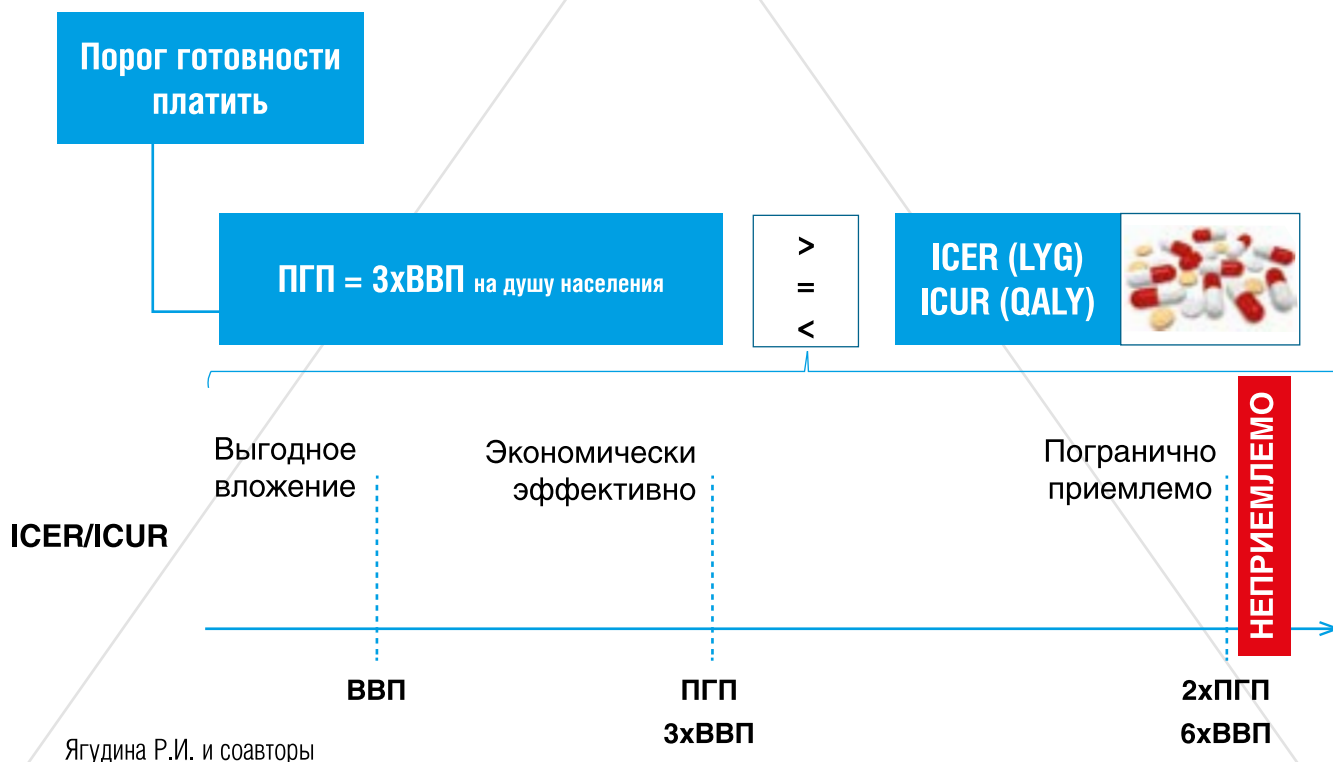
Однако следует отметить, что в методологии фармакоэкономического анализа существует подход, который позволяет более рационально учесть особенности редких заболеваний, при принятии решений об их включении в государственные перечни. Указанный подход называется «прецедентным» [16-18], и в соответствии с ним фармакоэкономические показатели, рассчитанные для орфанных препаратов, сравниваются не с доступными альтернативными технологиями здравоохранения, а соотносятся с результатами фармакоэкономической оценки технологий, уже включенных в государственные перечни. В основе «прецедентного» подхода лежат понятия справедливости и равенства прав, согласно которым, если пациентам с одним заболеванием когда-либо в рамках данной системы здравоохранения уже возмещался препарат (прецедентный случай) с определенным фармакоэкономическим профилем, то нет оснований не возмещать пациентам с другими заболеваниями других препаратов с фармакоэкономическим профилем, не уступающим препарату прецедентного случая. Примером применения «прецедентного» подхода в мировой практике может служить принятие решений по возмещению системой здравоохранения Великобритании дорогостоящих и орфанных лекарственных средств [14], в рамках которой уже возмещаются препараты с инкрементальным коэффициентом «затраты-эффективность», превышающим принятый в Великобритании порог «готовности платить». В настоящее время «прецедентный» подход при проведении фармакоэкономической оценки орфанных препаратов документально не нашел отражение в Постановлении Правительства РФ N871 от 28.14.2014, однако и не противоречит ему. В этой связи, в статье авторы представляют пример «прецедентного» подхода при проведении фармакоэкономического анализа орфанного препарата руксолитиниб при лечении первичного миелофиброза (ПМФ).

Первичный миелофиброз (ПМФ, хронический идиопатический миелофиброз, агногенная миелоидная метаплазия, миелосклероз с миелоидной метаплазией, сублейкемический миелоз, хронический гранулоцитарно-мегакариоцитарный миелоз) возникает de novo, характеризуется клональной пролиферацией стволовых клеток, аномальной экспрессией цитокинов, фиброзом костного мозга, гепато-спленомегалией как следствие экстрамедуллярного гемопоэза, симптомами опухолевой интоксикации, кахексией, лейкоэритробластозом в периферической крови, лейкокемической прогрессией, невысокой выживаемостью [6]. Заболеваемость ПМФ варьирует по разным данным от 0,1 до 1 случая на 100 тыс. чел., таким образом, расчетное количество пациентов в России составляет примерно 1400 человек, что удовлетворяет критерию редких заболеваний [15]. Терапия ПМФ может быть подразделена на следующие группы:

- аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (Алло-ТГСК);
- хирургическое лечение (спленэктомия);
- лучевая терапия;
- гемокомпонентная терапия;
- медикаментозная терапия.

Алло-ТГСК является единственным видом терапии, которая обеспечивает полное излечение пациента, но вместе с тем характеризуется рядом ограничений к применению, главным образом, наличием подходящего донора и состоянием самого пациента, что не позволяет обеспечить ею всех нуждающихся пациентов. Прочие виды терапии, включая хирургическое лечение, лучевую и гемокомпонентную терапию, фармакотерапию препаратами группы цитостатиков (гидроксикарбамид, цитарабин, меркаптопурин, бусульфан), интерферона-альфа, эпозтинов, глюкокортикоидов и андрогенов (нандролон, метандиенон, даназол) представляют собой симптоматическое лечение. Разработка препарата руксолитиниб (Джакави®, компания ООО «Новартис Фарма») [8], относящегося к группе ингибиторов тирозинкиназ, открыла возможность для патогенетического лечения ПМФ, позволяя повысить контроль течения заболевания и улучшить прогноз ПМФ у пациентов. Таким образом, применение препарата руксолитиниб в лечение пациентов с ПМФ представляет собой интересный случай для фармакоэкономической оценки с использованием «прецедентного» подхода.

Рисунок 1. Оценка технологий в рамках фармакоэкономического анализа



На первом этапе проведенного фармакоэкономического анализа был рассчитан соответствующий фармакоэкономический показатель – инкрементальный коэффициент «затраты-полезность», а также было определено влияние на бюджет внедрения руксолитиниба в клиническую практику, с учетом фактора пенетрации изучаемого препарата. Фармакоэкономический анализ проводился с учетом временного горизонта, равному одному году; в качестве критерия эффективности был использован показатель QALY, а с позиции расходов учитывались прямые затраты на терапию. С учетом клинических рекомендаций по лечению ПМФ, альтернативной руксолитинибу технологией выступало лечение комбинацией препаратов гидроксикарбамида и интерферона [6].

Данные о продолжительности и качестве жизни на каждой из рассматриваемых альтернатив были получены посредством информационного поиска. В связи со спецификой рассматриваемого заболевания и препарата, нами было обнаружено одно многоцентровое рандомизированное исследование, оценивающее терапию ПМФ руксолитинибом в сравнении с наилучшей доступной терапией<sup>2</sup>. В исследовании Harrison C. et al. [13] показатель качественных лет жизни составил для руксолитиниба на 48 неделе терапии 4,1 QALY, а для группы лучшей доступной терапии – 2,82 QALY.

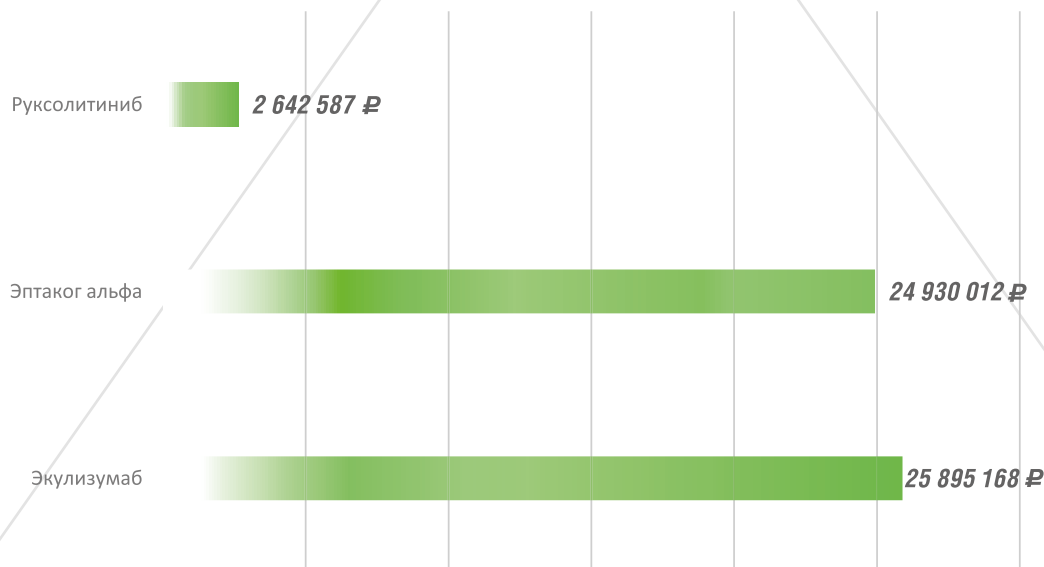
Годовая стоимость терапии на каждой из схем лечения рассчитывалась на основе усредненных зарегистрированных предельных цен [8] на препараты гидроксикарбамида и интерферона и цены на руксолитиниб согласно прайс-листу<sup>3</sup>. При этом, в расчетах был учтен следующий режим дозирования: для руксолитиниба – 30 мг в сутки, для гидроксикарбамида 20 мг в сутки на кг массы тела (средний вес пациента считался равным 70 кг), интерферона альфа – 2,5 млн. ед. один раз через сутки. Годовые затраты на каждой из схем терапии в расчете на одного пациента составили 2 642 547 руб. для руксолитиниба и 1 222 004 руб. для комбинации ЛС гидроксикарбамида и интерферона.

На следующем этапе фармакоэкономического анализа в соответствии с формулой (1) на основе данных об эффективности и стоимости сравниваемых альтернативных схем лечения ПМФ был рассчитан инкрементальный коэффициент «затраты-полезность», отражающий стоимость одного дополнительного QALY на более эффективной технологии [7].

$$ICUR = \frac{Cost(1) - Cost(2)}{Ut(1) - Ut(2)} \text{ или } \frac{Cost(1) - Cost(2)}{\Delta Ut}, \text{ где:} \quad (1)$$

*ICUR* – инкрементальный коэффициент «затраты-полезность»;  
*Cost(1), Cost(2)* – соответственно затраты на анализируемую и стандартную медицинские технологии, руб.;  
*Ut(1), Ut(2)* – соответственно показатели полезности анализируемой и стандартной медицинских технологий, QALY.

**Рисунок 2.** Стоимость годового курса на препаратах, включенных в анализ



Инкрементальный коэффициент «затраты-полезность» составил 1 812 848 руб. за один добавленный QALY. Рассчитанное значение инкрементального коэффициента «затраты-полезность» было соотнесено с порогом «готовности платить», который в свою очередь определялся как утроенное значение ВВП на душу населения в год и был равен 1395513 руб. Как следует из полученных данных, инкрементальный коэффициент «затраты-полезность» для руксолитиниба оказался выше значения порога «готовности платить», но в тоже время - ниже удвоенного значения порога «готовности платить». В связи с этим, терапия ПМФ руксолитинибом, с точки зрения «классического» подхода в фармакоэкономике, может рассматриваться как погранично-приемлемая.

Также в процессе проведения фармакоэкономического анализа был определен бюджет, который потребуется для терапии руксолитинибом при уровне его пенетрации 10%. Значение пенетрации 10% было выбрано с учетом фактора инновационности анализируемого препарата, который предполагает постепенное внедрение нового лекарственного препарата в реальную клиническую практику. Годовой бюджет на лечение руксолитинибом 140 пациентов с ПМФ составил 369 962 175 руб.

На заключительном этапе проведенного фармакоэкономического исследования был реализован «прецедентный» подход, в соответствии с которым значения годовой курсовой стоимости и инкрементального коэффициента «затраты-полезность» для руксолитиниба были соотнесены с таковыми для других препаратов [2, 8]:

- Экулизумаб (Солирис) – орфанный препарат, включенный в перечень ЖНВЛП и закупаемый в рамках региональной льготы;
- Эптаког альфа (Коагил VII) – препарат для лечения гемофилии, включенный в перечень дорогостоящих лекарственных препаратов;
- Флударабин (Флудара) – препарат для лечения онкогематологических заболеваний, включенный в перечень дорогостоящих лекарственных препаратов.

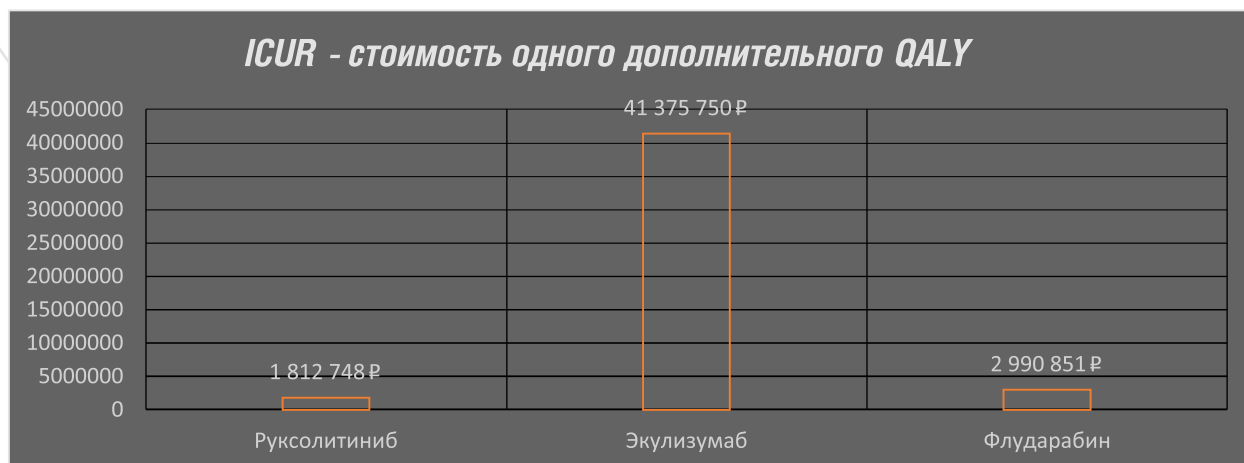
С позиции годовой стоимости руксолитиниб был соотнесен с препаратами экулизумаб и эптаког альфа. Курсовая стоимость экулизумаба составляет 25895168 руб. в год на пациента (на основе усредненной аукционной цены; режим дозирования согласно инструкции по медицинскому применению на препарат), тогда как расходы на годовой курс препаратом эптакога альфа в расчете на одного пациента равны 24930012 руб. (рисунок 2) [8, 9, 11].

С позиции результатов инкрементального анализа «затраты-полезность» руксолитиниб был соотнесен с препаратами экулизумаб и флударабин. Инкрементальный коэффициент «затраты-полезность» для экулизумаба составляет около 41375750 руб. за дополнительный QALY (значение получено посредством перевода в рубли рассматриваемого фармакоэкономического показателя, рассчитанного в Великобритании) [9, 14], а для флударабина – 2990851 руб. [12]

<sup>2</sup>Было принято допущение, что наилучшая доступная терапия включала в себя препараты гидроксикарбамида и интерферона.

<sup>3</sup>Цена упаковки препарата Джакави в дозировке 15 мг составляла 202 719 руб., а в дозировке 5 мг – 123 033 руб.

Рисунок 3. Инкрементальный коэффициент «затраты-полезность» включенных в анализ препаратов



Как следует из представленных данных, руксолитиниб характеризуется как меньшими годовыми затратами, так и меньшим значением инкрементального коэффициента «затраты-полезность», чем препараты, уже включенные в государственные перечни лекарственных средств. В этой связи, с точки зрения «прецедентного» подхода, нет оснований к отказу на включение препарата в государственные перечни для руксолитиниба по фармакоэкономическому критерию.

#### Заключение

В соответствии с «прецедентным» подходом в фармакоэкономике, инкрементальный коэффициент «затраты-полезность» руксолитиниба оказался значительно ниже значения инкрементального коэффициента «затраты-полезность» для другого орфанного препарата (экулизумаба), уже включенного в перечень ЖНВЛП. В связи с вышеизложенным, нет оснований для отказа от включения руксолитиниба в государственные перечни лекарственных средств по фармакоэкономическому критерию.

С позиции «классического» фармакоэкономического подхода препарат руксолитиниб в лечении ПМФ, характеризуясь значением инкрементального коэффициента «затраты-полезность», не превышающего удвоенный порог «готовности платить», является пограничного-приемлемым.

#### Список литературы:

1. Постановление Правительства РФ N871 от 28.08.2014 «Об утверждении правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»
2. Распоряжение Правительства РФ N2782-Р от 30.12.2014 Об утверждении перечней жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2015 год»
3. Федеральный закон Российской Федерации от 22 декабря 2014 г. N 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств»
4. Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»
5. Ягудина Р.И., Королева Н.И. Редкие заболевания и орфанные лекарственные средства. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. – 776 с.
6. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии рН-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз). Меликян А.Л., Туркина А.Г., Абдулкадыров КМ., Зарицкий А.Ю., Афанасьев Б.В., Шубаев В.А., Ломаиа Е.Г., Морозова Е.В., Байков В.В., Голенков А.К., Суборцева И.Н., Соколова М.А., Ковригина А.М., Мартынкевич И.С., Грицаев С.В., Судариков А.Б., Суханова Г.А., Иванова В.Л., Капланов К.Д., Константинова

Т.С., Поспелова Т.И., Агеева Т.А., Шатохин Ю.В. 2014. – 81 с.

7. Хабриев Р.У., Куликов А. Ю., Аринина Е. Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: ОАО «Медицина», 2011. – 128С.
8. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru> Дата обращения: 01.2015.
9. Центральный Банк России [Электронный ресурс] – режим доступа: [http://www.cbr.ru/currency\\_base/daily.aspx?date\\_req=27.02.2015](http://www.cbr.ru/currency_base/daily.aspx?date_req=27.02.2015)
10. Электронный портал государственных закупок [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://zakupki.gov.ru>.
11. Ягудина Р.И., Зинчук И.Ю. Фармакоэкономический анализ включения в схемы лечения ингибиторной формы гемофилии А лекарственного средства антиингибиторный коагулянтный комплекс (АИКК). ФАРМАКО-ЭКОНОМИКА Том 6, №4, 2013. С. 7-12.
12. Ягудина Р.И. и соавторы. 2012. Фармакоэкономическое исследование применения лекарственного препарата азациитидин (вайдаза) при терапии острого миелоидного лейкоза и миелодиспластических синдромов в сравнении с препаратами предназначенными для лечения больных злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей в рамках программы «7 нозологий»
13. JAK Inhibition with Ruxolitinib versus Best Available Therapy for Myelofibrosis. Harrison C1, Kiladjan JJ, Al-Ali HK, Gisslinger H, Waltzman R, Stalbovskaia V, McQuitty M, Hunter DS, Levy R, Knoops L, Cervantes F, Vannucchi AM, Barbui T, Barosi G. N Engl J Med. 2012 Mar 1;366(9):787-98
14. Clinical Commissioning Policy Statement: Eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome. September 2013. Reference: E03/PS(HSS)/a
15. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Eur J Haematol. 2014 Apr;92(4):289-97.
16. National Institute for Health and Care Excellence [Электронный ресурс]: <http://www.nice.org.uk/Media/Default/Get-involved/Citizens-Council/Reports/CCReport15Discounting.pdf>
17. Mita Giacomini. Health Policy. 2007 Nov; 3(2): 91–101. Jesse C. Fishmana, Grant H. Skrepnek. Pharmacoeconomic analyses of treatments for rare disease. Pharmaceuticals Policy and Law 14 (2012) 51–67
18. ACC/AHA Statement on Cost/Value Methodology in Clinical Practice Guidelines and Performance Measures. Jeffrey L. Anderson, MD, FACC, FAHA; Paul A. Heidenreich, MD, MS, FACC, FAHA; Paul G. Barnett, PhD; Mark A. Creager, MD, FACC, FAHA; Gregg C. Fonarow, MD, FACC, FAHA; Raymond J. Gibbons, MD, FACC, FAHA; Jonathan L. Halperin, MD, FACC, FAHA; Mark A. Hlatky, MD, FACC, FAHA; Alice K. Jacobs, MD, FACC, FAHA; Daniel B. Mark, MD, MPH, FACC, FAHA; Frederick A. Masoudi, MD, MSPH, FACC, FAHA; Eric D. Peterson, MD, MPH, FACC, FAHA; Leslee J. Shaw. J Am Coll Cardiol. 2014;63(21):2304-2322.