

ВОПРОСЫ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ

PHARMACOECONOMICS

Фармакоэкономический анализ использования агонистов рецепторов тромбopoэтина при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре

Pharmacoeconomic Analysis of the Use of Thrombopoietin Receptors Agonists in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Therapy

В.А. Шуваев¹, С.В. Волошин¹, А.К. Хаджидис²,
А.В. Четкин¹

VA Shuvaev¹, SV Voloshin¹, AK Hadzhidis²,
AV Chechetkin¹

¹ ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА», ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 194100

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

Актуальность. Появившиеся в последние годы новые препараты — миметики тромбopoэтина — позволяют с высокой долей вероятности получить клинический ответ у больных с хронической формой идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), резистентной к глюкокортикоидам. Вместе с тем высокая стоимость препаратов и необходимость длительного лечения требуют проведения фармакоэкономического анализа касательно использования агонистов рецепторов тромбopoэтина при лечении ИТП.

Background. New medications, thrombopoietin mimetics which were recently introduced into clinical practice allowed to achieve clinical response in patients with chronic glucocorticoid-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). However, the high cost and the need for long-term administration necessitate a pharmacoeconomic analysis of the use of thrombopoietin receptors agonists in the treatment of ITP.

Цель. Оценить эффективность затрат на терапию хронической формы ИТП, резистентной к глюкокортикоидам, с помощью миметиков тромбopoэтина (ромиплостима и элтромбопага) и иммуносупрессивной терапии.

Aim. To assess the cost-effectiveness of the use of thrombopoietin mimetics (romiplostim and eltrombopag) and immunosuppressive therapy in the treatment of chronic glucocorticoid-resistant ITP.

Материалы и методы. Проводилось марковское моделирование диагностики и лечения ИТП в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению первичной ИТП. Анализ применения агонистов рецепторов тромбopoэтина (ромиплостима и элтромбопага) и иммуносупрессивной терапии осуществляли с позиции системы здравоохранения методом «стоимость-полезность». Временной период (горизонт) исследования — 5 лет.

Materials & Methods. The Markov modelling of diagnosis and treatment of ITP was conducted in accordance with the National guidelines for diagnosis and treatment of primary ITP. The cost-benefit analysis of the use of thrombopoietin receptors agonists (romiplostim and eltrombopag) and immunosuppressive therapy was performed. The time period (horizon) of the study was 5 years.

Результаты. Миметики тромбopoэтина характеризуются более высокой стоимостью, но также большей эффективностью по сравнению с иммуносупрессивной терапией. Эффективность затрат для достижения 1 QALY при лечении элтромбопагом составляет 1,33 млн рублей, ромиплостимом — 4,2 млн рублей, а при иммуносупрессивной терапии — 0,17 млн рублей. Наименьшие дополнительные затраты при сравнении с иммуносупрессивной терапией имела стратегия использования элтромбопага, тогда как для использования ромиплостима необходимо было почти в 2 раза больше средств. Установлены пороговые значения соотношения стоимостей агонистов рецепторов тромбopoэтина для экономического обоснования выбора препарата. Использование ромиплостима может быть экономически оправданным при стоимости 1 флако-

Results. The therapy with thrombopoietin mimetics had higher costs but was shown to be more effective compared to immunosuppressive therapy. The cost-effectiveness for achieving 1 QALY in the treatment was 1.33 million rubles with eltrombopag, 4.2 million rubles with romiplostim, and 0.17 million rubles with immunosuppressive therapy. The lowest additional costs compared to immunosuppressive therapy had eltrombopag treatment, whereas romiplostim treatment doubled the additional costs. The threshold values of the ratio of thrombopoietin receptors agonists costs were determined for the cost-benefit analysis. The use of romiplostim is cost-effective at a price for 1 vial of 15–18 % less than for 1 package of eltrombopag. The total cumulative burden of treatment of chronic ITP for 5 years may be 7.18 billion rubles with the use of eltrombopag, 23.23 billion rubles with romiplostim, and 0.91 billion rubles with immunosuppressive therapy only. The results confirm the need for budgeting the diagnosis and treatment of ITP not as a

на на 15–18 % меньше стоимости упаковки элтромбопага. Общее совокупное влияние на бюджет лечения хронической ИТП в течение 5 лет может составить 7,18 млрд рублей при использовании элтромбопага, 23,23 млрд рублей при терапии ромиплостимом, 0,91 млрд рублей при использовании только иммуносупрессивной терапии. Полученные результаты подтверждают необходимость финансирования диагностики и лечения ИТП не в рамках общего подхода к обоснованию затрат в здравоохранении, а в соответствии с концепцией ИТП как орфанного заболевания.

Заключение. Разработанная фармакоэкономическая модель может быть использована при оценке целесообразности затрат на внедрение новых стратегий диагностики и лечения и оптимизации расходования бюджетных средств.

Ключевые слова: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, ромиплостим, элтромбопаг, эффективность затрат.

Получено: 15 мая 2017 г.

Принято в печать: 7 августа 2017 г.

Для переписки: Василий Анатольевич Шуваев, канд. мед. наук, ул. 2-я Советская, д. 16, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 191024; e-mail: shuvaev77@mail.ru

Для цитирования: Шуваев В.А., Волошин С.В., Хаджидис А.К., Чететкин А.В. Фармакоэкономический анализ использования агонистов рецепторов тромбопоэтина при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре.

Клиническая онкогематология. 2017;10(4):435–42.

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-435-442

part of general approach, but to consider ITP as an orphan disease.

Conclusion. The developed pharmacoeconomic model can be used as an assessment tool of the costs of new diagnostic approaches and treatment strategies and optimizing budget expenditures.

Keywords: idiopathic thrombocytopenic purpura, romiplostim, eltrombopag, cost-effectiveness.

Received: May 15, 2017

Accepted: August 7, 2017

For correspondence: Vasili Anatol'evich Shuvaev, PhD, 16 2-ya Sovetskaya str., Saint Petersburg, Russian Federation, 191024; e-mail: shuvaev77@mail.ru

For citation: Shuvaev VA, Voloshin SV, Khadzhdidis AK, Chechetkin AV. Pharmacoeconomic Analysis of the Use of Thrombopoietin Receptors Agonists in Idiopathic Thrombocytopenic Purpura Therapy. Clinical oncohematology. 2017;10(4):435–42 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-435-442

ВВЕДЕНИЕ

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), или первичная иммунная тромбоцитопения (болезнь Верльгофа), — это заболевание с изолированной иммунной тромбоцитопенией менее $100 \times 10^9/\text{л}$ [1–3].

Заболеваемость ИТП в мире составляет 1,6–3,9 случая на 100 000 населения в год, распространенность колеблется от 4,5 до 20 случаев на 100 000 населения. Большинство больных ИТП, находящихся под наблюдением гематологов, имеют хроническую форму течения с длительностью более 12 мес. от момента заболевания [4].

Диагноз ИТП устанавливается путем исключения. Для диагностики ИТП необходимо полное комплексное обследование, исключающее вторичную иммунную тромбоцитопению.

Клинически проявления болезни соотносятся со степенью тромбоцитопении. В основном это спонтанный или посттравматический кожный геморрагический синдром, петехии и экхимозы на слизистых, носовые и десневые кровотечения, мено- и метроррагии, реже — желудочно-кишечные кровотечения и гематурия.

По характеру и выраженности геморрагический синдром при ИТП оценивается в соответствии с классификацией ВОЗ [5]:

0 степень — отсутствие геморрагического синдрома;

I степень — петехии и экхимозы (единичные);

II степень — незначительная потеря крови (мелена, гематурия, кровохарканье);

III степень — выраженная потеря крови (кровотечение, требующее переливания крови или кровезаместителей);

IV степень — тяжелая кровопотеря (кровоизлияния в головной мозг и сетчатку глаза, кровотечения, заканчивающиеся летальным исходом).

Основная цель терапии ИТП — купирование геморрагического синдрома путем нормализации или повышения тромбоцитов до безопасного уровня. Безопасным считается количество тромбоцитов $50 \times 10^9/\text{л}$ и выше, что обеспечивает нормальное состояние больного без спонтанной кровоточивости и не снижает качества его жизни. Лечение больных ИТП должно быть основано на индивидуальном подходе, который обусловлен не только количеством тромбоцитов, но и выраженностью геморрагического синдрома, наличием сопутствующих заболеваний, образом жизни пациента, осложнениями от ранее проводимой терапии, планируемыми хирургическими вмешательствами и др.

Основными достижениями последних лет в лечении ИТП является внедрение агонистов рецеп-

торов (миметиков) тромбопоэтина, обладающих новым патогенетическим механизмом действия. Они активируют рецептор тромбопоэтина и действуют аналогично ему, стимулируя выработку тромбоцитов, особенно при хронических рецидивирующих и резистентных формах болезни. Это позволяет получить ответ благодаря высокой эффективности и скорости достижения результата из-за иного механизма действия [6]. В настоящее время в Российской Федерации зарегистрировано два препарата из этой инновационной группы: ромиплостим и элтромбопаг.

Ромиплостим — препарат для подкожного введения 1 раз в неделю, в среднем эффективен у 95 % больных, у 79–90 % — после спленэктомии и у 88–97 % — до нее. Доза препарата индивидуальна и постепенно «титруется» из расчета 1–10 мкг/кг массы тела для установления минимальной, повышающей количество тромбоцитов до более $50 \times 10^9/\text{л}$, и поддержания их количества в интервале $50\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$. Начальная доза составляет 1 мкг/кг массы тела, средняя дозировка — 4–5 мкг/кг. Время ожидаемого ответа 2 нед. При первоначально двукратном стабильном числе тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ в течение первых 2 нед. лечения доза повышается на 1 мкг/кг. Количество тромбоцитов контролируется еженедельно. Максимальная разовая доза составляет 10 мкг/кг массы тела [3, 7, 10].

Элтромбопаг — препарат для ежедневного приема внутрь. Эффективность в среднем составляет 85 %. Результаты терапии у больных после спленэктомии или без нее равны 60–80 и 72–88 % соответственно. Препарат используется в таблетированной форме в дозе 25, 50 и 75 мг ежедневно внутрь за 2 ч до или после еды. При употреблении в пищу молочных продуктов или минеральных добавок, содержащих алюминий, кальций, железо, магний, селен и цинк, а также лекарственных средств с обволакивающим действием этот интервал увеличивают до 4 ч. Доза элтромбопага индивидуальна и подбирается постепенно, начиная с дозы 50 мг в сутки ежедневно внутрь. При числе тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$ через 2 нед. после начала терапии дозу повышают до максимальной (75 мг в сутки) при еженедельном контроле показателей крови. При достижении количества тромбоцитов в интервале $50\text{--}200 \times 10^9/\text{л}$ доза не меняется. До установления индивидуальной дозы первоначальный мониторинг клинического анализа крови с подсчетом количества тромбоцитов по мазку следует осуществлять еженедельно, биохимические показатели функции печени оценивают каждые 2 нед. После подбора индивидуальной дозы контроль этих показателей крови можно проводить 1 раз в месяц. Клинико-гематологический эффект в виде купирования геморрагического синдрома и повышения содержания тромбоцитов выше безопасного уровня ($50 \times 10^9/\text{л}$) наступает через 2 нед. после начала лечения у 80 % больных. Побочные действия (головная боль и гепатобилиарные события в виде транзиторного повышения активности аминотрансфераз различной степени) в 13 % случаев приводят к необходимости назначения гепатопротекторов, снижению дозы, а в тяжелых случаях — к отмене препарата [3, 8, 9, 10].

В соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению первичной ИТП в отечественной практике принят следующий алгоритм лечения хронической формы ИТП [3]:

Терапия первой линии:

- глюкокортикостероиды (ГКС) в случае хорошего ответа на препараты данной группы и при редких эпизодах рецидива глубокой тромбоцитопении;
- внутривенный иммуноглобулин — терапия «скорой помощи».

Терапия второй линии:

- спленэктомия;
- ромиплостим.

Терапия третьей линии:

- миметики тромбопоэтина: ромиплостим и элтромбопаг;
- ритуксимаб;
- другая иммуносупрессивная терапия (азатиоприн, циклофосфамид, винкристин, циклоспорин А и др.).

В проекте новой редакции рекомендаций вторая линия терапии ИТП представлена спленэктомией → агонисты рецепторов тромбопоэтина (ромиплостим, элтромбопаг) [10]. Основным препятствием для широкого внедрения миметиков тромбопоэтина в клиническую практику лечения ИТП является их высокая стоимость. С другой стороны, их высокая эффективность, особенно при резистентности к другим методам лечения, делает целесообразной постановку вопроса об обоснованности затрат на их использование. Несмотря на сходную эффективность двух зарегистрированных в настоящее время препаратов, они имеют и некоторые отличия в пути введения, терапевтической широте доз, побочных эффектах и стоимости. Накопленный опыт использования ромиплостима и элтромбопага как в клинических исследованиях, так и в реальной клинической практике позволяет провести фармакоэкономическое моделирование применения миметиков рецепторов тромбопоэтина в лечении ИТП.

Цель и задачи исследования

Целью работы было оценить фармакоэкономические аспекты применения агонистов рецепторов тромбопоэтина в лечении хронической формы первичной иммунной тромбоцитопении. Для достижения целей исследования определяли факторы, оказывающие наибольшее влияние на результат моделирования, и пороговые значения клинических и экономических показателей, при которых применение того или иного агониста рецептора тромбопоэтина либо остальных средств лечения (иммуносупрессивная терапия — ИТ) будет экономически целесообразным.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использовалась созданная с помощью метода марковских цепей фармакоэкономическая модель терапии хронической формы ИТП (рис. 1). Различные методы ИТ считали равнодоступными. Проводились два вида фармакоэкономического анализа: оценка эффективности затрат методом «стоимость-полезность» при

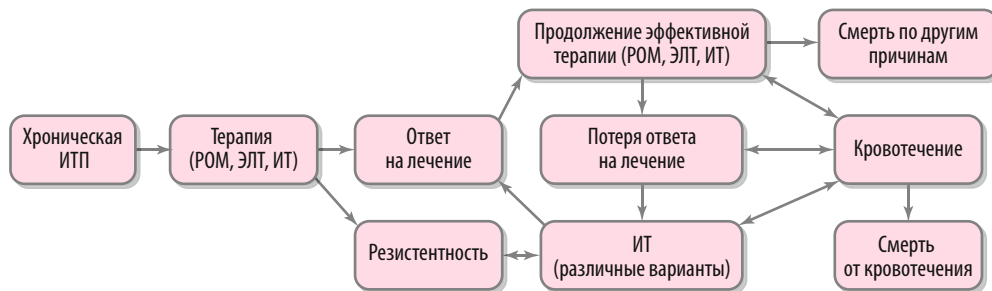


Рис. 1. Модель терапии хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП)

ИТ — иммуносупрессивная терапия; РОМ — ромиплостим; ЭЛТ — элтромбопаг.

Fig. 1. The model of treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)

ИТ — immunosuppressive therapy; РОМ — romiplostim; ЭЛТ — eltrombopag.

использовании различных стратегий лечения когорты больных за 5 лет и оценка совокупного влияния на бюджет Российской Федерации прямых затрат на лечение больных хронической ИТП с резистентностью к ГКС в течение 5 лет [10].

Продолжительность марковского цикла — 12 нед. Объем совокупных прямых затрат сопоставляли с критерием полезности — количеством дополнительных лет жизни с поправкой на качество (QALY). Пороговым уровнем принятия решения (willingness to pay limit, WPL), при котором внедрение новой стратегии экономически оправданно, считали стоимость 1 QALY ниже 3-кратного размера валового внутреннего продукта на 1 жителя страны. Для РФ по экономическим результатам 2016 г. этот показатель составил 1,77 млн рублей [12].

Оценочное число больных с хронической формой ИТП с резистентностью к ГКС в национальных масштабах в рамках моделирования было определено у 1000 человек, дополнительное количество вновь выявленных больных хронической ИТП с ГКС-резистентностью ежегодно — 100 человек, что соответствует данным Российского регистра ИТП [4]. Частота достижения ответов, развития клинически значимых проявлений геморрагического синдрома при различных вариантах лечения и показатели качества жизни (полезности) для разных клинических состояний ИТП были выбраны по данным клинических и фармакоэкономических исследований и регистра больных [3, 4, 7, 9, 13–17]. Использовалась стоимость лекарственных средств по результатам государственных закупок в г. Санкт-Петербурге за период 2015–2016 гг. [18]. При проведении анализа стоимости-полезности применялась ставка дисконтирования 3 %. Анализ влияния на бюджет проводился без использования дисконтирования. Значения входных параметров, использованных в модели, приведены в табл. 1–4.

Формулы расчетов коэффициентов стоимости-полезности и эффективности дополнительных затрат (ICUR) в расчете на 1 QALY представлены ниже. Для анализа чувствительности использовали имитационное моделирование с помощью симуляции Монте-Карло. Проводили индивидуальные расчеты каждой модели в 85 случаях, имитируя 85 регионов Российской Федерации. Оценку устойчивости модели выполняли с помощью регрессионного анализа,

при этом для подстановки вероятности переходов между клиническими состояниями использовали вариационный ряд бета-распределения, подстановку значений затрат осуществляли с помощью гамма-распределения. Математическое ожидание всех рядов приводили к базовым значениям модели. Статистически значимыми считали показатели с $p < 0,05$. Для выбранных клинико-экономических параметров рассчитывали графики порогов экономической целесообразности (доминирования) модели ромиплостима или элтромбопага, а также других методов лечения ИТП (ИТ).

Формула подсчета стоимости-полезности затрат на лечение хронической ИТП:

$$CUR = \sum_{i=1}^{20} OS \times \left(\frac{Cost_{mon} + Cost_{tr} + Cost_{ptr} + Cost_{res} + Cost_{bl}}{U_{or} + U_{nr} + U_{bl}} \right),$$

где CUR — отношение стоимость-полезность стратегии лечения; OS — общая выживаемость; $Cost_{mon}$ — стоимость мониторинга лечения; $Cost_{tr}$ — стоимость основной терапии; $Cost_{ptr}$ — стоимость профилактической гемостатической терапии; $Cost_{res}$ — стоимость стационарного лечения геморрагического синдрома; $Cost_{bl}$ — затраты на лечение кровотечения; U_{or} — совокупная полезность больных в общем ответе; U_{nr} — совокупная полезность больных при отсутствии ответа; U_{bl} — совокупная полезность больных с кровотечением.

Формула сравнения стоимости-полезности стратегий лечения хронической ИТП:

$$ICUR_{2 \rightarrow 1} = \frac{Cost_2 - Cost_1}{U_2 - U_1},$$

где $ICUR$ — эффективность затрат для получения 1 QALY; $Cost$ — общие прямые затраты на диагностику и лечение ИТП; U — совокупная полезность больных с ИТП.

Частота переключения на другую ИТ при отсутствии ответа у больных после спленэктомии была выбрана равной 46 %, без предшествующей спленэктомии — 41,7 %. Летальность от причин, не связанных с ИТП (сопутствующие заболевания и др.), была оценена в 0,2 % в год. Частота развития кровотечения за цикл лечения при отсутствии ответа на терапию была выбрана как 2,34 %, при ответе на терапию — 0,66 %. Вероятность летального исхода от кровотечений при

Таблица 1. Значения входных параметров фармакоэкономической модели: стоимость диагностических процедур и лекарственных средств

Параметр модели	Стоимость, рубли
Развернутый клинический анализ крови	600,00
Биохимический анализ крови	1950,00
Коагулограмма	700,00
Амбулаторное посещение гематолога	532,70
Стационарное лечение ИТП, 1 госпитализация	21 763,40
Кровотечение из пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, остановленное оперативно, + 4 трансфузии эритроцитарной массы	45 732,40
Ромиплостим 250 мкг, флакон	70 086,50
Элтромбопаг 50 мг, таблетки 28 шт.	135 134,52
Внутривенный иммуноглобулин в расчете на 1 г	5357,21
Ритуксимаб 500 мг, флакон	61 420,66
Азатиоприн 50 мг, таблетки 50 шт.	238,00
Циклофосфамид 50 мг, таблетки 50 шт.	530,00
Циклоспорин 50 мг, капсулы 50 шт.	1935,00
Винкристин 1 мг, флакон	117,58
Преднизолон 5 мг, таблетки 100 шт.	66,00
Этамзилат 250 мг, таблетки 50 шт.	26,99
Аскорутин, таблетки 50 шт.	46,00
Ставка дисконтирования, %	3

отсутствии ответа на терапию оценена в 0,1 %, при наличии ответа — 0,02 %.

Результаты моделирования были представлены в графическом виде в диаграммах Microsoft Excel. Статистический анализ проводился с использованием методов описательной статистики. Обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office 2016 и Statistica 9.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа стоимости-эффективности лечения когорты из 1000 больных хронической ИТП, резистентной к ГКС, показали, что общие затраты, как и общая полезность, будут максимальными при использовании ромиплостима. Минимальные затраты, как и минимальная польза, будут получены при ис-

Таблица 2. Значения входных параметров фармакоэкономической модели: число больных с хронической формой ИТП, резистентной к терапии глюкокортикоидами, частота диагностических исследований и продолжительность терапии

Параметр модели	Значение
Число больных в 2016 г.	1000
Число больных, дополнительно выявляемых в год	100
Доля больных после脾эктомии	50 %
Клинический анализ крови	
Количество исследований во время индукции ответа	12
Количество исследований в год при ответе на терапию	4
Количество исследований в год при резистентности	24
Биохимические показатели крови	
Количество исследований во время индукции ответа	1 (индукция ромиплостимом) 6 (индукция элтромбопагом или иммуносупрессивной терапией)
Количество исследований в год при ответе на терапию	2
Количество исследований в год при резистентности	2
Коагулограмма	
Количество исследований во время индукции ответа	1
Количество исследований в год при ответе на терапию	1
Количество исследований в год при резистентности	2
Амбулаторное посещение гематолога	
Количество посещений во время индукции ответа	6
Количество посещений в год при ответе на терапию	4
Количество посещений в год при резистентности	12
Продолжительность курса индукции ответа, временной цикл моделирования, нед.	12
Временной период исследования, годы	5

пользовании ИТ. Использование элтромбопага характеризовалось промежуточными общими затратами и полученным количеством QALY.

Таблица 3. Значения входных параметров фармакоэкономической модели: результаты терапии

Параметр модели	Ответ на терапию		Отмена терапии при ответе в цикле	
	Больные после脾эктомии	Больные без脾эктомии	Больные после脾эктомии	Больные без脾эктомии
Ромиплостим	79 %	88 %	2,08 %	2,08 %
Элтромбопаг	80 %	80 %	4,28 %	3,0 %
Спленэктомия	—	94 %	3,1 %	—
Внутривенный иммуноглобулин	80 %	80 %	96,88 %	96,88 %
Ритуксимаб	58 %	58 %	14,4 %	14,4 %
Азатиоприн	63 %	50 %	13,2 %	13,2 %
Циклофосфамид	61 %	70 %	9,9 %	9,9 %
Циклоспорин	63 %	50 %	16,5 %	20,7 %
Винкристин	53 %	67 %	86,1 %	86,1 %

Таблица 4. Показатели полезности при различных клинических состояниях

Клиническое состояние	Коэффициент полезности
Терапия ромиплостимом, геморрагического синдрома нет	0,860
Терапия ромиплостимом, наличие геморрагического синдрома	0,805
Терапия элтромбопагом, геморрагического синдрома нет	0,863
Терапия элтромбопагом, наличие геморрагического синдрома	0,734
Ответ на терапию, геморрагического синдрома нет	0,863
Ответ на терапию, наличие геморрагического синдрома	0,734
Ответа на терапию нет, геморрагического синдрома нет	0,841
Ответа на терапию нет, наличие геморрагического синдрома	0,732
Кровотечение	0,450

Таблица 5. Показатели стоимости-полезности при использовании элтромбопага, ромиплостима и иммуносупрессивной терапии для лечения когорты из 1000 больных хронической ИТП, резистентной к глюкокортикоидам, в течение 2017–2021 гг.

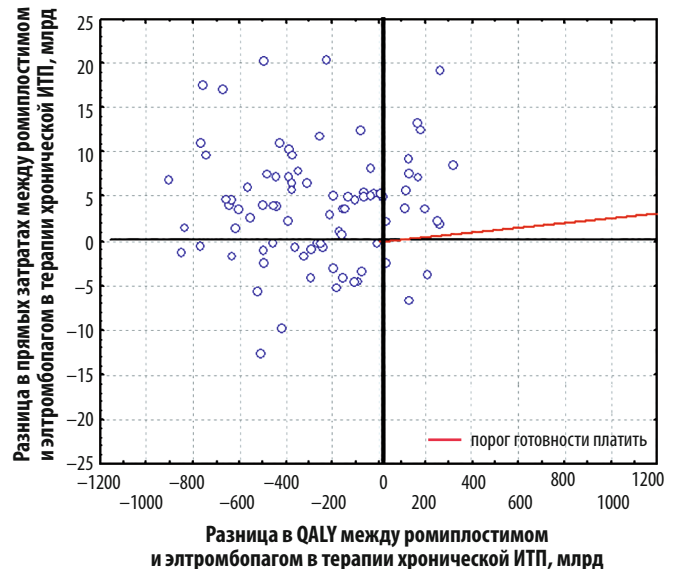
Стратегия лечения	Общие затраты, млн рублей	Общая полезность, QALY	Стоимость-полезность, затраты на 1 QALY, млн рублей
Элтромбопаг	5515,70	4145,25	1,33
Ромиплостим	17 902,02	4267,11	4,20
Иммуносупрессивная терапия	692,39	4023,24	0,17

Показатели стоимости-полезности, т. е. количество необходимых затрат для получения 1 QALY, при сравнении миметиков тромбопоэтина были меньше для элтромбопага, чем для ромиплостима (табл. 5).

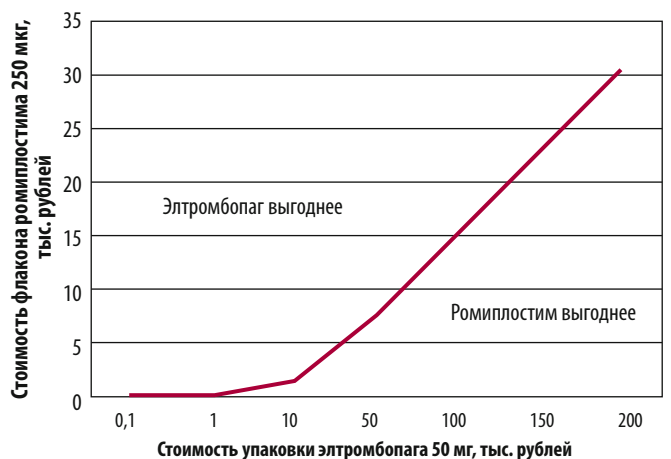
Результаты попарного сравнения стратегий лечения с вычислением дополнительных затрат (ICUR), необходимых для получения 1 QALY, приведены на рис. 2 и в табл. 6. Наименьшие дополнительные затраты при сравнении с ИТ имела стратегия использования элтромбопага, тогда как для ромиплостима в сравнении с ИТ требовалось почти в 2 раза больше средств. Сравнение ромиплостима с элтромбопагом показало необходимость затрат более 100 млн рублей для получения 1 QALY, что не может быть экономически целесообразным. Результаты симуляции показали, что с вероятностью 96 % стратегия элтромбопага будет более экономически обоснованной по сравнению с ромиплостимом.

Кроме того, определяли пороговые соотношения цен миметиков тромбопоэтина (рис. 3). Результаты анализа чувствительности модели показали, что использование ромиплостима может быть экономически оправданно только при стоимости 1 флакона менее 15–18 % от цены упаковки элтромбопага (в диапазоне стоимости элтромбопага 10 000–200 000 рублей).

Следует отметить, что все величины ICUR в сравнениях миметиков тромбопоэтина и ИТ превышали традиционный порог принятия решения в здравоохранении.

**Рис. 2.** Симуляция сравнения стоимости-полезности затрат диагностики и лечения хронической ИТП при использовании ромиплостима и элтромбопага**Fig. 2.** Cost-benefit simulated treatment comparison of diagnostic and treatment costs for chronic ITP with romiplostim and eltrombopag**Таблица 6.** Сравнение стратегий лечения хронической ИТП, резистентной к глюкокортикоидам: величина дополнительных затрат (ICUR), необходимых для получения 1 QALY, при моделировании на популяционном уровне в течение 2017–2021 гг.

Сравнение стратегий лечения	Разница совокупных затрат, млн рублей	Разница полезности, QALY	ICUR, стоимость-полезность 1 QALY, млн рублей
Элтромбопаг → иммуносупрессивная терапия	4823,31	122,00	39,53
Ромиплостим → иммуносупрессивная терапия	17 209,63	243,87	70,57
Ромиплостим → элтромбопаг	12 386,32	121,86	101,64

**Рис. 3.** Пороговые значения стоимостей для экономической выгоды использования ромиплостима и элтромбопага в модели диагностики и лечения хронической ИТП**Fig. 3.** Cost thresholds of the cost-effectiveness of romiplostim and eltrombopag in the model of diagnosis and treatment of chronic ITP

ранении. Полученные результаты подтверждают необходимость финансирования диагностики и лечения ИТП не в рамках общего подхода к обоснованию затрат в здравоохранении, а в соответствии с концепцией ИТП как орфанного заболевания. При этом более значительный размер финансовых затрат в сравнении со средним уровнем в здравоохранении обоснован малым количеством больных и наличием терапии, принципиально меняющей течение заболевания [19].

Результаты анализа совокупных прямых затрат на диагностику и лечение хронической ИТП, резистентной к ГКС, и стоимости-полезности затрат на популяционном уровне при использовании разных стратегий лечения в течение 5 лет представлены на рис. 4. и в табл. 7. Наименьшие затраты для диагностики и лечения ИТП ожидаются при использовании только ИТ, однако ее использование сопряжено и с наименьшим эффектом — минимальной полезностью. В то же время миметики тромбопоэтина характеризуются более высокой стоимостью, хотя и большей полезностью применения.

Прямых сравнительных исследований ромиплостима и элтромбопага для лечения хронической ИТП, резистентной к ГКС, не проводилось. Оба миметика тромбопоэтина имеют преимущество по сравнению с плацебо и ИТ в отношении эффективности достижения безопасного уровня тромбоцитов и снижения риска кровотечений и рекомендованы для использования [3, 7, 17].

Фармакоэкономические сравнения стоимости дополнительных затрат по сравнению с ИТ в лечении хронической ИТП, резистентной к ГКС, были проведены как для ромиплостима, так и для элтромбопага. Первоначальный анализ производителей лекарственных препаратов был впоследствии скорректирован в ходе независимой экспертизы сотрудниками Национального института общественного здоровья (NICE) Великобритании [16, 17, 20].

В фармакоэкономическом анализе ромиплостима стоимость 1 QALY (ICUR) была оценена следующим образом:

- 16 333–28 556 фунтов стерлингов (1,3–2,2 млн рублей) для больных ИТП без спленэктомии;
- 15 596–109 802 фунта стерлингов (1,2–8,5 млн рублей) для больных ИТП, перенесших спленэктомию [15].

Значительный интервал был обусловлен сценариями с включением и без использования ритуксимаба, а также учетом количества вводимого лекарственного средства или количества флаконов на одно введение.

Элтромбопаг имел следующие фармакоэкономические характеристики сравнения с ИТ:

- 16 851 фунт стерлингов (1,3 млн рублей) для больных ИТП без спленэктомии;
- доминирующая стратегия — совокупная экономия 24 457 фунтов стерлингов (1,9 млн рублей) при большей эффективности у больных ИТП, перенесших спленэктомию.

При использовании той же модели показатели ICUR для ромиплостима составили 36 043 фунта стерлингов (2,8 млн рублей) и 55 990 фунтов стерлингов (4,3 млн рублей) для больных ИТП без спленэктомии и после удаления селезенки соответственно [17, 20].

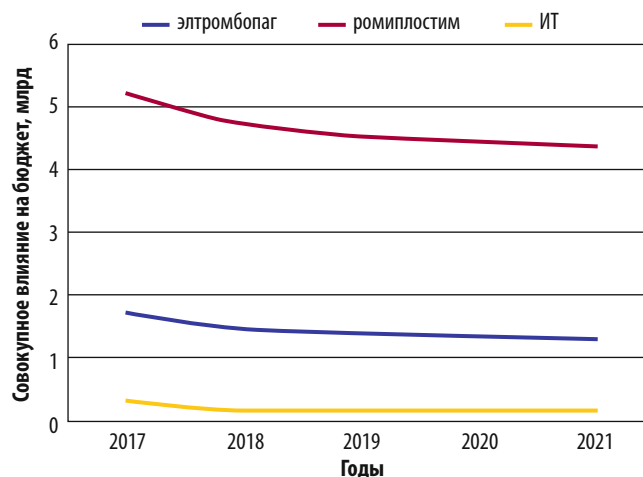


Рис. 4. Влияние на бюджет РФ при использовании элтромбопага, ромиплостима и иммуносупрессивной терапии (ИТ) для лечения хронической ИТП, резистентной к глюкокортикоидам

Fig. 4. Impact on the budget of the Russian Federation of eltrombopag, romiplostim and immunosuppressive therapy (IT) for chronic glucocorticoid-resistant ITP

Таблица 7. Совокупное влияние на бюджет РФ затрат на лечение хронической ИТП, резистентной к глюкокортикоидам, с учетом вновь выявленных больных при использовании элтромбопага, ромиплостима и иммуносупрессивной терапии при моделировании на популяционном уровне в течение 2017–2021 гг.

Стратегия лечения	Совокупные затраты, млн рублей
Элтромбопаг	7179,24
Ромиплостим	23 227,73
Иммуносупрессивная терапия	912,22

В нашем исследовании модель диагностики и лечения ИТП была построена в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению первичной ИТП Национального гематологического общества РФ. В целом получены сходные результаты с данными других исследований. Более высокие дополнительные затраты при использовании миметиков тромбопоэтина, вероятно, могут быть обусловлены меньшими затратами на стационарное лечение и купирование кровотечений в условиях отечественного здравоохранения по сравнению с многократно большей стоимостью стационарной помощи в странах Западной Европы и США, тогда как стоимость лекарственных препаратов представляется сопоставимой. По результатам моделирования в нашем исследовании, так же как и в работах других авторов, было выявлено, что использование элтромбопага сопровождается меньшими дополнительными затратами по сравнению с ромиплостимом. Следует отметить, что эти результаты в отсутствие прямых сравнительных исследований могут носить только оценочный характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенная оценка затрат на внедрение агонистов рецепторов тромбопоэтина в стандартную клиническую практику, несмотря на их более высокую

эффективность по сравнению с предыдущими подходами к лечению резистентной ИТП, подтверждает необходимость финансирования медицинской помощи больным ИТП целевым порядком, как орфанного заболевания. Фармакоэкономическое моделирование в данной ситуации может оказать помощь в оценке целесообразности затрат на внедрение новых стратегий диагностики и лечения орфанных заболеваний на региональном и национальном уровнях и оптимизации расходования бюджетных средств на наиболее экономически обоснованные технологии.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

В.А. Шуваев — лекторские гонорары, участие в экспертных советах компании «Новартис Фарма». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: В.А. Шуваев.

Сбор и обработка данных: В.А. Шуваев.

Предоставление материалов исследования: В.А. Шуваев, С.В. Волошин.

Анализ и интерпретация данных: В.А. Шуваев, С.В. Волошин.

Подготовка рукописи: В.А. Шуваев, С.В. Волошин, А.К. Хаджидис, А.В. Четчин.

Окончательное одобрение рукописи: В.А. Шуваев, С.В. Волошин, А.К. Хаджидис, А.В. Четчин.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Provan D, Stasi R, Newland AC, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010;115(2):168–86. doi: 10.1182/blood-2009-06-225565.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an International Working Group. *Blood*. 2009;113(11):2386–93. doi: 10.1182/blood-2008-07-162503.
3. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) у взрослых. *Гематология и трансфузиология*. 2015;60(1):44–56. [Melikyan AL, Pustovaya EI, Tsvetaeva NV, et al. National clinical guidelines for diagnosis and treatment of primary immune thrombocytopenia (idiopathic thrombocytopenic purpura) in adult patients. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2015;60(1):44–56. (In Russ)]
4. Лисуков И.А., Масчан А.А., Шамардина А.В. и др. Иммунная тромбоцитопения: клинические проявления и ответ на терапию. Промежуточный анализ данных Российского регистра пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией и обзор литературы. *Онкогематология*. 2013;8(2):61–9. doi: 10.17650/1818-8346-2013-8-2-61-69. [Lisukov IA, Maschan AA, Shamardina AV, et al. Immune thrombocytopenia: clinical manifestation and therapy response. The interim analysis of Russian register

of patients with primary immune thrombocytopenia and literature review. *Onkogematologiya*. 2013;8(2):61–9. doi: 10.17650/1818-8346-2013-8-2-61-69. (In Russ)]

5. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, et al. Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood*. 2013;121(14):2596–606. doi: 10.1182/blood-2012-07-442392.

6. Масчан А.А., Румянцев А.Г. Стимуляция продукции тромбоцитов: новый подход к лечению хронической иммунной тромбоцитопенической пурпуры. *Онкогематология*. 2009;1:51–6. [Maschan AA, Romyantsev AG. Stimulation of platelet production: The new treatment approach to chronic immune thrombocytopenic purpura. *Onkogematologiya*. 2009;1:51–6. (In Russ)]

7. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol*. 2013;161(3):411–23. doi: 10.1111/bjh.12260.

8. Garnock-Jones KP, Keam SJ. *Eltrombopag*. *Drugs*. 2009;69(5):567–76. doi: 10.2165/00003495-200969050-00005.

9. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. *Eltrombopag* for the Treatment of Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2237–47. doi: 10.1056/NEJMoa073275.

10. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) у взрослых [электронный документ]. Доступно по: <http://npngo.ru/wp-content/uploads/2016/09/nacionalnye-klinicheskie-rekomendacii-po-diagnostike-i-lecheniyu-idiopaticheskoj-trombocitopenicheskoj-purpury-pervichnoj-immunnoj-trombocitopenii-u-vzroslyx.pdf>. Ссылка активна на 31.07.2017.

[Melikyan AL, Pustovaya EI, Tsvetaeva NV, et al. National clinical guidelines for diagnosis and treatment of primary immune thrombocytopenia (idiopathic thrombocytopenic purpura) in adult patients [Internet]. Available from: <http://npngo.ru/wp-content/uploads/2016/09/nacionalnye-klinicheskie-rekomendacii-po-diagnostike-i-lecheniyu-idiopaticheskoj-trombocitopenicheskoj-purpury-pervichnoj-immunnoj-trombocitopenii-u-vzroslyx.pdf>. (accessed 31.07.2017) (In Russ)]

11. Воробьев А.П. Клинико-экономический анализ. М.: Ньюдиамед, 2008. 778 с.

[Vorob'ev AP. *Kliniko-ekonomicheskii analiz*. (Clinico-economic analysis.) Moscow: N'yudiamed Publ.; 2008. 778 p. (In Russ)]

12. Федеральная служба государственной статистики [электронный документ]. Доступно по: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/accounts/#. Ссылка активна на 31.07.2017.

[Federal Service of State statistics [Internet]. Available from: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/accounts/#. (accessed 31.07.2017) (In Russ)]

13. Ковалева Л.Г., Сафонова Т.И., Колосова Е.Н. и др. Клинико-статистические данные и оценка различных методов терапии идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. *Терапевтический архив*. 2011;4:60–5. [Kovaleva LG, Safonova TI, Kolosova EN, et al. Clinical statistics and effectiveness of different treatments of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Terapevticheskii arkhiv*. 2011;4:60–5. (In Russ)]

14. Szende A, Brazier J, Schaefer C, et al. Measurement of utility values in the UK for health states related to immune thrombocytopenic purpura. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(8):1893–903. doi: 10.1185/03007995.2010.494126.

15. Sanz MA, Aledort L, Mathias SD, et al. Analysis of EQ-5D scores from two phase 3 clinical trials of romiplostim in the treatment of immune thrombocytopenia (ITP). *Value in Health*. 2011;14(1):90–6. doi: 10.1016/j.jval.2010.10.017.

16. National Institute for Health and Care Excellence. Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. NICE technology appraisal guidance [TA221] 27.04.2011 [cited 2014 May 1]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta221>. Accessed 31.07.2017.

17. Boyers D, Jia X, Jenkinson D, et al. *Eltrombopag* for the Treatment of Chronic Immune or Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *PharmacoEconomics*. 2012;30(6):483–95. doi: 10.2165/11591550-000000000-00000.

18. Официальный сайт единой информационной системы в сфере закупок [электронный документ]. Доступно по: <https://zakupki.gov.ru/epz>. Ссылка активна на 31.07.2017.

[Official website of the United information system of state purchases [Internet]. Available from: <https://zakupki.gov.ru/epz>. (accessed 31.07.2017) (In Russ)]

19. Жулев Ю. У закона нет сирот. *Российская газета: Фармацевтика*. 2012;5717(44) [электронный документ]. Доступно по: <https://rg.ru/2012/03/01/zakon.html>. Ссылка активна на 31.07.2017.

[Zhulev Y. The law has no orphans. *Rossiiskaya gazeta: Farmatsevtika*. 2012;5717(44) [Internet]. Available from: <https://rg.ru/2012/03/01/zakon.html>. (accessed 31.07.2017) (In Russ)]

20. National Institute for Health and Care Excellence. *Eltrombopag* for treating chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. NICE technology appraisal guidance [TA293] 24.07.2013 [cited 2016 Sep 3]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta293>. Accessed 31.07.2017.