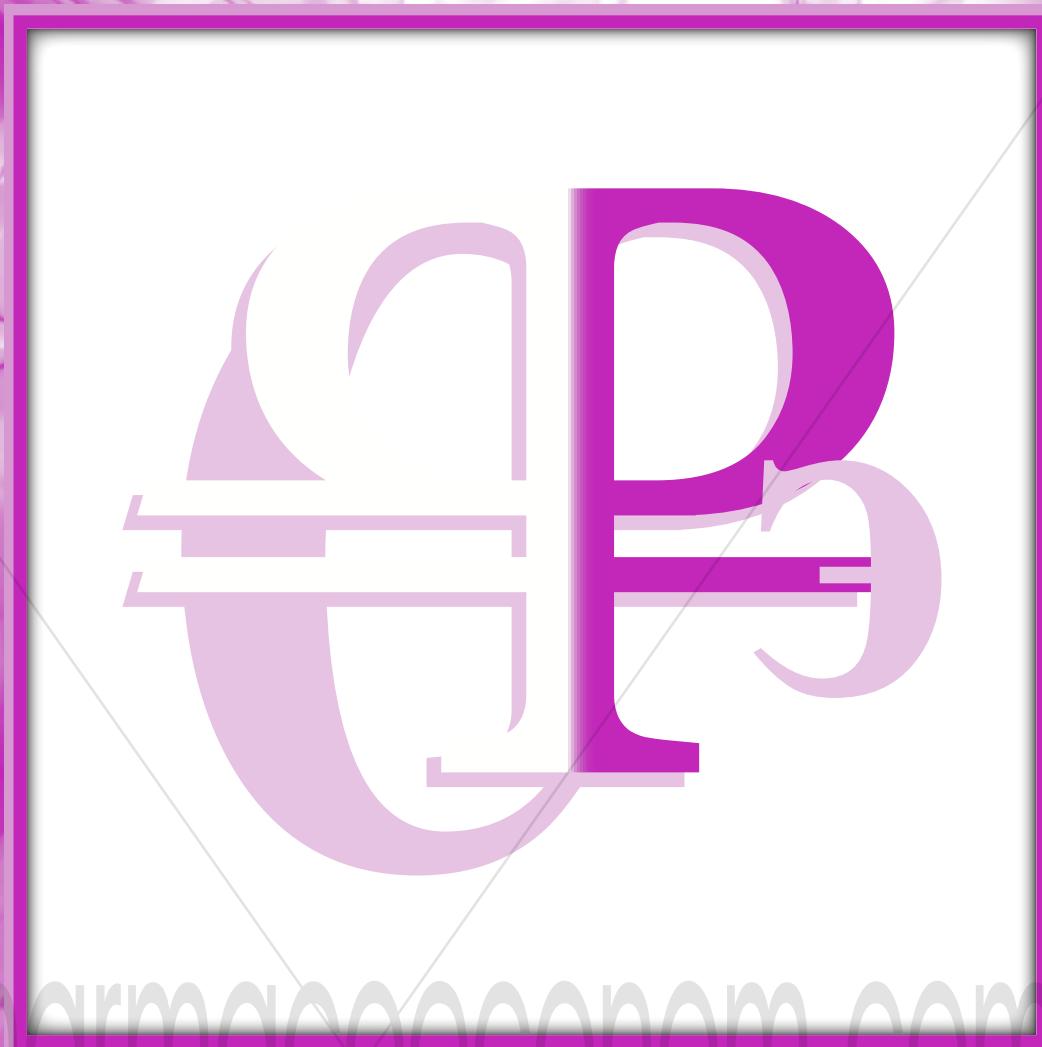


№2^{Том3}
2015

Фармакоэкономика
теория и практика



Pharmacoeconomics
theory and practice

№2^{Volume3}
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**

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ГАЗИВА (ОБИНУТУЗУМАБ) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Куликов А.Ю., Бабий В.В.

ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

Резюме: В рамках настоящего исследования был проведён фармакоэкономический анализ терапии хронического лимфолейкоза у пациентов, ранее не получавших лечения, схемами терапии: обинутузумаб (Газива) + хлорамбуцил и ритуксимаб + хлорамбуцил. Результаты исследования показали, что несмотря на значительно более высокие затраты на 1-м курсе терапии обинутузумабом + хлорамбуцилом, данная схема может позволить снизить сумму затрат на последующие линии терапии у больных ХЛЛ (за счёт более длительного периода беспрогрессивной выживаемости). К концу третьего года терапии суммарные затраты становятся весьма близкими: при применении схемы обинутузумаб + хлорамбуцил суммарные затраты на 1 пациента в год будут выше на 38 390 руб. в сравнении со схемой ритуксимаб + хлорамбуцил. При этом схема лечения обинутузумабом характеризовалась меньшим значением показателя «затраты-эффективность», т.е. показала преимущество перед альтернативной технологией.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, моделирование, анализ затрат, анализ эффективности, анализ «влияния на бюджет», анализ чувствительности.

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) является наиболее распространённым видом лейкоза среди населения. Вероятность развития данного вида заболевания с возрастом нарастает, так в Европейских странах медиана возраста на момент установления диагноза составляет 69 лет [4]. В Российской Федерации, с учётом более низкой продолжительности жизни, а также более низкого уровня диагностики, медиана возраста может быть ниже (надёжные статистические данные отсутствуют) [2]. Однако, по данным ГНЦ РАМН среди 492 обследованных пациентов лишь 28% пациентов находились в возрастной категории 65-74 лет, а 6% старше 75 лет [2]. Для сравнения в США на долю лиц в возрастной категории 65-74 года приходится 44% больных, а на категорию >75 лет приходится более 23% от общего числа больных ХЛЛ [2].

К настоящему моменту времени ХЛЛ является неизлечимым заболеванием. Однако, на фармацевтическом рынке представлен ряд препаратов, которые могут быть использованы для терапии ХЛЛ.

Необходимо отметить, что в рамках большинства клинических исследований эффективность и безопасность препаратов для терапии ХЛЛ изучались на достаточно молодых пациентах с достаточно хорошим общим состоянием здоровья [11]. При этом в реальной практике большая часть больных находится в пожилом и старческом возрасте, а также

характеризуется наличием одного или нескольких осложнений. Очевидно, что выделенные различия между когортами пациентов затрудняют оценку лекарственных препаратов, а также усложняют процесс выбора оптимального режима терапии для пациентов.

Лекарственный препарат Газива (обинутузумаб) является глико-инженерным гуманизированным моноклональным антителом II типа, которое было испытано на группе пожилых пациентов, страдающих одним или несколькими сопутствующими заболеваниями [9].

Целью настоящего исследования явилось определение с точки зрения фармакоэкономического анализа преимущественной схемы лекарственной терапии хронического лимфолейкоза у пожилых пациентов, ранее не получавших лечения, на основании сравнения соотношения между затратами и эффективностью, безопасностью при лечении следующими схемами:

- обинутузумаб (Газива) + хлорамбуцил;
- ритуксимаб (Мабтера) + хлорамбуцилом.

Выбор схем сравнения был продиктован современным подходом к терапии ХЛЛ, согласно которому пациентам на первой линии терапии рекомендуется получать как можно более эффективную схему лечения. В исследовании CLL11 (единственное крупномасштабное многоцентровое исследование терапии ХЛЛ у пожилых пациентов (медиана возраста 73 года) с сопутствующими заболеваниями (клиренс креатинина 62 мл/минуту и средний бал 8 по шкале CIRS на момент начала исследования), монотерапия хлорамбуцилом продемонстрировала значительно более низкие показатели эффективности как в степени ответа на терапию, в выживаемости без прогрессирования, так и в общей выживаемости по сравнению со схемами: обинутузумаб + хлорамбуцил и ритуксимаб + хлорамбуцил [8].

Характеристика популяции

В настоящем исследовании в качестве когорты пациентов выступили гипотетическая группа усреднённых пожилых больных ХЛЛ (возраст >70 лет), у которых было одно или несколько сопутствующих заболеваний. Численность когорты составила 1593 человека, что соответствовало числу зарегистрированных случаев «других лимфолейкозов» (хронический лимфолейкоз, подострый лимфолейкоз и т.д.; коды МКБ-10: С91.1-9) в выбранной возрастной категории в РФ на 2012 год [1]. Для расчёта доз лекарственных препаратов использовались данные когорты, которая участвовала в исследовании CLL11. Средняя площадь поверхности тела у

пациентов составила 1,8 м², а средняя масса тела – 72,03 кг.

Анализ эффективности

При проведении анализа эффективности была построена модель Маркова с периодом 1 месяц (рис.1). Горизонт исследования составил 3 года, что соответствовало продолжительности клинического исследовании CLL11.

Согласно результатам трёхгруппового сравнительного исследования CLL11 (усреднённые данные двух этапов исследования), медиана беспрогрессивной выживаемости в группе G-C1b составляет 29,56 месяцев, а в группе R-C1b – 15,85 месяцев.

Необходимые для построения фармакоэкономической модели вероятности наступления каждого из событий были основаны на результатах исследованиях CLL11.

Ввиду того, что терапия G-C1b характеризуется значительно более длительным периодом беспрогрессивной выживаемости, то в настоящей модели учитывались также 2-й и 3-й курсы терапии. При этом в тексте отечественных и международных рекомендаций, указано, что при прогрессировании заболевания через срок менее двух лет после первого курса терапии, необходимо совершать переключение на другие схемы терапии. В случае первого курса терапии схемой R-C1b медиана беспрогрессивной выживаемости как раз меньше указанного срока, в случае же терапией схемой G-C1b соответствующая медиана превышает этот срок. Однако, согласно инструкции по применению обинутузумаб рекомендуется применять исключительно в качестве терапии первой линии, поэтому после прогрессирования заболевания независимо от первоначальной линии терапии всем пациентам назначалась схема бендамустин + ритуксимаб (B-R). Медиана беспрогрессивной выживаемости в данном случае составляла 15,2 месяца [7].

Анализ затрат

Анализ затрат учитывал только прямые затраты, связанные с терапией ХЛЛ анализируемыми лекарственными препаратами (рис. 2). Источниками данных о затратах стали (тарифы ФОМС, стандарты оказания стационарной помощи, прейскуранты ЛПУ, данные оптовых закупок ЛС (IMS), Государственный реестр предельных отпускных цен, портал pharmindex.ru).

В рамках настоящего исследования были учтены затраты на 1-й курс терапии анализируемыми схемами лечения, а также затраты на последующие курсы терапии (2-й, 3-й курс) схемой бендамустин + ритуксимаб (B-R).

Помимо этого, учитывались затраты на коррекцию нежелательных лекарственных явлений (таб. 1).

Таблица 1. Затраты на коррекцию нежелательных лекарственных явлений

Наименование НЛР	Цена	Источник данных о медицинских услугах/ лекарственных препаратах/ питании
Анемия	47 541 ₺	Тарифы ФОМС на 01.10.14
Нейтропения	122 422 ₺	Стандарт медицинской помощи при приобретённой нейтропении [6]
Инфекция: пневмония	33 322 ₺	Тарифы ФОМС на 01.10.14
Тромбоцитопения	46 357 ₺	Тарифы ФОМС на 01.10.14
Инфузионные реакции	95 ₺	Инструкция к лекарственному препарату Газива на сайте производителя, дата обращения: 15.03.15

Рисунок 1. Модель Маркова, лёгшая в основу настоящего исследования

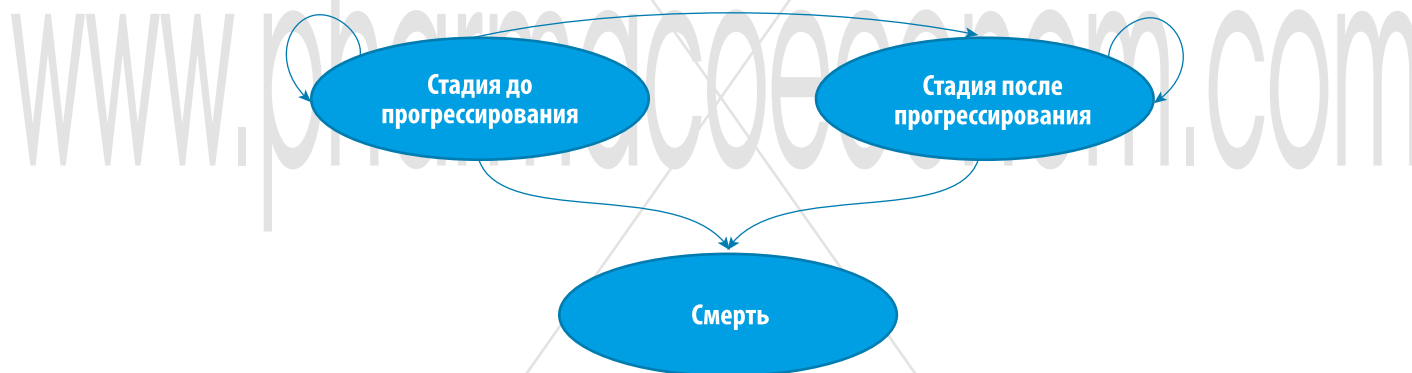


Рисунок 2. Структура затрат, которые были учтены в настоящем исследовании



Таблица 2. Данные о ценах на анализируемые лекарственные препараты

ЛП	Дозировка	Цена упаковки	Источник
Обинутузумаб (Газива)	1000 мг №1	250 290 ₺	Предельная отпускная цена, планируемая к регистрации производителем (с учётом НДС)
Хлорамбуцил	2 мг №25	2 633 ₺	Государственный реестр предельных отпускных цен (с учётом НДС)
Ритуксимаб	500 мг №1	73 836 ₺	Государственный реестр предельных отпускных цен (с учётом НДС)
Бендамустин	100 мг №1	30 500 ₺	Данные IMS

В расчётах затрат на курс терапии ритуксимабом учитывалось, что дозирование осуществляется исходя из площади поверхности тела пациента, поэтому использовались фактические затраты, т.е. исходили не из требуемого числа миллиграммов лекарственного препарата, а из требуемого числа флаконов. Необходимо отметить, что в случае обинутузумаба доза фиксированная для всех пациентов (доза лекарственного препарата на введение соответствует объёму флакона), поэтому не возникает потерь в виде неиспользуемой части лекарственного препарата из флакона.

Результаты

В результате моделирования выживаемости пациентов в течении трёх лет оказалось, что динамика изменения численности когорты была близка к таковой в клиническом исследовании CLL11 (рис.3, рис. 4). При этом имеющиеся различия в графиках, а именно отсутствие пересечения кривых при моделировании, может быть обусловлено тем, что использова-

лись усреднённые данные о вероятностях наступления события (смерти) в единицу времени.

Согласно разработанной модели один усреднённый пациент на схеме G-C1b получил один курс терапии, в то время как на схеме R-C1b среднестатистический пациент получал два курса терапии, что объясняется разницей в продолжительности беспрогрессивной выживаемости.

Вместе с тем, разница в продолжительности жизни за отведённый период времени у среднестатистических представителей анализируемых когорт, принимавших G-C1b и R-C1b, составила 0,13 лет (1 месяц 18 дней) (рис.5).

В рамках проведённого анализа затрат было установлено, что суммарные затраты на первый курс терапии были значительно выше в группе G-C1b по сравнению с группой R-C1b: на проведение курса дополнительно требовалось 1 110 599 руб. (таб.3).

Суммарные затраты на одного пациента за 3 года также были выше в группе лиц, принимавших G-C1b (рис.7). Однако, к концу третьего года суммарные затраты оказались чрезвычайно близки (рис. 6). Анализ «влияния на бюджет» показал, что терапия ХЛЛ на схеме с G-C1b требовала на одного пациента в год на 38 390 руб. больше по сравнению с R-C1b (в рамках всей анализируемой когорты за три года – 183 464 297 руб.).

Таблица 3. Результаты анализа затрат

Показатель	G-C1b	R-C1b
Затраты на 1 курс лечения (теоретические)	2 099 517 ₺	835 961 ₺
Затраты на 1 курс лечения (фактические)	2 099 517 ₺	957 790 ₺
Суммарные затраты на 1 чел. за три года	3 217 189 ₺	3 102 020 ₺

Рисунок 3. Результаты моделирования: динамика общей выживаемости больных ХЛЛ в течении трёх лет

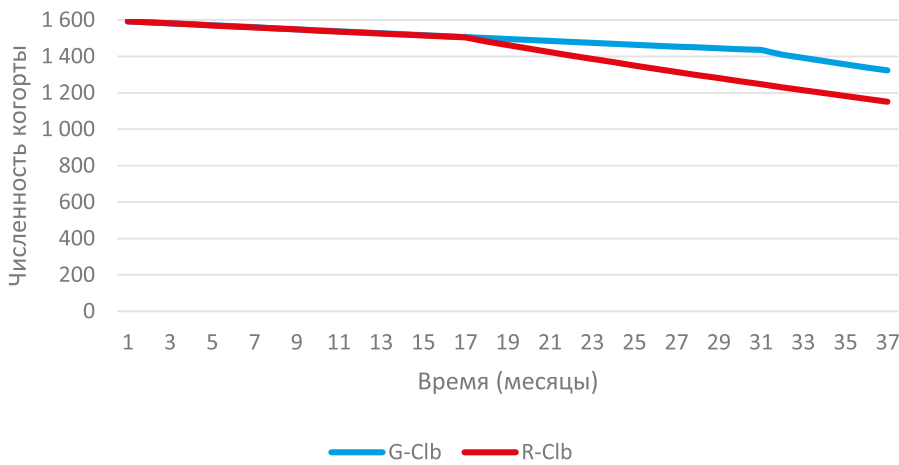


Рисунок 4. Результаты клинического исследования CLL11 : динамика общей выживаемости больных ХЛЛ в течении трёх лет

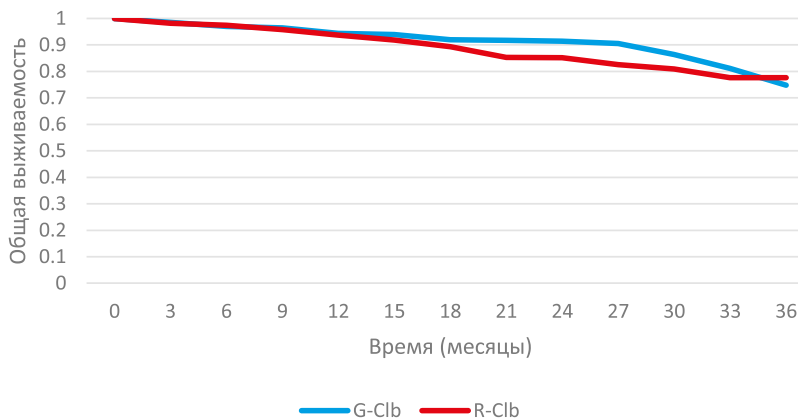




Рисунок 5. Годы жизни, приходящиеся на одного пациента: горизонт моделирования - три года

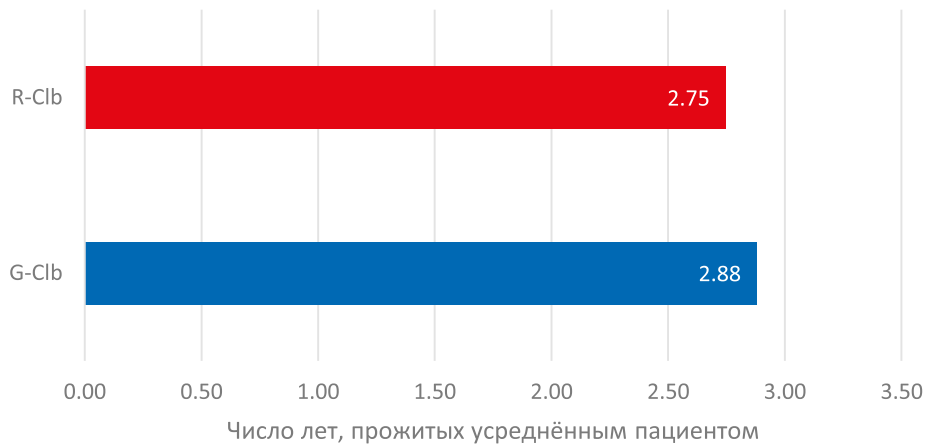


Рисунок 6. Динамика суммарных затрат в течении трёх лет: размер затрат, который приходился на пациентов, оставшихся в живых на соответствующем периоде времени

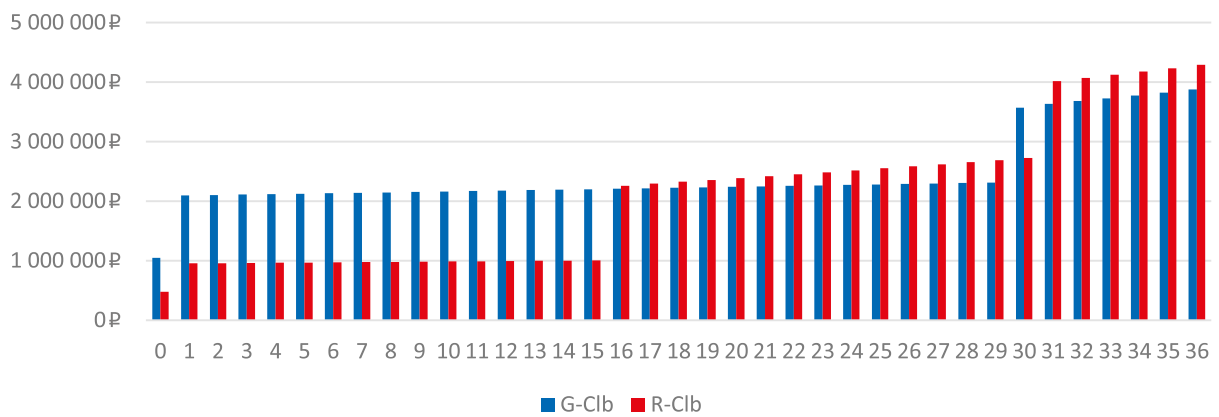
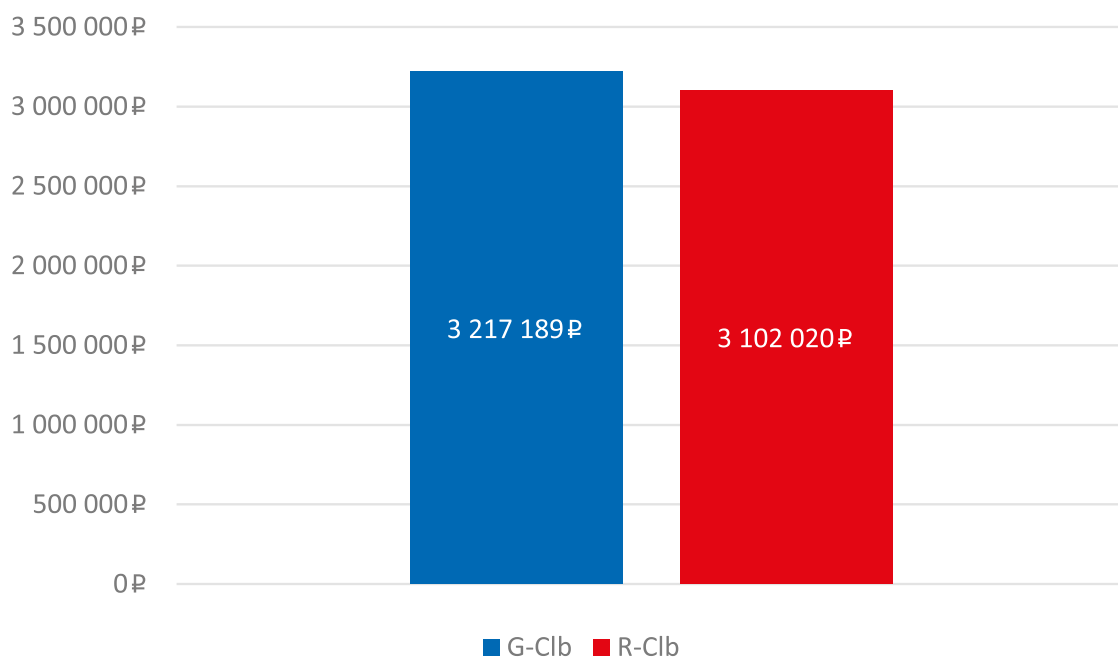


Рисунок 7. Суммарные затраты на одного пациента за три года



В результате анализа «затраты-эффективность» было установлено, что схема G-C1b связана с меньшими затратами на 1 год жизни (таб. 3, рис. 8), т.е. является доминантной по сравнению с альтернативной схемой.

Таблица 4. Результаты анализа «затраты-эффективность»

Наименование ЛП	Годы жизни	Суммарные затраты на 1 больного	CER
G-C1b	2,88	3 217 189 Р	1 116 724
R-C1b	2,75	3 102 020 Р	1 129 204

Для проверки устойчивости полученных результатов был проведён анализ чувствительности показателя «затраты-эффективность» к изменению цены на представленные лекарственные препараты. Согласно результатам анализа, соотношение затрат на единицу эффективности при терапии G-C1b остаётся доминантным при росте цены на обинутузумаб на 1%, а также при снижении цены на ритуксимаб на 2%.

Таблица 5. Результаты анализа чувствительности показателя «затраты-эффективность» к изменению цен на лекарственные препараты

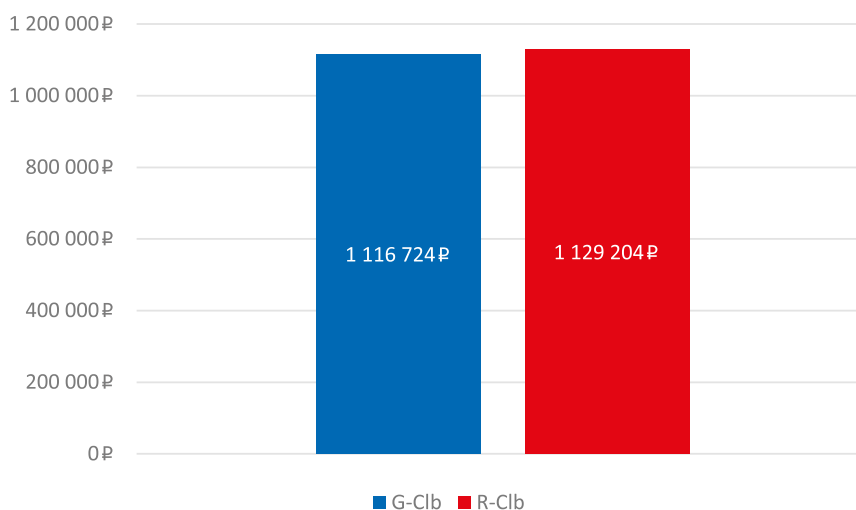
	Процент изменения		
	-2%	0	+1%
G-C1b: изменение цены на Обинутузумаб	1 095 982 Р	1 116 724 Р	1 123 638 Р
G-C1b: изменение цены на Хлорамбуцил	1 116 488 Р	1 116 724 Р	1 112 854 Р
R-C1b: изменение цены на Ритуксимаб	1 119 580 Р	1 129 204 Р	1 132 412 Р
R-C1b: изменение цены на Хлорамбуцил	1 128 957 Р	1 129 204 Р	1 129 286 Р

Выводы

Схема лечения с применением обинутузумаба и хлорамбуцила сопровождалась большими затратами на 1-м курсе терапии. Однако за счёт более длительного периода беспрогрессивной выживаемости данная схема позволила снизить сумму затрат на последующие линии терапии у больных ХЛЛ. К концу третьего года терапии суммарные затраты становятся весьма близкими: при применении схемы обинутузумаб + хлорамбуцил суммарные затраты на 1 пациента в год будут выше на 38 390 руб. в сравнении со схемой ритуксимаб + хлорамбуцил.

При этом схема лечения обинутузумабом характеризовалась меньшим значением показателя «затраты-эффективность», т.е. обладала преимуществом перед альтернативной технологией.

Рисунок 8. Результаты анализа «затраты-эффективность»: критерий эффективности - число лет жизни



Список литературы

1. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (Заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. - М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014. - 250с.
2. Никитин Е.А. Дифференцированная терапия хронического лимфолейкоза: дис. ... д-ра мед. наук. / Никитин Евгений Александрович. - М., 2014. 202 с.
3. Никитин Е.А., Судариков А.Б. Хронический лимфолейкоз высокого риска: история, определение, диагностика и лечение. Клиническая онкогематология, 2013; Том 6, №1, С. 59-67.
4. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Дополнения и обновления 2014 г. Под руководством проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко. С. 274.
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. - М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014; 235 с.
6. Стандарт медицинской помощи при приобретённой нейтропении. URL: http://static-2.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/020/935/original/%D0%91%D0%9E%D0%9B%D0%AC%D0%9D%D0%AB%D0%9C_%D0%9F%D0%A0%D0%98_%D0%9F%D0%A0%D0%98%D0%9E%D0%91%D0%A0%D0%95%D0%A2%D0%95%D0%9D%D0%9D%D0%9E%D0%99_%D0%9D%D0%95%D0%99%D0%A2%D0%A0%D0%9E%D0%9F%D0%95%D0%9D%D0%98%D0%98_30.docx?1404301757. Дата обращения: 15.03.15.
7. Fischer, K. et al. Bendamustine combined with rituximab in patients with relapsed and/or refractory chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. Journal of Clinical Oncology, 2011; № 29, p. 3559-3566.
8. Goede V. et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 2014; №370, p.1101-1110. DOI: 10.1056/NEJMoa1313984.
9. Hoy S.M. Obinutuzumab: a review of its use in patients with chronic lymphocytic leukaemia. Springer International Publishing Switzerland, 2015. DOI: 10.1007/s40265-014-0340-3.
10. Iannitto E. et al. Bendamustine with or without rituximab in the treatment of relapsed chronic lymphocytic leukaemia: an Italian retrospective study. British Journal of Haematology, 2011; №153, p. 351-357. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08597.x.
11. Smolej L. Hpw I treat elderly or comorbid patients with chronic lymphocytic leukemia. ACTA MEDICA (Hradec Králové) 2010; Vol. 53, №4, p. 213-220.
12. Veliz M., Pinilla-Ibarz J. Treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. Cancer Control, 2012; Vol. 19, № 1, p. 37-53.
13. Weide R. et al. Retreatment with bendamustine-containing regimens in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and indolent B-cell lymphomas achieves high response rates and some long lasting remissions. Leukemia & Lymphoma, August 2013; Vol. 54, №8, p. 1640-1646. DOI: 10.3109/10428194.2012.747679.