

**ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ
НОВЫХ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ
ПРИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ**

О. В. Шаталова, В. С. Горбатенко, А. С. Маслаков, А. С. Герасименко

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ,
клинической аллергологии ФУВ*

Представлены результаты фармакоэкономического исследования новых пероральных антикоагулянтов в лечении венозных тромбозов и тромбозов с осложнениями. Показано, что применение ривароксабана, дабигатрана и апиксабана снижает прямые расходы системы здравоохранения в сравнении со стандартной терапией (эноксапарин натрия / варфарин). Анализ влияния на бюджет показал, что при использовании новых пероральных антикоагулянтов можно сэкономить более 3 млн рублей.

Ключевые слова: ривароксабан, дабигатран этексилат, апиксабан, венозные тромбозы и тромбозы с осложнениями, моделирование, дерево решений, анализ влияния на бюджет.

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF NEW ORAL ANTICOAGULANTS IN VTE

O. V. Shatalova, V. S. Gorbatenko, A. S. Maslakov, A. S. Gerasimenko

*Volgograd State Medical University,
Department of Clinical Pharmacology and intensive care*

The study results of pharmacoeconomic analysis of novel anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism were presented. Rivaroxaban, apixaban and dabigatran should help lower prices in comparison with conventional treatment. Budget impact analysis shows that the introduction of novel anticoagulants reduces healthcare costs more than 3 million rubles.

Key words: rivaroxaban, apixaban, dabigatran, venous thromboembolism, decision trees, budget impact analysis.

Венозные тромбозы и тромбозы с осложнениями (ВТЭО) являются третьими по летальности среди острых сердечно-сосудистых заболеваний, после инфаркта миокарда и ишемического инсульта [10]. Ежегодно регистрируются с частотой от 100 до 200 случаев на 100000 населения и с возрастом частота экспоненциально возрастает [11, 12].

С учетом старения населения в развитых странах, спрогнозировано, что количество случаев венозных тромбозов в США удвоится на протяжении ближайших 40 лет. Если в 2006 г. число обратившихся за медицинской помощью с этим диагнозом было 950 000, к 2050 г. их число, согласно прогнозам, увеличится до 1 820 000 [13]. Общее бремя на бюджет здравоохранения велико: с течением времени общие затраты неуклонно возрастают.

В последние годы зарегистрированы в Российской Федерации (РФ) по новому показанию «профилактика и лечение венозных тромбозов и тромбозов с осложнениями» новые пероральные антикоагулянты (НОАК): ингибиторы Ха фактора свертывания — ривароксабан и апиксабан, а также ингибитор IIa фактора — дабигатран этексилат (дабигатран).

В этой связи выбор медицинских технологий для лечения венозных тромбозов и тромбозов с осложнениями в современном здравоохранении необходимо рассматривать по результатам оценки клинической и экономической эффективности, что может быть обеспечено проведением полноценного фармакоэкономического анализа [1—3].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оптимизация фармакотерапии венозных тромбозов и тромбозов с осложнениями на основе всесторонней оценки результатов фармакоэкономического анализа.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ «затраты — эффективность» производился по формуле:

$$CER = Cost / Ef,$$

где: *Cost* — затраты на ЛС, руб., *Ef* — показатель эффективности лечения.

Эффективность лечения ВТЭО. В качестве критерия эффективности была использована действенность (efficacy), которая является результатом лечения, полученного в ходе рандомизированных клинических исследований (РКИ) или мета-анализа. Источником данных для моделирования были РКИ: EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE, RECOVER, RECOVER II, AMPLIFY [14—18].

Критерием эффективности был процент пациентов, получивших эффективную терапию, то есть процент пациентов, у которых в течение 6 месяцев не наблюдалось смерти от любых причин; рецидива тромбоза глубоких вен (ТГВ), венозных тромбозов и тромбозов с осложнениями и развития фатальной/ нефатальной тромбозии легочной артерии (ТЭЛА). Безопасность оценивали на основании определения частоты развития массивных кровотечений и клинически значимых небольших кровотечений.

В исследовании построена модель «дерево решений» для каждого режима терапии. Горизонт моделирования составил 6 месяцев [2, 4].

Схемы терапии в моделируемой когорте пациентов включали в себя следующие технологии.

Режим назначения препаратов в исследовании EINSTEIN был следующим [14, 15]:

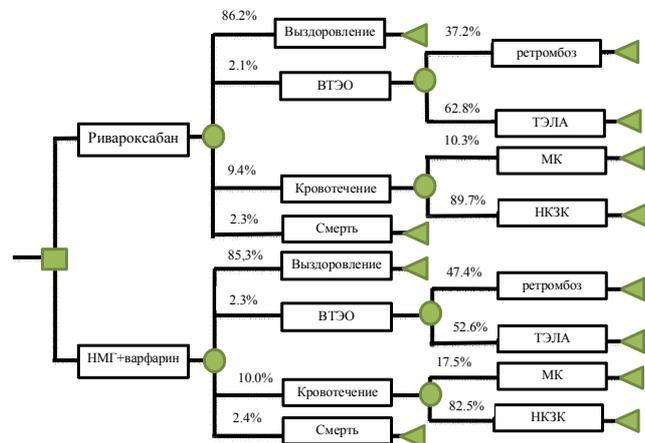
I группа пациентов (ривароксабан): ривароксабан: по 1 таблетке 15 мг дважды в день в течение первых 3 недель, затем по 1 таблетке 20 мг один раз в день;

II группа пациентов (традиционная терапия):

– эноксапарин натрия: подкожно по 1 мг на килограмм массы тела дважды в день до достижения целевого МНО длительности введения эноксапарина составила 8 дней;

– варфарин: таблетки вместе с эноксапарином, в дозе, необходимой для поддержания МНО в терапевтическом диапазоне 2,0—3,0, и далее после отмены эноксапарина.

Моделирование исходов в группах ривароксабана и стандартной терапии представлено на рис. 1.



*МК — массивные кровотечения;

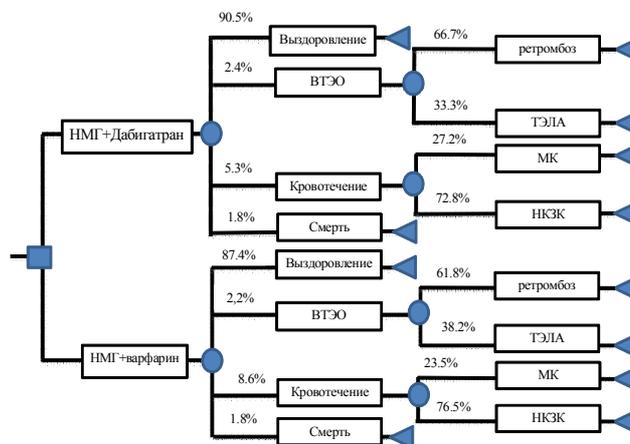
*НКЗК — незначительные клинически-значимые кровотечения

Рис. 1. Сравнительная эффективность и безопасность ривароксабана и стандартной терапии VTЭО (моделирование «дерево решений»)

Режим назначения препаратов в исследовании RE-COVER был следующим [16, 17]:

I группа пациентов (дабигатран): на начальном этапе лечения эноксапарин натрия (подкожно по 1 мг на килограмм массы тела дважды в день), медиана длительности введения низкомолекулярного гепарина (НМГ) составила 9 дней (Me = 9 дней) с последующим назначением дабигатрана в дозе 150 мг дважды в день;

II группа пациентов (традиционная терапия): эноксапарин натрия: подкожно по 1 мг на килограмм массы тела дважды в день до достижения целевого МНО (но не менее 5 дней) и варфарин (таблетки вместе с НМГ), в дозе, необходимой для поддержания МНО в терапевтическом диапазоне 2,0—3,0, и далее после отмены НМГ. Моделирование исходов в исследовании RE-COVER представлено на рис. 2.



*МК — массивные кровотечения;

*НКЗК — незначительные клинически-значимые кровотечения

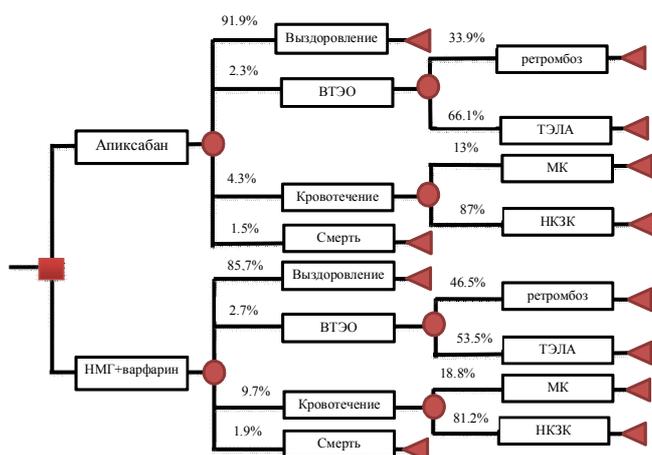
Рис. 2. Сравнительная эффективность и безопасность дабигатрана и стандартной терапии VTЭО (моделирование «дерево решений»)

Режим назначения препаратов в исследовании AMPLIFY был следующим:

I группа пациентов (апиксабан) [5, 18]: апиксабан: по 1 таблетке 10 мг дважды в день в течение 7 дней, затем по 1 таблетке 5 мг дважды в день;

II группа пациентов (традиционная терапия): эноксапарин натрия: подкожно по 1 мг/кг массы тела каждые 12 часов до достижения целевого МНО (Me = 6, 5 дней), а варфарин вместе с эноксапарином, в дозе, необходимой для поддержания МНО в терапевтическом диапазоне 2,0—3,0, и далее после отмены эноксапарина.

Модель «дерево решений», построенная с учетом исходов в исследовании AMPLIFY, представлена на рис. 3.



*МК — массивные кровотечения;

*НКЗК — незначительные клинически-значимые кровотечения

Рис. 3. Сравнительная эффективность и безопасность апиксабана и стандартной терапии VTЭО (моделирование «дерево решений»)

При оказании медицинской помощи в рамках системы ОМС данные о затратах, использованные в расчетах, соответствуют генеральному тарифному соглашению на 2015 г. в Волгоградской области, в соответствии с которым фонд ОМС (г. Волгоград) возмещает лечебному учреждению 34 786,5 р. за один случай ТЭЛА (КСГ 1400060), законченный случай ТГВ составляет 18 685,3 р. (КСГ 1400156), тариф «внутричерепное кровоизлияние» — 56 056 р. (КСГ 1400076), желудочно-кишечное кровотечение — 11 728 р. (КСГ 1300170). При оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях учитывались лишь затраты на одно обращение к врачу-хирургу (781,1 р.) по тарифам ОМС [5].

Источником данных о ценах на сравниваемые медицинские технологии был Государственный реестр предельных отпускных цен [6], а стоимость апиксабана была определена на основании данных фармацевтического портала Фарминдекс [7].

Для выполнения анализа «влияния на бюджет» (budget impact analysis — BIA) сформирована когорта 1000 человек в каждой альтернативной моделируемой группе. В рамках исследования рассчитано: как именно изменятся затраты системы здравоохранения на лечение ВТЭО, если в медицинскую практику будут внедрены НОАК; сколько можно будет сэкономить средств при лечении 1000 пациентов; какое количество пациентов можно будет дополнительно пролечить на сэкономленные деньги [19].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки экономической целесообразности применения НОАК в системе здравоохранения были проведены фармакоэкономический анализ. Ведущим методом был «затраты-эффективность» (CEA) с моделированием основных видов осложнений. Поскольку в исследовании рассматриваются затраты с позиции системы здравоохранения, была проанализирована стоимость антикоагулянтной терапии в стационаре с учетом длительности госпитализации для ТЭЛА и ТГВ.

В результате выполнения фармакоэкономического анализа применения ривароксабана в комплексном лечении ВТЭО моделировалась группа пациентов, аналогичная выборке РКИ EINSTEIN. В условиях реальной

клинической практики прямые медицинские затраты (на лекарственные препараты) при назначении ривароксабана в условиях стационара для лечения ТГВ составляют 3 200,00 р., в то время как затраты при назначении стандартной терапии — 5 952,00 р. Лечение ТЭЛА для системы здравоохранения при назначении ривароксабана обходится в 4 500,00 р., в то время как затраты при назначении стандартной терапии (НМГ/варфарин) — 5 971,04 р. Безусловно, преимущество назначения ривароксабана заключается в удобстве назначения — используется один препарат на всех этапах лечения без предварительного применения НМГ, который не требует лабораторного мониторинга. Прямые медицинские затраты применения медицинской технологии эноксапарин натрия + дабигатран этексилат при моделировании группы пациентов исследования RE-COVER по сравнению со стандартной терапией превышают затраты для системы здравоохранения, составляя при ТГВ 7 312,96 р. Назначение дабигатрана при ТЭЛА составляет 8 144,16 р., а в случае стандартной терапии 6 710,28 р. Столь значительные затраты, превышающие затраты при назначении стандартной терапии обусловлены тем, что дабигатран назначается после курса терапии НМГ. Применение апиксабана сопряжено с минимальными расходами системы здравоохранения по сравнению с ривароксабаном и дабигатраном. Экономия составляет от 868,33 до 4 981,29 р. при лечении ТГВ, в случае лечения ТЭЛА от 1 357,02 до 5 001,18 р.

При расчете затрат системы здравоохранения учитывали не только стоимость антикоагулянтной терапии, но и стоимость терапии рецидива ТГВ и ТЭЛА, а также стоимость терапии нежелательных побочных реакций. Наиболее распространенными нежелательными побочными реакциями (НПР) при применении антикоагулянтной терапии являются кровотечения.

Методология расчета дополнительных затрат системы ОМС с учетом частоты возникновения кровотечений, ретромбозов или ТЭЛА на фоне применения антикоагулянтов — это производное стоимости одного законченного случая конкретного осложнения и частоты развития этого осложнения по данным РКИ. В результате полученных данных, суммарные прямые затраты с учетом всех НПР, были минимальными для схемы терапии, включающей дабигатран (табл. 1).

Таблица 1

Затраты системы здравоохранения на лечение 1 случая ВТЭО в течение 6 месяцев

Затраты	EINSTEIN		RECOVER		AMPLIFY	
	ривароксабан	стандартная терапия	дабигатран	стандартная терапия	апиксабан	стандартная терапия
Стоимость стационарного лечения	28 136,71	28 152,80	23 708,88	23 805,49	24 320,73	24 175,81
Затраты на амбулаторное наблюдение	1 562,2	4 296,05	1 562,2	4 296,05	1 562,2	4 296,05
Расходы на лечение осложнений	940,63	1 199,14	1 051,75	1 233,83	874,63	1 339,98
Итого	30 639,54	33 647,99	26 322,83	29 335,37	26 757,56	29 811,84

Затраты на терапию дабигатраном были ниже по сравнению с затратами на терапию ривароксабаном на 14 % и на 1,6 % в случае назначения апиксабана. При этом суммарные затраты на коррекцию осложнений были максимальными при использовании стандартной схемы терапии.

Эффективность лечения рассчитывалась с учетом частоты ВТЭО, крупных клинически значимых и небольших клинически значимых кровотечений и летальности. В качестве критерия эффективности был использован параметр процент пациентов, получивших эффективную терапию без рецидивов и осложнений (табл. 2).

Полученные данные об эффективности и суммарных затратах позволили соотнести расходы и клиническую эффективность данных медицинских вмешательств.

В результате фармакоэкономического анализа «стоимость-эффективность», фармакотерапия ВТЭО дабигатраном и апиксабаном характеризуется наибольшей эффективностью и наименьшими затратами, что и обуславливает минимальный коэффициент эффективности затрат (рис. 4).

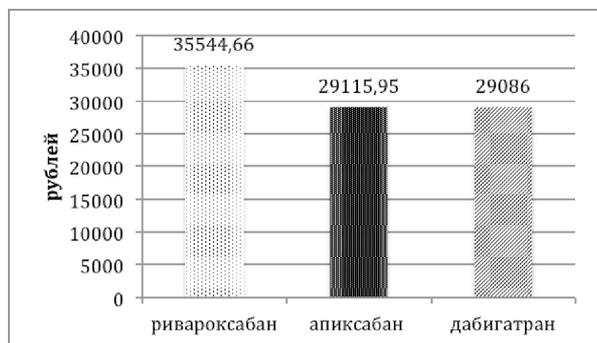


Рис. 4. Коэффициент стоимость-эффективность сравниваемых альтернатив (ривароксабаном, дабигатраном и апиксабаном)

В данном случае коэффициент эффективности затрат отражает прямые медицинские затраты в системе ОМС на одного эффективно пролеченного пациента, то есть стоимость эффективного лечения одного пациента, при учете только средств ОМС составляет 29115,95, р. за 6 месяцев или 4852,65 р. за месяц в случае схемы назначения дабигатрана и 29086 р. за 6 месяцев в случае фармакотерапии данной нозологии апиксабаном. Несмотря на то, что терапия ривароксабаном требует больших вложений, чем другие НОАК, данная схема является более экономически эффективной по сравнению со стандартной терапией, поскольку характеризуется меньшими затратами и большей эффективностью. Стоимость эффективного лечения ВТЭО ривароксабаном одного пациента для системы здравоохранения составляет 35 544,66 р. за 6 месяцев терапии. В то время как расходы системы здравоохранения при назначении стандартной терапии составили 39 446,65 р. Таким образом, терапия ривароксабаном позволяет расходовать средства в системе ОМС с максимальным клинико-экономическим эффектом по сравнению со стандартной терапией эноксапарином / варфарином (рис. 4).

Поскольку схемы терапии ВТЭО ривароксабаном, дабигатраном и апиксабаном являются доминирующими перед стандартной терапией, выполнен анализ влияния на бюджет, который будет дополнять анализ «затраты — эффективность».

Если выполнить анализ на 1000 пациентов, то экономия затрат при лечении новыми пероральными антикоагулянтами составит от 3 008 490 до 3054280 р. На эту сумму можно дополнительно пролечить апиксабаном и дабигатраном по 114 пациентов, а ривароксабаном — 98 человек (табл. 3).

Таблица 2

Процент эффективно пролеченных пациентов

Эффективность	НОАК, %	Стандартная терапия, %	Источник данных
Ривароксабан / стандартная	86,2	85,3	EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE
Дабигатран / стандартная	90,5	87,4	RECOVER, RECOVER II
Апиксабан / стандартная	91,9	85,7	AMPLIFY

Таблица 3

Анализ влияния на бюджет

Параметр	EINSTEIN		RECOVER		AMPLIFY	
	Ривароксабан	Варфарин	Дабигатран	Варфарин	Апиксабан	Варфарин
Количество пациентов	1000	1000	1000	1000	1000	1000
Затраты на терапию одного пациента, р.	30 639,54	33 647,99	26 322,83	29335,37	26 757,56	29 811,84
Стоимость терапии 1000 пациентов, р.	30 639 540	33 647 990	26 322 830	29 335 370	26 757 560	29 811 840
Экономия затрат на 1000 пациентов, р.	-3 008 490	—	-3 012 540	—	-3 054 280	—
Дополнительно пролеченные пациенты на сэкономленные средства	98	—	114	—	114	—

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антикоагулянтная терапия является патогенетической основой лечения больных ВТЭО, цель которого предотвращение повторных тромбозов, тромбоэмболий, смертельных исходов, а также осложнений — посттромботического синдрома и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, в то же время частота применения оптимальных режимов антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике по-прежнему остается низкой [8]. На основании полученных данных и, в том числе, результатов нашего мета-анализа НОАК сопоставимы по эффективности, но превосходят по безопасности стандартную терапию с применением варфарина [9, 20]. В рамках данного фармакоэкономического исследования показано, что снижение частоты крупных кровотечений, по сравнению с лечением варфарином, позволило сократить прямые затраты системы здравоохранения при использовании НОАК у пациентов с ВТЭО, сэкономить более 3 млн рублей при лечении 1000 человек.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хабриев Р. У., Ягудина Р. И., Правдюк Н. Г. Оценка технологий здравоохранения. — М.: Медицинское информационное агентство, 2013. — 416 с.
2. Хабриев Р. У., Куликов А. Ю., Аринина Е. Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. — М.: Медицина, 2011. — 128 с.
3. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие / под общ. ред. А. С. Колбина, С. К. Зырянова, Д. Ю. Белоусова. — М.: Издательство ОКИ, 2013. — 42 с.
4. Оценка медицинских технологий. Рекомендации 2013 г. / Под общ. ред. Ю. Б. Белоусова. — М.: Издательство ОКИ, 2013. — 40 с.
5. Генеральное тарифное соглашение в сфере обязательного медицинского страхования Волгоградской области. Режим доступа: http://www.volgatfoms.ru/aporm_terprogdoc.html Дата 15.01.16
6. Государственный реестр предельных отпускных цен. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx> Дата 15.01.16.
7. Фарминдекс. Режим доступа: <http://www.pharmindex.ru/elikvis.html> Дата обращения 10.09.15.
8. Петров В. И., Маслаков А. С., Шаталова О. В., Смуева О. Н., Горбатенко В. С. Анализ потребления лекарственных средств при лечении тромбоза глубоких вен нижних конечностей // Вестник ВолгГМУ. — 2013. — № 4 (48). — Р. 12—15.
9. Петров В. И., Шаталова О. В., Горбатенко В. С. и др. Эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов у больных венозными тромбоэмболическими осложнениями: мета-анализ // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2016. — № 1 — С. 31—39.

10. Goldhaber S. Z. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem // Best Pract Res Clin Haematol. — 2012. — Vol. 25. — P. 235—242.

11. Liu X. Epidemiology and mortality of venous thromboembolism across patient populations: a systematic literature review / X. Liu, H. Phatak, R. Dillon [et al.] // Presented at the ISPOR 18th Annual International Meeting, New Orleans, LA, USA. May, 2013. Режим доступа: <http://www.ispor.org/researchpdfs/43/pdffiles/PCV5.pdf>. Дата обращения 15.01.16.

12. Tagalakis V. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort / V. Tagalakis, V. Patenaude, S. R. Kahn [et al.] // Am J Med. — 2013. — Vol. 126. — P. 832.e13—832.e21.

13. Deitelzweig S. B. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections / S. B. Deitelzweig, B. H. Johnson, J. Lin [et al.] // Am J Hematol. — 2011. — Vol. 86. — P. 217—220.

14. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism // N Engl J Med. — 2010. — Vol. 363. — P. 499—510.

15. The EINSTEINePE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism // N Engl J Med. — 2012. — Vol. 366 (14). — P. 1287—97.

16. Schulman S., Kearon C., Kakkar A. K., et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism // N. Engl. J. Med. — 2009. — Vol. 361. — P. 342—352.

17. Schulman S., Kakkar A. K., Goldhaber S. Z., Schellong S., Eriksson H., Mismetti P., et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis // Circulation. — 2014. — Vol. 129 (7). — P. 764—72.

18. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism / Agnelli G., Buller H. R., Cohen A. [et al.] // N Engl J Med. — 2013. — Vol. 369 — P. 799—808.

19. ISPOR. Budget Impact Analysis — Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force // Value in health. — 2014. — Vol. 17. — P. 5—14.

20. Kakkos S. K. Efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban, and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of phase III trials / S. K. Kakkos, G. I. Kirkilesis, I. A. Tsolakis // Eur J Vasc Endovasc Surg. — 2014. — Vol. 48. — P. 565—575.

Контактная информация

Маслаков Александр Сергеевич — аспирант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: doctor.al.87@gmail.com