

№3 ^{Том 10}
2022

Фармакоэкономика
теория и практика



Pharmacoeconomics
theory and practice

№3 ^{Volume 10}
2022

- ❑ ИЗУЧЕНИЕ ПОТЕНЦИАЛА РОССИЙСКОГО РЫНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ
- ❑ ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА СТРУКТУРЫ ПОТРЕБЛЕНИЯ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ В НАТУРАЛЬНОМ И СТОИМОСТНОМ ВЫРАЖЕНИЯХ В МНОГОПРОФИЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ
- ❑ СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТИЧЕСКОГО И НОРМАТИВНОГО ПОТРЕБЛЕНИЯ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ В МНОГОПРОФИЛЬНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ
- ❑ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ЛИПОПРОТЕИДОВ У ЛИЦ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА
- ❑ ФИНАНСОВОЕ ВРЕМЯ COVID-19 ДЛЯ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ СТАЦИОНАРНОГО ТИПА

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ЛИПОПРОТЕИДОВ У ЛИЦ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е.

ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А.Семашко», г. Москва

DOI: <https://doi.org/10.30809/phe.3.2022.4>

Аннотация:

В целях сохранения здоровья пациентов старшего возраста были адаптированы методические подходы к фармакоэкономическому обоснованию включения лекарственных препаратов (ЛП) для лечения дислипидемий в перечень ЖНВЛП и проведена соответствующая оценка ЛП группы холестерина абсорбции ингибиторов, которая показала, что с точки зрения системы здравоохранения, наличие ЛП этой группы в перечне окажет положительный эффект на бюджет, увеличив доступность этого ЛП для пациентов и отсрочив назначение дорогостоящих ЛП класса ингибиторов PCSK9. С клинической точки зрения увеличение доступности ЛП группы холестерина абсорбции ингибиторов для пациентов при их включении в перечень ЖНВЛП позволит обеспечить соблюдение надлежащей последовательности линии терапий в лечении дислипидемий.

Ключевые слова: фармакоэкономика, гиперхолестеринемия, клинико-экономический анализ, анализ «влияния на бюджет», перечень ЖНВЛП, эзетимиб, PCSK9.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают оставаться одной из самых актуальных проблем для системы здравоохранения, занимая в структуре заболеваемости 5-ое место и являясь основной причиной преждевременной смерти в России [1]. Также ССЗ несут в себе тяжелое социально-экономическое бремя, располагаясь на третьем месте среди групп заболеваний, приводящих к временной нетрудоспособности и на втором месте, как причина инвалидизации граждан России [1]. Проведенный анализ стоимости болезни ССЗ в Российской Федерации показал, что экономическое бремя ССЗ в 2016 году достигло 2,7 трлн. руб., что составляло 3,2% ВВП [2]. Значительный вклад в такое положение ССЗ вносят так называемые сердечно-сосудистые события – прежде всего инфаркты и инсульты. Особо остро проблема ССЗ проявляется у людей старшего возраста, что с учетом старения населения и политической государственной, направленной на увеличение продолжительности жизни населения, актуализирует задачу борьбы с ССЗ и их предпосылками. В свою очередь развитие ССЗ и их осложнений связывают с факторами риска, которые могут быть классифицированы на модифицируемые и немодифицируемые. К числу немодифицируемых факторов принадлежат возраст, пол, отягощенная наследственность по ССЗ, а к модифицируемым относятся дислипидемии (ДЛП), артериальная гипертензия (АГ), курение, сахарный диабет 2 типа (СД 2) и компоненты нездорового образа жизни (ожирение, гиподинамия, питание с избыточным потреблением насыщенных жиров и рафинированных углеводов) [1]. Из группы модифицируемых факторов риска особое значение в развитии ССЗ и их осложнений имеют нарушения липидного обмена. По оценке главного специалиста по профилактической медицине Бойцова С.А. более половины населения России имеет повышенный уровень холестерина (ХЛ) [3]. По данным регионального эпидемиологического исследования, в котором приняло участие более 1600 чел. в возрасте от 25 до 64 лет, гиперхолестеринемия отмечалась у более чем 50% мужчин и 86% жен-

щин в возрастной группе 55-64 года [4]. При этом распространенность сочетания АГ и любой дислипидемии превышала 66% для населения Красноярского края [5]. Оценка бремени гиперхолестеринемии, проведенная Концевой А.В. и соавторами [6] в 2016 году для России в целом показала, что экономические потери от этого состояния достигают 1,29 млрд. руб. (1,5% ВВП), а число потерянных лет жизни превышало 1 млн. лет. Сложившаяся ситуация подчеркивает важность эффективной терапии дислипидемии и гиперхолестеринемии в частности.

Согласно клиническим рекомендациям, наряду с правильным образом жизни, диетотерапией ключевым элементом лечения гиперхолестеринемии является фармакотерапия, которая включает в себя использование следующих классов лекарственных препаратов (ЛП): ГМГ-КоА-редуктазы ингибиторов (статинов) (АТХ С10АА); холестерина абсорбции ингибиторов (АТХ: С10АХ) и препаратов моноклональных антител ингибиторов PCSK9 (АТХ: С10АХ) 3 [1]. При этом, согласно клиническим рекомендациям, указанные группы лекарственных препаратов формируют линии терапии, которые последовательно назначаются пациенту в зависимости достижения им целей лечения – уровня липопротеинов низкой плотности (ЛНП) в крови и их сердечно-сосудистого риска (рис. 1), и могут быть представлены следующим образом (табл. 1):

1. Терапия ЛП статинов в стандартных дозировках; при недостижении целевых значений уровня ЛНП увеличение дозировки статинов до максимально переносимых дозировок;
2. При недостижении целевых значений уровня ЛНП на статинах перевод пациентов на комбинированную терапию с добавлением к статинам ЛП холестерина абсорбции ингибиторов;
3. При недостаточной эффективности комбинированной терапии ЛП статинов и холестерина абсорбции ингибиторов у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском, к статинам добавляется ЛП группы ингибиторов PCSK9. [3]

С учетом значимости для сохранения здоровья населения старшего возраста нами решалась задача фармакоэкономического обоснования лечения гиперхолестеринемии, фармакотерапия которой согласно клиническим рекомендациям включает 3 класса ЛП: ГМГ-КоА-редуктазы ингибиторы (статины) (АТХ С10АА); холестерина абсорбции ингибиторы (АТХ: С10АХ) и препараты моноклональных антител ингибиторов PCSK9 (АТХ: С10АХ) [1]. В соответствии с существующими клиническими подходами к лечению гиперхолестеринемии, с учетом сердечно-сосудистого риска пациентов выделяют несколько линий терапии: в начале пациенту назначается гиполипидемическая диета, в случае неэффективности этой меры (не достигаются целевых значений липопротеинов низкой плотности (ЛНП)) к ней добавляются ЛП из группы статинов [1]. При этом с течением времени вследствие снижения эффективности ЛП статинов у пациентов происходит повышение их дозы до максимальной. Если и это мера не позволяет достичь целевых значений ЛНП то к статинам добавляется ЛП группы ингибиторов абсорбции холестерина, а если и эта комбинация не дает требуемого эффекта, то пациентам дополнительно назначается один из ЛП группы ингибиторов PCSK9 [1].



Таблица 1. Рекомендации по медикаментозной терапии дислипидемии

Рекомендации	Класс	Уровень
Высокоинтенсивная статинотерапия в максимально переносимых дозах	I	A
Если на фоне максимально переносимых доз статинов целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности не достигнут, добавить ЛП группы холестерина абсорбции ингибитор	I	B
Для вторичной профилактики у пациентов с очень высоким риском, если целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности не достигнут на фоне максимально переносимых доз статинов (+/-ЛП группы холестерина абсорбции ингибитор) – добавить ингибитор PCSK9	I	A
У пациентов с очень высоким риском в первичной профилактике, если целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности не достигнут на фоне максимально переносимых доз статинов (+/-ЛП группы холестерина абсорбции ингибитор) – добавить ингибитор PCSK9	I	C

Представленная четкая и логичная схема линий терапии в лечении гиперхолестеринемии из клинических рекомендаций сталкивается с препятствием при её реализации в рамках лекарственного обеспечения, которое можно выявить при ассортиментном анализе обозначенных ЛП.

С точки зрения широты ассортимента ЛП указанных групп статины характеризуются наибольшим числом лекарственных средств и представлены в России 7 МНН (аторвастатин, ловастатин, питавастатин, пра-

вастатин, розувастатин, симвастатин и флувастатин) [7]. Группа ЛП ингибиторов абсорбции холестерина включает единственного представителя – эзетимиб; а группа моноклональных антител PCSK9 ингибиторов представлена оригинальными ЛП двух МНН – алирокумаба и эволакумаба [7]. При организации лекарственного обеспечения важным фактором доступности ЛП для пациентов выступает факт наличия в перечне ЖНВЛП, в связи с чем приходится отметить, что из трех групп ЛП используемых в терапии гиперхолестеринемии согласно клиническим рекомендациям, группа ингибиторов абсорбции холестерина не включена в перечень ЖНВЛП (табл. 2) [7].

Таблица 2. Ассортиментная доступность ЛП

МНН	Наличие в перечне ЖНВЛП
Группа статинов	
Аторвастатин	+
Ловастатин	-
Питавастатин	-
Правастатин	-
Розувастатин	-
Симвастатин	+
Флувастатин	-
Группа холестерина абсорбции ингибиторов	
Эзетимиб	-
Группа ЛП моноклональных антител ингибиторов PCSK9	
Алирокумаб	+
Эволакумаб	+

Риск	Определение	ЦУ ХС ЛНП (ммоль/л)
Экстремальный	<ul style="list-style-type: none"> Сочетание клинически значимого сердечно-сосудистого заболевания¹, вызванного атеросклерозом, с СД 2 типа и/или СГХС или два сердечно-сосудистых осложнения в течении 2-х лет² у пациента с АССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию³ и/или достигнутый уровень ХС ЛНП ≤1,4 ммоль/л 	≤1,4 оптимально ≤1,0
Очень высокий	<ul style="list-style-type: none"> Документированное ССЗ, клинически или по результатам обследования. Документированное ССЗ включает перенесенный ОКС, стабильную стенокардию, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, поражения периферических артерий. ССЗ по данным обследования – значимая АСБ по данным КАГ/КТ (стеноз ≥50% в двух коронарных артериях) или дуплексное сканирование сонных артерий (стеноз(-ы) >50%) СД + поражение органов-мишеней, +≥3ФР, а также раннее начало СД1т с длительностью >20лет Выраженная ХБП с СКФ <30мл/мин/1.73м² Оценкариска по шкале SCORE ≥10% СГХС + ССЗ или ФР 	≤1,4 и снижение ≥50% от исходного
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> Значимо выраженный ФР – ХС >8ммоль/л и/или ХС ЛНП >4,9 ммоль/л и/или АД ≥180/110 мм рт. ст. СГХС без ФР СД без поражения органов-мишеней, СД ≥10лет и СФР Умеренная ХБП с СКФ 30-59мл/мин/1.73м² Оценкариска по шкале SCORE ≥5% и <10% Гемодинамически незначимый атеросклероз некоронарных артерий (стеноз(-ы) >25-49%) 	≤1,8 и снижение ≥50% от исходного
Умеренный	<ul style="list-style-type: none"> Молодые пациенты (СД1 типа моложе 35, СД2 типа моложе 50 лет) с длительностью СД <10 лет без поражения органов-мишеней и ФР Оценкариска по шкале SCORE ≥1% и <5% 	≤2,6
Низкий	<ul style="list-style-type: none"> Оценка риска по шкале SCORE <1% 	≤3,0

Примечание: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ЦУ – целевой уровень; СД – сахарный диабет, СГХС – семейная гиперхолестеринемия, АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ОКС – острый коронарный синдром, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КШ – коронарное шунтирование; ТИА – транзиторная ишемическая атака; АСБ – атеросклеротическая бляшка; КАГ – коронарная ангиография; КТ – компьютерная томография; СД 1(2) – сахарный диабет 1(2) типа; ФР – фактор риска; СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ; ЦУ – целевой уровень. SCORE – системная оценка коронарного риска (Systemic Coronary Risk Evaluation).

¹ИБС: стенокардия напряжения 3-4 ФК, нестабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, ишемический инсульт, ЧКВ, операция КШ, ангиопластика сонных артерий или артерий нижних конечностей, каротидная эндартерэктомия, подвздошно-бедренное, бедренно-подколенное шунтирование.

²Инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, перемежающаяся хромота, транзиторная ишемическая атака/ишемический инсульт. ³Назначение статинов в максимально переносимых дозах в сочетании с эзетимибом.

Рисунок 1. Категории сердечно-сосудистого риска с учетом экстремального риска и целевые уровни ХС ЛНП

Сложившаяся ситуация может ограничивать возможность выписывания врачами пациентам необходимых им ЛП группы холестерина абсорбции ингибитор, которая, подчеркнем, включена в действующие клинические рекомендации. С другой стороны, ЛП группы холестерина абсорбции ингибитор являются промежуточным этапом фармакотерапии между статинами и назначением ЛП моноклональных антител и их применением подразумевает возможность или отложить начало терапии ЛП моноклональных антител на определенное время, или же вовсе избежать в ней необходимости, если пациент достигнет целевых значений ЛНП на комбинированной схеме ГМГ-КоА-редуктазы ингибиторы + холестерина абсорбции ингибиторы. С точки зрения лекарственного обеспечения обозначенная возможность непременно характеризуется повышением эффективности использования ограниченных средств системы здравоохранения, так как позволяет снизить или замедлить рост численности пациентов, которым требуется дорогостоящие ЛП моноклональных антител. Так, годовая стоимость лечения одного пациента ЛП статинов или эзетимибом находится в пределах 20 тыс. руб., тогда как для ЛП ингибиторов PCSK9 стоимость лечения на год превышает 300 тыс. руб. Таким образом, представляется обоснованным и актуальным включение ЛП холестерина абсорбции ингибитор в перечень ЖНВЛП в целях повышения доступности и удовлетворения потребности клинических специалистов и пациентов, в т.ч. старшего возраста, в ЛП и более эффективного использования средств системы здравоохранения. Это предопределило цель описываемого исследования – провести фармакоэкономическую оценку использования ЛП холестерина абсорбции ингибитор в лечении гиперхолестеринемии в условиях Российской Федерации в соответствии с методологическими требованиями действующей нормативно-правовой базы¹.

ВЫБОР ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА СРАВНЕНИЯ

На первом этапе фармакоэкономического исследования был обоснован и осуществлен выбор ЛП сравнения. Согласно пункту 3 приложения 5.1 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» (далее ПП РФ №871 от 28.08.2014) к ЛП сравнению предъявляются следующие требования:

- Наличие в перечне ЖНВЛП;
- Применение в текущей практике лечения по тому же показанию, что и предлагаемы ко включению ЛП;
- В качестве ЛП сравнения в первую очередь следует выбирать наиболее эффективный ЛП;
- В случае равенства эффективности нескольких ЛП в качестве ЛП сравнения следует выбирать ЛП с наименьшей курсовой стоимостью.

Применительно к рассматриваемой ситуации алгоритм выбора ЛП сравнения может быть представлен следующим образом. Эзетимиб является единственным представителем своей группы ЛП с одной стороны, и единственным ЛП (добавляемым к базовой терапии статинами), включенным в клинические рекомендации (текущую практику лечения) на соответствующем этапе. Таким образом, потенциально в качестве ЛП сравнения могут быть выбраны включенные в перечень ЖНВЛП и действующие клинические рекомендации препараты статинов – аторвастатин или симвастатин; или препараты ингибиторов PCSK9 – алирокумаб или эволокумаб. С позиции удовлетворения требованию наибольшей эффективности потенциального ЛП сравнения мы отмечаем, что как эзетимиб, так и ингибиторы PCSK9 добавляются к статинам, при этом результаты мета-анализов демонстрируют, что комбинация статинов+PCSK9 ингибиторов является самой эффективной схемой [8,9]. В этой связи было принято решение использовать в качестве ЛП сравнения группу ингибиторов PCSK9, как наиболее эффективную терапию. Предварительный анализ баз данных клинических исследований показал отсутствие прямых клинических исследований между ЛП алирокумаба и эволокумаба, а также не выявил непрямых или смешанных сравнений, свидетельствующих о значимых преимуществах того или иного ЛП. По этой причине в рамках проведенного клинико-экономического анализа эзетимиб сравнивался как алирокумабом, так и эволокумабом.

¹ Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

² Информация Федеральной антимонопольной службы от 4 мая 2022 г. «Информация о принятых субъектами Российской Федерации решений по изменению предельных размеров оптовых и розничных надбавок к фактическим отпускным ценам, установленным производителями лекарственных препаратов на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП, а также о субъектах Российской Федерации не принявших такие решения по состоянию на 4 мая 2022 года»

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа эффективности

После выбора ЛП сравнения нами был проведен информационный поиск для ретроспективного анализа эффективности ЛП эзетимиба в сравнении с ЛП ингибиторов PCSK9. С учетом приложения 6 ПП РФ №871 от 28.08.2014 в части шкалы оценки уровней доказательности и убедительности, мы акцентировали проводимый информационный поиск прежде всего на мета-анализы и систематические обзоры. В результате информационного поиска было обнаружена работа Zhang XL et al. 2015 [8], представляющая собой мета-анализ безопасности и эффективности ингибиторов PCSK9 на основе 25 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с общей численностью 12 200 пациентов. Авторы мета-анализа установили, что применение эволокумаба в дозе 420 мг раз в месяц значительно снизило ХС ЛНП на -54,6% (95% ДИ: от -58,7 до -50,5%) и на абсолютное значение -78,9 мг / дл (95% ДИ: от -88,9 до -68,9 мг / дл) по сравнению с плацебо, и на -36,3% (95% ДИ: от -38,8 до -33,9%) по сравнению с эзетимибом, и повысило ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) на 7,6% (95% ДИ: от 5,7 до 9,5%) по сравнению с плацебо и 6,4% (95% ДИ: от 4,3 до 8,4%) по сравнению с эзетимибом. Прием алирокумаба в дозировке от 50 до 150 мг каждый две недели снижал ХС ЛНП на -52,6% (95% ДИ: от -58,2 до -47,0%) по сравнению с плацебо, на -29,9% (95% ДИ: от -32,9 до -26,9%) по сравнению с эзетимибом и повышал ЛВП на 8,0% (95% ДИ: от 4,2 до 11,7%) по сравнению с плацебо. Таким образом, результаты исследования Zhang XL et al. 2015 [8] показали статистически значимое преимущество ЛП ингибиторов PCSK9 в сравнении с эзетимибом. Следовательно, с точки зрения клинико-экономического анализа рассматриваемый ЛП уступает по эффективности ЛП сравнения, что подразумевало проведение и интерпретацию клинико-экономической оценки в соответствии с пп. 5-7 шкалы клинико-экономической оценки ЛП приложения 6 ПП РФ №871 от 28.08.2014.

Результаты анализа затрат

В проведенном фармакоэкономическом исследовании учитывались прямые затраты на рассматриваемые ЛП. Принимая во внимание, что как эзетимиб, так и ЛП ингибиторов PCSK9 добавляются к статинам, анализ затрат содержал расчет курсовой стоимости лечения пациента алирокумабом, аторвастатином, эзетимибом и эволокумабом. Обоснованием к включению в расчеты именно аторвастатина из всего ассортимента препаратов этой группы являлось, во-первых, факт его нахождения в перечне ЖНВЛП, во-вторых, его подавляющая доля потребления в амбулаторном льготном сегменте фармацевтического рынка (84% в денежном выражении) [10]. Курсовая стоимость ЛП соответствовала 1 году лечения. Отдельно следует отметить, что эзетимиб не находится под патентной защитой и представлен на российском фармацевтическом рынке шестью торговыми наименованиями. Но с учетом поставленной задачи фармакоэкономического обоснования включения МНН эзетимиб в перечень ЖНВЛП в целях повышения доступности этого ЛП в рамках надлежащей последовательности линий терапий в том числе для пациентов старшего возраста, в расчет затрат производился для МНН в целом на основе усредненной розничной цены всех обращающихся торговых наименований (ТН) эзетимиба (для г. Москва) [11], а не для конкретного ТН. В соответствии с данным подходом и на включенные в перечень ЖНВЛП аторвастатин, алирокумаб и эволокумаб брались зарегистрированные предельные цены производителей [12] с НДС 10%, оптовой и розничной надбавкой (на примере г. Москва) (табл. 3)².

Таблица 3. Размеры оптовой и розничной надбавки на ЛП, входящих в перечень ЖНВЛП, для г. Москва

Цена уп. ЛП	До 100 руб.	От 100 до 500 руб.	Свыше 500 руб.
Надбавка			
Оптовая	17%	10%	7%
Розничная	32%	28%	15%

ЛС алирокумаба и эволокумаба представлены оригинальными ЛП, тогда как ЛС аторвастатин, срок патентной защиты которого истек, имеет ряд воспроизведенных ЛП, в связи с чем, курсовая стоимость лечения одного



пациента аторвастатином определялась на основе усредненной цены всех присутствующих в регистре позиций предельных цен ЛС аторвастатин в дозировке 80 мг (максимально переносимая доза статинов). По причине множества форм выпуска аторвастатина, его курсовая стоимость определялась как произведение усредненной стоимости одной таблетки 80 мг и количества таблеток на годовой курс в соответствии с инструкцией по применению.

Курсовая стоимость для алирокумаба, эволокумаба и эзетимиба рассчитывалась исходя из необходимого числа упаковок ЛП на год терапии.

ЛП алирокумаб (Пралуэнт) имеет две формы выпуска в дозировке 150 мг и 75 мг, однако стоимость обеих форм выпуска идентична, в связи с чем для удобства дальнейшие расчеты шли по дозировке 150 мг.

Для расчета курсовой стоимости использовались режимы дозирования рассматриваемых ЛП в соответствии с их инструкциями по медицинскому применению [7]:

- для алирокумаба – 150 мг каждые две недели;
- для эволокумаба – 420 мг один раз в месяц;
- для эзетимиба – 10 мг каждый день;
- для аторвастатина – 80 мг каждый день.

В соответствии с представленными данными курсовая стоимость лечения одного пациента в течение года составила: 8058,42 руб. для эзетимиба, 464 063,60 руб. для алирокумаба, 594643,90 руб. для эволокумаба и 5239,53 руб. для аторвастатина.

Тогда для рассматриваемых схем терапии, стоимость курс лечения продолжительностью год равна:

13297,95 руб. для комбинированной терапии ЛП аторвастатина и эзетимиба; 469303,13 руб. для комбинированной терапии ЛП аторвастатина и алирокумаба; 599883,43 руб. для комбинированной терапии ЛП аторвастатина и эволокумаба.

Следовательно, схема с эзетимибом характеризуется наименьшей стоимостью.

Результаты клинко-экономического анализа

Клинко-экономическая оценка проводилась в соответствии с требованиями действующего нормативно-правового акта по сценарию, когда клинко-экономическая эффективность рассматриваемого ЛП значимо ниже таковой у ЛП сравнения. В этом случае в соответствии с пп. 5-7 шкалы клинко-экономической оценки ЛП приложения 6 ПП РФ 871 от 28.08.2014 производится сопоставление курсовых стоимостей лечения рассматриваемым ЛП и ЛП сравнения. В рамках проводимой клинко-экономической оценки подразумевается амбулаторное применение эзетимиба у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском и гиперхолестеринемией. Как следует из данных, проиллюстрированных на рисунке 2, использование эзетимиба в сравнении с ЛП ингибиторов PCSK9 по параметру курсовой стоимости характеризуется экономией средств в размере 97,2% (в сравнении с алирокумабом) -97,7% (в сравнении с эволокумабом), что в денежном выражении соответствует 456 005,18 руб. и 586 585,48 руб. Обращает на себя внимание сопоставимость полученных результатов при сравнении эзетимиба как с алирокумабом, так и с эволокумабом, что отражает надежность полученной клинко-экономической оценки.

Результаты анализа «влияния на бюджет»

Анализ «влияния на бюджет» был проведен в соответствии с требованиями к методологическому качеству ПП РФ N 871 от 28.08.2014. В анализе «влияния на бюджет» учитывались затраты на рассматриваемые лекарственные препараты. Временной горизонт исследования составляет один год. В рам-

ках проводимого анализа «влияния на бюджет» подразумевается амбулаторное применение эзетимиба в комбинации со статинами у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском и гиперхолестеринемией.

На первом этапе анализа «влияния на бюджет» была определена численность целевой популяции пациентов и ожидаемое распределение пациентов. В связи с тем, что точечных эпидемиологических данных о численности рассматриваемой популяции пациентов – пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском, не достигающим целевых значений ХС ЛНП на максимально переносимых дозах статинов, – для России не доступны, мы произвели самостоятельный расчет, опираясь на более общие данные по эпидемиологии ССЗ и данные РКИ о достижении пациентов целевых значений по параметру ХС ЛНП (для ХС ЛНП достижение значений <50 мг/дл (<1,293 ммоль/л), что соответствует рекомендациям ЕАК/НОА 2020) [1]. По этой же причине не выделялась отдельно когорта возрастных пациентов, но отталкиваясь от природы ССЗ можно сделать допущение, что подавляющая доля из рассчитанной ниже численности относится к пожилой возрастной группе.

Категория пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском характеризуется прежде всего наличием т.н. атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний: ИБС, ишемический инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения, атеросклероз периферических артерий нижних конечностей и артерий другой локализации.

В соответствии с данными статистического сборника «Заболеемость всего населения России в 2019 г.» ФГБУ «ЦНИИОИЗ» МЗ РФ число таких пациентов составило 8 994 509 чел. [13]. Результаты ряда отечественных эпидемиологических исследований показывают [14,15], что частота гиперхолестеринемии у пациентов с очень высоким и высоким сердечно-сосудистым риском может достигать 80% или 7 195 607 чел. Результаты крупнейшего многоцентрового дважды слепого РКИ IMPROVE-IT [16], включавшего 18 144 пациентов, перенесших острый коронарный синдром, показали, что целевых значений ХС ЛНП <50 мг/дл (<1,293 ммоль/л) на фоне монотерапии статинами достигли 19% пациентов, на фоне комбинированной терапии статинами и эзетимибом целевых значений достигли 57% участников исследования. Данные исследования IMPROVE-IT позволяют сделать вывод о том, что добавление эзетимиба к терапии статинами позволяют достичь целевых уровней ХС ЛНП дополнительно у 38% пациентов. Целевые уровни ХС ЛНП не были достигнуты у 43% участников исследования, что является показанием к назначению ингибиторов PCSK9 в условиях современной клинической практики. В дальнейшем представленные результаты исследования IMPROVE-IT были экстраполированы на предполагаемую численность пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском и гиперхолестеринемией в России. Таким образом, из 7 195 607 пациентов с гиперхолестеринемией достичь целевых значений ХС ЛНП на монотерапии статинами могут 19% или 1 367 165 чел.

Тогда оставшимся 81% пациентов или 5 818 442 чел., не достигшим целевых значений ХС ЛНП (которые и будут являться целевой популяцией в проводимом анализе «влияния на бюджет») в отсутствии ЛП эзетимиба в перечне ЖНВЛП теоретически должны быть назначены в дополнении к статинам ЛП ингибиторов PCSK9.

При ожидаемой практике при условии включения ЛП эзетимиба в перечень ЖНВЛП достичь целевых значений ХС ЛНП на фоне комбинированной терапии статинами и эзетимибом смогут 46,91% пациентов, не достигших целевых значений ХС ЛНП на фоне монотерапии статинами или 2 734 331 чел., а комбинированная терапия ЛП ингибиторов PCSK9 потребует 53,08% пациентов или 3 094 111 чел.

Таблица 4. Цены на рассматриваемые ЛП

МНН	ТН	Форма выпуска	Цена с НДС, руб.	Цена с НДС, оптовой и розничной надбавкой, руб.
Цена за уп.				
Алирокумаб	Пралуэнт	Р-р. Для п/в 150 мг. N. 2	29 260,00	35697,2
Эволокумаб	Репата	Р-р. Для п/в 140 мг. N. 1	13 539,25	16517,89
Эзетимиб		Табл. 10 мг N. 30		619,88
Цена за табл., руб.				
Аторвастатин		Табл. 80 мг	11,7662925	14,3549

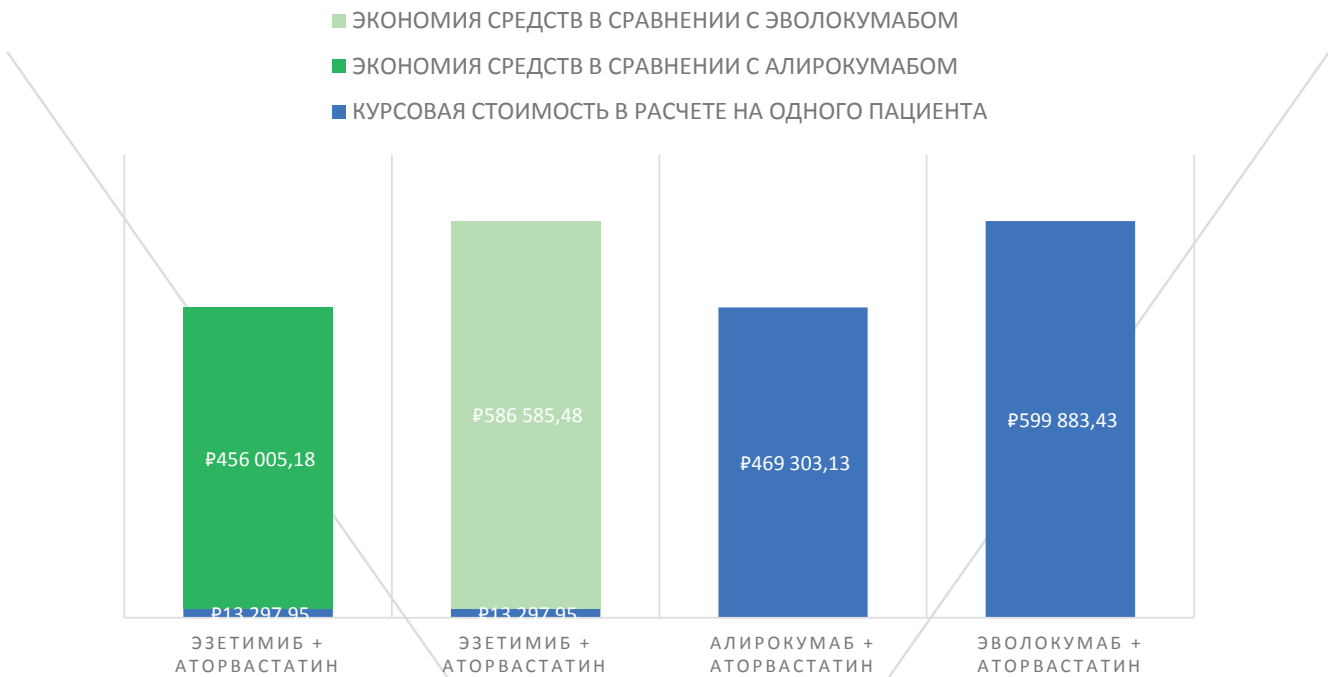


Рисунок 2. Результаты клинико-экономического анализа

Распределение внутри группы ингибиторов PCSK9 было установлено на основе данных соотношения реального потребления этих ЛП в 2019 году, в соответствии с которым доля пациентов, получающих алирокумаб составила 71,84%, а доля эволокумаба – 28,16%. Таким образом, бюджет текущей практики составляет 2,95 трлн. руб., тогда как при ожидаемой практике – 1,6 трлн. руб., следовательно, экономия бюджета при ожидаемой практике достигает 1,3 трлн. руб., что составляет 45,59% от бюджета текущей практики. Результаты анализа «влияния на бюджет» представлены в таблицах.

Реализованный подход позволил приблизительно обозначить предполагаемую численность пациентов, нуждающихся в терапии эзетимибом или ингибиторами PCSK9. Вместе с тем, рассчитанные на основе этого подхода значения бюджета при текущей практике и ожидаемой практике, очевидно, не соответствуют реальным объемам потребления ЛП ингибиторов PCSK9 и, фактически, демонстрируют существующую высокую неудовлетворенную потребность пациентов в эффективной терапии.

Однако, учитывая цели проводимой фармакоэкономической оценки – включение ЛП эзетимиб в перечень ЖНВЛП и предъявляемые требования ПП РФ № 871 от 28.08.2014, – результаты анализа «влияния на бюджет» должны были коррелировать с данными реального потребления, по этой причине нами рекурсивным методом на основе данных реального потребления ЛП ингибиторов PCSK9 в 2019 году в льготном амбулаторном сегменте была определена численность пациентов фактически получающих такую терапию и в последующем уже для неё был произведен анализ «влияния на бюджет», причем распределение при текущей практике соответствовало реальному потреблению ЛП ингибиторов PCSK9, а распределение при ожидаемой практике – установленным значениям, полученным входе изысканий из первого подхода. В 2019 году потребление в натуральном выражении алирокумаба составило 4 434 уп., а эволокумаба – 5 215 уп. [10], что с учетом режима дозирования указанных ЛП, соответствовало лечению в течение года 370 пациентов алирокумабом и 145 пациентов эволокумабом. В расчетах был также учтено, что ЛП ингибиторов PCSK9 могут назначаться как при первичной гиперхолестеринемии, так и при семейной гиперхолестеринемии. Ввиду отсутствия иных источников данных для определения указанного распределения в использовании ЛП ингибиторов PCSK9 между показаниями, нами было сделано допущение, что назначение ЛП ингибиторов PCSK9 в 90% случаев происходит по показанию первичная гиперхолестеринемия. Тогда из 515 пациентов, которые получали в качестве терапии ингибиторы PCSK9, для проводимого нами анализа «влияния на бюджет» релевантны 464 пациента.

Затраты на лечение 464 пациентов при текущей практике составят 234,82 млн. руб., а при ожидаемой практике – 127,78 млн. руб.;

экономия бюджета при ожидаемой практике составляет 45,59% или 107,05 млн. руб. Таким образом, с позиции анализа «влияния на бюджет» ЛП эзетимиб характеризуется благоприятным профилем.

Проведенный анализ чувствительности результатов клинико-экономической оценки и оценки «влияния на бюджет» при изменении факторов стоимости рассматриваемых лекарственных препаратов, числа пациентов и доли пациентов на каждом из лекарственных препаратов в диапазоне + 15% продемонстрировал устойчивость полученных оценок.

Помимо этого, проведенный анализ «влияния на бюджет» обозначил проблему недостаточной обеспеченности пациентов, которые при монотерапии статинами не достигли целевых значений показателя ХЛ-ЛНП, показанными согласно клиническим рекомендациям ЛП следующих линий терапии. В этой связи, применение ЛП группы холестерина абсорбции ингибиторов, как эффективного ЛП в качестве комбинированной терапии со статинами является решением проблемы неудовлетворенной потребности указанной группы пациентов, так как обеспечение всех нуждающихся пациентов ЛП ингибиторов PCSK9 маловероятно по причине их высокой стоимости и значительной численности пациентов.

Случай ЛП группы холестерина абсорбции ингибиторов представляет большой интерес с точки зрения лекарственного обеспечения, так как организационно сложилась ситуация нарушения преемственности лечения, когда лекарственные препараты первой и третьей линии терапии включены в перечень ЖНЛВП, а лекарственный препарат промежуточной второй линии – ингибитор холестерина абсорбции – в этот перечень не входит, что негативным образом сказывается на его доступности для пациентов. Такая ситуация представляется тем более нелогичной, так как в перечень ЖНВЛП включены инновационные и дорогостоящие ЛП моноклональных антител ингибиторов PCSK9 для третьей линии терапии, а зарегистрированный более 10 лет назад относительно недорогой ЛП для второй линии терапии в перечень ЖНВЛП не входит.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целях сохранения здоровья пациентов старшего возраста были адаптированы методические подходы к фармакоэкономическому обоснованию включения лекарственных препаратов (ЛП) для лечения дислипидемий в перечень ЖНВЛП и проведена соответствующая оценка ЛП группы холестерина абсорбции ингибиторов, которая показала, что с точки зрения системы здравоохранения, наличие ЛП этой группы в перечне окажет положительный эффект на бюджет, увеличив доступность этого ЛП для пациентов и отсрочив назначение дорогостоящих ЛП класса ингибиторов PCSK9. С клинической точки зрения увеличение доступности ЛП группы холестерина абсорбции ингибиторов для пациентов при их включении в перечень ЖНВЛП позволит обеспечить соблюдение надлежащей последовательности линии терапий в лечении дислипидемий.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кухарчук В.В. и соавт. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/Национального общества по изучению атеросклероза (НОА, Россия) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (2020). Евразийский кардиологический журнал. 2020;(2):6-29. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-2-6-29>
2. Концевая Анна Васильевна, Драпкина Оксана Михайловна, Баланова Юлия Андреевна, Имаева Асия Эмверовна, Суворова Евгения Игоревна, Худяков Михаил Борисович Экономический ущерб сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации в 2016 году // РФК. 2018. №2.
3. ТАСС – [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://tass.ru/obschestvo/4335480> Дата обращения: 03.05.2022
4. Grinshtein Yul, Shabalin VV, Ruf RR, Petrova MM, Shalnova SA. Prevalence of dyslipidemia among the population of a large region of Eastern Siberia and its association with sociodemographic and behavioral factors. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2018;21(5):63-69. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20182105163>
5. Grinshtein Yu.I., Shabalin V.V., Ruf R.R., Shalnova S.A., Drapkina O.M. Prevalence of a combination of hypertension and dyslipidemia among the adult population of a large East Siberian region. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(4):2865. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2865>
6. Концевая Анна Васильевна, Баланова Юлия Андреевна, Имаева Асия Эмверовна, Худяков Михаил Борисович, Карпов Олег Ильич, Драпкина Оксана Михайловна Экономический ущерб от гиперхолестеринемии на популяционном уровне в Российской Федерации // РФК. 2018. №3.
7. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. Режим доступа: www.grls.rosminzdrav.ru. Дата обращения: 08.2022
8. Khan SU, Talluri S, Riaz H, Rahman H, Nasir F, Bin Riaz I, Sattur S, Ahmed H, Kaluski E, Krasuski R. A Bayesian network meta-analysis of PCSK9 inhibitors, statins and ezetimibe with or without statins for cardiovascular outcomes. *Eur J Prev Cardiol*. 2018 May;25(8):844-853. doi: 10.1177/2047487318766612. Epub 2018 Mar 23. PMID: 29569492.
9. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, Chen JZ, Chen QH, Li GN, Xie J, Kang LN, Xu B. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med*. 2015 Jun 23;13:123. doi: 10.1186/s12916-015-0358-8. PMID: 26099511; PMCID: PMC4477483.
10. Данные системы аналитики рынка государственных закупок лекарств, медицинского оборудования и изделий медицинского назначения ГК Headway
11. Фарм-индекс. [Электронный ресурс]. Режим доступа: www.pharmindex.ru. Дата обращения: 09.2022
12. Государственный реестр предельных отпускных цен производителя. [Электронный ресурс]: www.grls.rosminzdrav.ru. Дата обращения: 09.2022
13. Заболеваемость всего населения России в 2019 году. Статистические материалы. Часть II. ФГБУ «Центральный научный институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ РФ Москва, 2020
14. Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006;5(5):58-63.
15. Н.М. Ахмеджанов и соавт Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования арго): часть I // РФК. 2015. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/analiz-rasprostranennosti-giperholesterinemii-v-usloviyah-ambulatornoy-praktiki-po-dannym-issledovaniya-argo-chast-i> (дата обращения: 07.15.2022).
16. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, White JA, Ter-shakovec AM, Blazing MA, Braunwald E. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation*. 2015 Sep 29;132(13):1224-33. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018381. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26330412.

PHARMACOECONOMIC RATIONALE FOR THE TREATMENT OF LIPOPROTEIN METABOLISM DISORDERS IN OLDER PEOPLE

Yagudina R.I., Serpik V.G., Kulikov A.Yu., Arinina E.E.

FGBI «National Research Institute of Public Health named after N.A.Semashko», Moscow, Russia

ABSTRACT:

In order to preserve the health of elderly patients, methodological approaches to the pharmacoeconomic substantiation of the inclusion of drugs for the treatment of dyslipidemia in the list of vital and essential drugs (EDL) were adapted and an appropriate assessment of the drug of cholesterol absorption inhibition was carried out, which showed that from the point of view of the healthcare system, the presence of this drug in the list will have a positive effect: Impact on the budget by increasing the availability of this drug for patients and delaying the prescription of expensive drugs of the PCSK9 inhibitor class. From a clinical point of view, increasing the availability of cholesterol absorption inhibition drugs for patients when it is included in the list of essential drugs will ensure that the correct sequence of the therapeutic line is followed in the treatment of dyslipidemia.

KEYWORDS: *pharmacoeconomics, hypercholesterolemia, clinical and economic analysis, budget impact analysis, EDL, ezetimibe, PCSK9.*