

Клинико-экономическая оценка подходов к лечению болезней, связанных с дефицитом лизосомной кислой липазы

А.С. Колбин^{1,2}, И.А. Вилюм², М.А. Проскурин¹, Ю.Е. Балыкина²

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

² Санкт-Петербургский государственный университет

Цель. Клинико-экономическая оценка применения себелипазы альфа для лечения заболеваний, связанных с дефицитом лизосомной кислой липазы (ЛКЛ) в России.

Материал и методы. Проводили анализ стоимости болезни для пациентов с болезнью накопления эфиров холестерина (БНЭХ) и анализ “затраты-эффективность” для пациентов с болезнью Вольмана (БВ). Оценивали два терапевтических подхода: применение себелипазы альфа и стандартная симптоматическая терапия (ССТ). В анализ включали прямые и непрямые затраты.

Результаты. Без патогенетической терапии затраты на лечение одного пациента с БНЭХ в год достигают 5 239 277 руб., а общие затраты на лечение всех зарегистрированных в России пациентов с дефицитом ЛКЛ (n=38) — 199 092 526 руб. в год. При горизонте моделирования 1 год для наиболее тяжелой формы дефицита ЛКЛ — БВ суммарные затраты при лечении себелипазой альфа (9 040 879 руб.) значительно превышали таковые при ССТ (4 625 810 руб.). В группе себелипазы альфа непрямые затраты и затраты в терминальной стадии заболевания были ниже таковых в группе ССТ. Стратегия применения себелипазы альфа обладала большей эффективностью по сравнению со стратегией ССТ, являясь при этом и более затратной альтернативой. Коэффициент эффективности затрат был ниже для стратегии себелипазы альфа.

Заключение. На ведение больных с дефицитом ЛКЛ при использовании ССТ из бюджета здравоохранения может быть затрачено до 199 млн рублей в год. Применение себелипазы альфа для рассмотренных возрастных категорий пациентов с дефицитом ЛКЛ отличается большей эффективностью затрат по сравнению со ССТ.

Ключевые слова. Дефицит лизосомной кислой липазы, болезнь Вольмана, болезнь накопления эфиров холестерина, ферментозаместительная терапия, себелипаза альфа, анализ затраты-эффективность, оценка стоимости болезни.

Клин. фармакол. тер., 2018, 27 (4), 98-104.

Дефицит лизосомной кислой липазы (ЛКЛ) — это наследственное, аутомно-рецессивное, прогрессирующее заболевание, характеризующееся внутрилизосомным накоплением липидов (триглицеридов и эфиров холестерина) в жизненно важных органах,

в частности в печени, селезенке, кишечнике, надпочечниках, кровеносных сосудах [1], и обусловленное дефектом гена LIPA, который встречается у людей любого возраста и приводит к заметному снижению или потере активности ЛКЛ [2-4]. Выделяют два клинических фенотипа заболевания [5]: болезнь Вольмана (БВ) — быстро прогрессирующая форма дефицита ЛКЛ, начинающаяся в младенческом возрасте, и болезнь накопления эфиров холестерина (БНЭХ), которая характеризуется более медленным прогрессированием и проявляется в старшем возрасте. Распространенность дефицита ЛКЛ у детей и взрослых в мире составляет 3,36 на 1 млн населения [6-8], а в России предполагаемая распространенность дефицита фермента — 1 на 100000 [8].

БВ — это редкий фульминантный подтип заболевания, при котором активность ЛКЛ не определяется или составляет менее 1%, что приводит к массивному накоплению эфиров холестерина и триглицеридов преимущественно в печени, селезенке, надпочечниках, костном мозге, лимфатических узлах и макрофагах по всему организму, особенно в ворсинках кишечника. Возраст, в котором проявляется БНЭХ, отличается и зависит от остаточной активности ЛКЛ [4,9-11]. Прогрессирующее накопление эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах вызывает поражение печени, повышение сывороточной активности аминотрансфераз и уровней холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов при нормальном или низком уровне холестерина липопротеинов высокой плотности (гиперлипидемия IIb типа). Преждевременная смерть наступает вследствие печеночной недостаточности или ускоренного развития атеросклероза, связанного с гиперлипидемией [12,13].

Клинические проявления дефицита ЛКЛ включают мальабсорбцию, замедленный рост и развитие ребенка, быстрое прогрессирование фиброза печени, нарушение функции селезенки, кишечника, надпочечников, ускоренное развитие атеросклероза и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний как у детей, так и у взрослых [2-4,13-16]. У детей раннего возраста с дефицитом ЛКЛ смертность в течение 12 мес составляет 100% (медиана выживаемости — 3,7 мес) [2-4,9,17,18].

У большинства пациентов с дефицитом ЛКЛ наблюдают поражение более одной системы органов, в част-

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

ности раннее и быстрое развитие атеросклероза, который может осложниться инсультом или инфарктом миокарда [19]. У 99% больных отмечают поражение печени, включая жировую дистрофию, прогрессирующий фиброз и цирроз. Спленомегалия и гиперспленизм сопровождаются тромбоцитопенией и анемией, требующих терапевтической коррекции (22%). Симптомы поражения желудочно-кишечного тракта включают боли в животе, мальабсорбцию, желудочно-кишечные кровотечения, нарушения функции желчного пузыря, тошноту, рвоту и диарею [6,7,21-29]. Фиброз и/или цирроз печени развиваются у 64,5% детей и взрослых с дефицитом ЛКЛ [30]. Для сравнения, только у 20% пациентов с хроническим вирусным гепатитом С в течение 20 лет наблюдается прогрессирование болезни печени до стадии цирроза [31]. Печеночная недостаточность приводит к смерти пациентов в раннем возрасте: 50% случаев смерти отмечают в возрасте до 21 года [2].

Пациенты с дефицитом ЛКЛ нуждаются в пожизненной ферментозаместительной терапии рекомбинантным ферментом – себелипазой альфа [5], которая приводит к снижению содержания жира в ткани печени и нормализации сывороточной активности аминотрансфераз, восстановлению метаболизма эфиров холестерина и триглицеридов в лизосомах, улучшению роста и развития ребенка в результате улучшения всасывания питательных веществ в кишечнике [32]. Себелипаза альфа одобрена для применения в 38 странах мира [33], включая Российскую Федерацию (РФ) с конца 2017 г. [34]. Себелипазе альфа был присвоен статус орфанного препарата в США в 2010 г. и в Европейском Союзе в 2015 г. [33,35]. В РФ дефицит ЛКЛ не входит в перечень 24 орфанных заболеваний [36]. Кроме того, себелипаза альфа не входит в список ЖВНЛП и не применяется в рамках Программы госгарантий оказания бесплатной медицинской помощи гражданам [37]. Для большинства пациентов основным подходом к лечению остается стандартная симптоматическая терапия, которая направлена в первую очередь на профилактику цирроза печени. Для коррекции липидного профиля и снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний возможно применение диеты и статинов. При нарушении всасывания и задержке развития необходима консультация диетолога с подбором парентерального питания [5]. Пациенты с БВ нуждаются в круглосуточном наблюдении в специализированных многопрофильных центрах и в симптоматической терапии, включающей специальную диету, парентеральное питание, антибиотики, глюкокортикостероиды [5]. При ухудшении состояния и развитии терминального состояния их переводят в реанимационное отделение. Следует отметить, что у 66% пациентов любого возраста с дефицитом ЛКЛ имеется высокий риск развития терминального поражения печени, требующего трансплантации органа [38]. По данным литературы, до 29% детей нуждаются в трансплантации костного мозга. Однако трансплантация характеризуется ограниченной эффективностью в связи с системной природой заболевания,

высоким риском осложнений и проблемой приживления трансплантата. Наряду с клинико-эпидемиологическими данными о заболевании крайне важны анализ социально-экономического бремени рассматриваемой нозологии и клинико-экономическая оценка подходов к ее лечению.

Целью исследования была клинико-экономическая оценка применения себелипазы альфа для лечения заболеваний, связанных с дефицитом ЛКЛ в РФ.

Материал и методы

Анализ стоимости болезни и анализ “затраты-эффективность” проводили с позиции общества при использовании отраслевых стандартов “Клинико-экономические исследования” [39] и рекомендаций ведущих экспертов в данной области [40-43].

Для пациентов с БНЭХ проводили анализ стоимости болезни, так как экономические последствия рассматриваемых нозологий представляют собой издержки общества, государства и отдельных их субъектов [44-46]. Это определяет необходимость оценки суммарного ущерба с целью определения наиболее проблемных областей, вложения в которые приведут к наибольшему сокращению бремени болезни и дадут максимальный экономический эффект. Кроме того, отсутствие прямых сравнительных клинических исследований себелипазы альфа препятствует применению других видов клинико-экономического анализа. Для пациентов с БВ проводили анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis – CEA) с расчетом соответствующего коэффициента (cost-effectiveness ratio – CER).

При определении бремени болезни использовали эпидемиологический подход, основанный на заболеваемости (incidence-based), когда рассматриваются последствия, связанные с новыми случаями заболеваний, и измеряются издержки всех зарегистрированных в рассматриваемом году случаев от момента возникновения до завершения. Оценивали прямые затраты на одного пациента с БНЭХ в возрасте от 2 лет, получающего стандартную симптоматическую терапию, с последующей экстраполяцией данных на всю популяцию. Сегментация популяции выполнена в соответствии с данными литературы [21]. В качестве косвенных (непрямых) затрат в исследование была включена стоимость жизни ребенка – моральный ущерб родителей.

Перечень прямых затрат (ПЗ): стоимость диагностических лабораторных и инструментальных методов исследования; стоимость симптоматической и поддерживающей терапии; стоимость лечения неотложных состояний и осложнений; стоимость оказания медицинской помощи в терминальном состоянии; стоимость терапии себелипазой альфа, включая сопроводительную терапию и нежелательные явления (НЯ). Затраты на лечение оценивали на основании данных “ФАРМ-ИНДЕКС – Российский Фармацевтический Портал” [47], Государственного реестра предельных отпускных цен [34], Постановления Правительства РФ от 08.12.2017 N 1492 “О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов” [37], Генерального тарифного соглашения на 2018 г. (ГТС) [48] и других источников [49].

Эффективность лечения для проведения CEA. Показателем эффективности была принята медиана общей выживаемости. При этом было сделано допущение: для стратегии себелипазы альфа пациенты, продолжавшие получать лекарственный препарат, оставались живыми, однако для расчета CER смерть 50% пациентов считалась медианой выживаемости.

На первом этапе анализа были построены модели оказания помощи пациентам с дефицитом ЛКЛ.

Модель пациента №1 – пациенты в возрасте старше 2 лет с БНЭХ (стоимость болезни). Модель пациента сформиро-

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

ТАБЛИЦА 1. Стоимость ведения пациента с помощью стандартной симптоматической терапии

Виды медицинской помощи	Вероятность, %	Моделируемая стоимость, руб.	Средневзвешенная стоимость, руб.
Комплексное обследование в условиях стационара 4 раза в год, КСГ “Другие болезни печени”	100,0	204 899,20	204 899,20
Поддерживающая терапия в условиях стационара (компенсирующее лечение, подбор медикаментозной терапии), КСГ “Хронический гепатит. Цирроз печени”, 4 раза в год	100,0	378 071,20	378 071,20
Ведение пациентов с циррозом печени, включая методы применения альбуминового диализа, не менее 4 раз в год по тарифу “Поликомпонентное лечение болезни Крона, неспецифического язвенного колита, гликогеновой болезни, фармакорезистентных хронических вирусных гепатитов, аутоиммунного гепатита, цирроза печени с применением химиотерапевтических, генно-инженерных биологических лекарственных препаратов и методов экстракорпоральной детоксикации”	100,0	609 800,00	609 800,00

Примечание: БНЭХ – болезнь накопления эфиров холестерина; КСГ – клиничко-статистическая группа

ТАБЛИЦА 2. Стоимость лечения основного заболевания с помощью стандартной симптоматической терапии с учетом вероятности развития состояний и предоставления медицинской помощи

Виды медицинской помощи	Вероятность, %	Моделируемая стоимость, руб.	Средневзвешенная стоимость, руб.
Трансплантация печени с наблюдением в посттрансплантационном периоде	66,0	1 729 278,71	1 141 323,95
Аллогенная трансплантация костного мозга с наблюдением в посттрансплантационном периоде	29,9	6 413 848,00	1 917 740,55
Сочетание трансплантации печени и трансплантации костного мозга	2,9	8 143 126,71	236 150,67

рована на основе эпидемиологических данных. Стоимость ведения пациентов в течение 12 мес включала в себя следующие категории затрат: собственно ведение пациента (для всех больных); лечение основного заболевания возможными терапевтическими подходами с учетом вероятности их применения; затраты на лечение осложнений и неотложных состояний с учетом их вероятности.

Стоимость стандартной симптоматической терапии была смоделирована на основании рекомендаций (табл. 1-3) [5]. Предполагалось, что пациенту требовалось обследование в стационаре 4 раза в год (КСГ “Другие болезни печени”; стоимость 51 224,80 руб.). Подбор поддерживающего паллиативного лечения осуществлялся в условиях стационара (КСГ “Хронический гепатит. Цирроз печени”, 4 раза в год, стоимость 94 517,80 руб.). Кроме того, учитывая наличие у больных печеночной недостаточности и необходимость в использовании экстракорпоральных методов детоксикации, предполагалось получение высокотехнологичной медицинской помощи в рамках тарифа “Поликомпонентное лечение болезни Крона, неспецифического язвенного колита, гликогеновой болезни, фармакорезистентных хронических

вирусных гепатитов, аутоиммунного гепатита, цирроза печени с применением химиотерапевтических, генно-инженерных биологических лекарственных препаратов и методов экстракорпоральной детоксикации” (стоимость 152 450,00 руб.). Принимая во внимание необходимость частоту проведения детоксикации (1 раз в три дня) и применение других способов поддерживающей терапии, предполагалось использование тарифа с частотой 24 раза в год.

Затраты на лечение основного заболевания включали в себя затраты на трансплантацию печени и аллогенных стволовых клеток, вероятность применения которых определяли на основании исследований с учетом возможности проведения обоих видов трансплантации [20,38].

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы развиваются у 87% детей с БНЭХ [50] и включают в себя инфаркт миокарда, ишемический инсульт и аневризму аорты. Вероятность развития каждого из трех осложнений считали равной 29%. Допускалось, что половина пациентов получают консервативную медицинскую помощь, а половина – оперативную, т.е. вероятность применения каждого из этих подходов составила 14,5%.

ТАБЛИЦА 3. Стоимость ведения пациента с помощью стандартной симптоматической терапии при развитии осложнений и ургентной патологии вследствие естественного развития заболевания

Виды медицинской помощи	Вероятность, %	Моделируемая стоимость, руб.	Средневзвешенная стоимость, руб.
ОНМК, консервативное ведение, КСГ “Закупорка и стеноз прецеребральных артерий. Инфаркт мозга”	14,5	70 148,40	10 171,52
ОНМК, комплексное ведение, тариф “Окклюзии, стенозы, эмболии и тромбозы интракраниальных отделов церебральных артерий. Ишемия головного мозга как следствие цереброваскулярных болезней”	14,5	1 014 270,00	147 069,15
Реабилитация последствия ОНМК, КСГ “РЕАБ Состояние и последствия травм и заболеваний ЦНС с применением роботизированной механотерапии”	29,0	151 485,30	43 930,74
ОИМ, консервативное ведение	14,5	35 761,60	5 185,43
ОИМ, комплексное ведение	14,5	229 920,00	33 338,40
Реабилитация после перенесенного ОИМ	29,0	74 043,90	21 472,73
Аневризма аорты, хирургическое ведение	29,0	294 930,00	85 529,70
РЕАБ Состояние после оперативного вмешательства на сердце и клапанном аппарате с сопутствующей полиморбидной патологией	29,0	294 930,00	85 529,70
Портальная гипертензия	43,5	113 177,50	49 232,21
Желудочно-кишечные кровотечения	43,5	48 674,40	21 173,36
Септическое осложнение, КСГ “Сепсис тяжелый (SOFA ≥4) для реанимации”	25,0	994 635,00	248 658,75

Примечание: ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; КСГ – клиничко-статистическая группа; ЦНС – центральная нервная система; ОИМ – острый инфаркт миокарда

ТАБЛИЦА 4. Стоимость оказания медицинской помощи больным с нежелательными явлениями (НЯ)

НЯ	Вероятность развития, %	Стоимость, руб.
Все НЯ	86	-
Головная боль	28	3 833,30
Лихорадка	19	2 028,30
Диарея	17	3 003,60
Орофарингеальные боли	17	2 100,60
Инфекции верхних дыхательных путей	17	1 356,30
Носовое кровотечение	11	704,10
Назофарингит	11	1 894,60
Абдоминальные боли	8	2 162,40
Астения	8	3 833,30
Запоры	8	3 003,60
Кашель	8	1 864,90
Тошнота	8	3 003,60
Рвота	8	3 003,60
Серьезные НЯ	8	29 910,70

К осложнениям со стороны желудочно-кишечного тракта, развивающимся у 87% детей с БНЭХ [50], относятся портальная гипертензия и желудочно-кишечные кровотечения. Соответственно, вероятность развития каждого из них считали равной 43,5%. Стоимость лечения больных определена на основании соответствующих КСГ на 2018 г. [48].

У 25% детей предполагалось развитие септических осложнений с оказанием медицинской помощи по тарифу КСГ “Сепсис тяжелый (SOFA \geq 4) для реанимации”.

Модель пациента №2 – пациенты с БВ (анализ эффективности затрат). Модель начинали с выбора терапевтического подхода: себелипаза альфа в дозе 1 мг/кг/нед в возрасте до 6 месяцев и 1 мг/кг один раз в 2 недели в возрасте старше 6 месяцев или стандартная симптоматическая терапия, которая предполагала паллиативную терапию для пациентов с печеночной недостаточностью, круглосуточное наблюдение и пребывание в медицинском учреждении [5]. Конечным состоянием цикла Маркова считали смерть пациента. Длительность цикла – 1 мес, максимальный горизонт моделирования – 12 мес.

Критерием эффективности считали общую выживаемость, медиана которой в клиническом исследовании при применении себелипазы альфа составила 14,8 мес, а при стандартной симптоматической терапии – 3,4 мес [51]. При моделировании смертности пациентов были построены таблицы состояния модели в цикле Маркова в зависимости от времени.

Стоимость лечения себелипазой альфа основного заболевания включала в себя затраты на терапию лекарственным препаратом (из расчета 1 флакон на одно введение), стоимость пребывания в дневном стационаре в дни его введения, средние затраты на консультативную медицинскую помощь. В клиническом исследовании большинство пациентов были в возрасте старше 6 мес, а лечение начинали в разном возрасте, поэтому был выбран усредненный режим дозирования для всех пациентов – 1 мг/кг каждые 2 недели. Планируемая стоимость флакона себелипазы альфа при включении в список ЖВНЛП равна 430 000 руб. Таким образом, стоимость терапии в месяц составит 860 000,00 руб., в год – 10 320 000,00 руб. На каждое введение предполагалось пребывание в дневном стационаре в течение одних суток (2153,10 руб.; досуточный тариф по КСН “Синдром нарушения всасывания у детей до трех лет”) [48]. Вероятность развития НЯ и стоимость оказания медицинской помощи представлены в табл. 4. В клиническом исследовании НЯ были в основном нетяжелыми (менее 3 степени), что позволило допустить оказание медицинской помощи в амбулаторных условиях, однако для серьезных НЯ предусматривалось стационарное лечение [52].

Стоимость оказания медицинской помощи больным с БВ при стандартной симптоматической терапии включала

в себя затраты на терапию в условиях стационара с круглосуточным наблюдением (13 158,70 руб. в сутки) [48]. Стоимость ведения пациента в течение 12 месяцев составляет 4 802 925,50 руб.

Затраты в терминальной стадии заболевания. Одна из основных причин смерти пациентов с БВ – перитонит с развитием тяжелого септического состояния [2,51]. Такие пациенты должны находиться в отделении интенсивной терапии [5]. Затраты на медицинскую помощь оценены в соответствии с тарифом на законченный случай лечения детей в стационаре “Сепсис тяжелый (SOFA \geq 4) для реанимации” (994 635,00 руб.).

Непрямые затраты. Без патогенетической терапии БВ неминуемо приводит к гибели ребенка. Один из родителей не работает вследствие пребывания с больным ребенком, поэтому можно было бы оценить непрямые затраты, связанные с нетрудоспособностью родителя. Однако возраст детей (до 1 года) относится к периоду декретного возраста и отпуска по уходу за ребенком, поэтому данный способ оценки непрямых затрат был отвергнут. Уровень страданий и значимость потери ребенка для семьи оценивали на основании судебной практики, посвященной рассмотрению дел о компенсации морального вреда родственникам умерших больных (непрямые неосозаемые затраты). Использовали среднее значение денежной компенсации по трем гражданско-правовым делам [52]: в декабре 2014 г. компенсация за смерть двухлетней девочки, которая скончалась в больнице Сургута по вине педиатра, составила 3 млн руб.; в ноябре 2014 г. Камчатский краевой суд обязал выплатить городскую больницу № 2, в которой не была вовремя выявлена патологию у роженицы, – 2,1 млн руб.; в мае 2012 г. Саратовский областной суд взыскал 1 млн руб. с клинической больницы № 8 в пользу мужчины, чья жена погибла при родах. Суд также присудил матери погибшей 800 тыс. руб. Расчетная средняя стоимость компенсаций при потере ребенка вследствие болезни составила 2 033 333,33 руб.

Результаты

Модель пациента №1 – пациенты в возрасте старше 2 лет с БНЭХ. При горизонте моделирования 1 год затраты при применении стандартной симптоматической терапии составили 5 239 277 руб. (рис. 1). В их структуре преобладали (63%) затраты на лечение основного заболевания, включая стоимость трансплантации печени и аллогенной трансплантации костного мозга. Доли затрат на ведение пациента и лечение осложнений и неотложных состояний равнялись 23% и 14% от общих затрат, соответственно. Результаты оценки суммарного экономического бремени БНЭХ с определенной сегментацией популяции свидетельствуют о значимом уровне затрат на одного пациента в год в случае отсутствия патогенетической терапии. Таким образом, необходимо оценить экономическую целесообразность патогенетической терапии себелипазой альфа у пациентов с дефицитом ЛКЛ, учитывая тот факт, что ведение таких больных при использовании стандартной симптоматической терапии также сопровождается значительными затратами бюджета здравоохранения. При этом заболевание продолжает прогрессировать и приводит к развитию осложнений и смерти.

Модель пациента №2 – пациенты с БВ. При горизонте моделирования 1 год суммарные затраты при применении себелипазы альфа составили 9 040 879 руб. и на 95% превышали таковые при стандартной симптоматической терапии – 4 625 810 руб. (рис. 2). В наибольшей

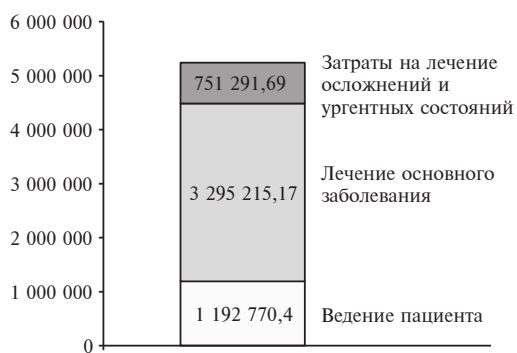


Рис. 1. Суммарные затраты на ведение больного с БНЭХ при использовании стандартной симптоматической терапии в расчете на одного пациента в год (руб.)

степени между двумя стратегиями отличались стоимостью лечения основного заболевания, затраты в случае наступления терминальной стадии заболевания, а также непрямые затраты. Следует отметить, что при лечении себелипазой альфа непрямые затраты в расчете на одного пациента (677 777 руб.) были в 3 раза ниже таковых при стандартной симптоматической терапии (2 033 333 руб.). Также в группе себелипазы альфа были ниже затраты в терминальной стадии заболевания (331 545 и 994 635 руб. на одного пациента, соответственно). При применении себелипазы альфа доля затрат на лекарственный препарат достигла 88% в структуре общих затрат, в то время как доля не прямых затрат при использовании двух стратегий составляла 7% и 44%, соответственно (табл. 5).

Применение себелипазы альфа сопровождалось увеличением медианы общей выживаемости с 3,4 до 14,8 мес. С точки зрения соотношения затрат и эффективности стратегия применения себелипазы альфа обладала большей эффективностью по сравнению со стратегией стандартной симптоматической терапии и одновременно была более затратной альтернативой (рис. 3). Значения CER, характеризующего эффективность суммарных общих затрат на терапию одного пациента, для стратегий себелипазы альфа и стандартной симптоматической терапии составили 612 525,66 руб. и 1 360 532,49 руб. соответственно. Таким образом, использование себелипазы альфа характеризовалось большей эффективностью затрат по сравнению со стандартной симптоматической терапией.

С целью проверки результатов анализа в условиях изменения входных параметров был выполнен анализ чувствительности, который подтвердил устойчивость полученных результатов.

Обсуждение

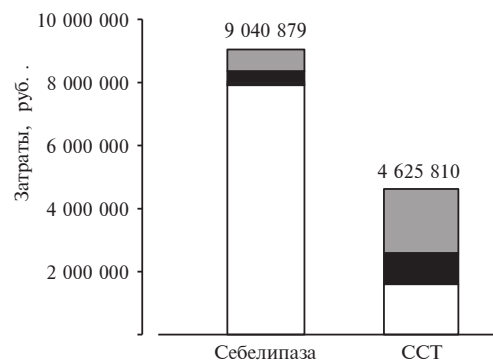
По данным оценки суммарного экономического бремени, без патогенетической терапии затраты на ведение пациента с БНЭХ превышают 5 млн руб. В настоящее время в РФ выявлено 38 пациентов с дефицитом ЛКЛ (по данным регистра проф. Т.В. Строковой; клиника ФГБУН “ФИЦ питания и биотехнологии”, Москва).

Таким образом, на ведение данных больных при использовании стандартной симптоматической терапии, которая не замедляет прогрессирование заболевания и не предотвращает развитие осложнений, в том числе неотложных и смертельных, из бюджета здравоохранения может уходить более 199 млн руб. в год.

Себелипазу альфа применяют для лечения дефицита ЛКЛ у пациентов любого возраста. Эффективность и благоприятный профиль безопасности себелипазы альфа продемонстрированы в клинических исследованиях [51,52], а ее применение является единственным методом патогенетической терапии дефицита ЛКЛ, улучшающим прогноз и позволяющим пациентам функционировать на уровне здоровых сверстников.

При горизонте моделирования 1 год суммарные затраты при лечении себелипазой альфа у пациентов с БВ, которая представляет собой самую тяжелую форму дефицита ЛКЛ, на 95% превышали таковые при применении стандартной симптоматической терапии, что не позволяет говорить о сравнимом уровне затрат. Однако, необходимо отметить, что лечение себелипазой альфа по сравнению с симптоматической терапией ассоциировалось со значительным снижением не прямых затрат и затрат в терминальной стадии.

Стратегия применения себелипазы альфа обладала большей эффективностью по сравнению со стратегией стандартной симптоматической терапии и одновремен-



Категория	Себелипаза альфа	ССТ
■ Непрямые затраты	677 780	2 033 330
■ Затраты в терминальной стадии	331 550	994 640
□ Стоимость лечения НЯ	60 730	-
□ Стоимость пребывания в ДС	39 710	-
□ Затраты на терапию основного заболевания	7 931 110	1 597 840

Рис. 2. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчете на одного пациента в год.

ТАБЛИЦА 5. Распределение (%) затрат на терапию при горизонте моделирования 12 мес

Затраты	Себелипаза альфа	ССТ
Лечение основного заболевания	88	35
Пребывания в дневном стационаре	0	0
Лечение НЯ	1	0
Затраты в терминальной стадии	4	21
Непрямые затраты	7	44

Примечание: ССТ - стандартная симптоматическая терапия

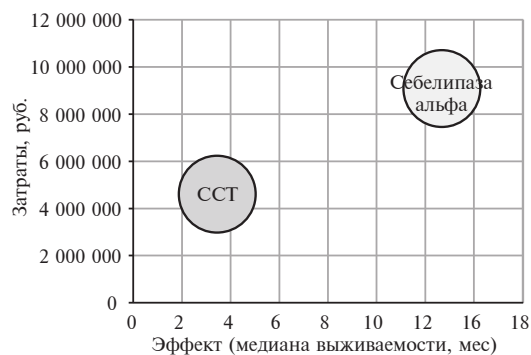


Рис. 9. Соотношение затрат и эффективности (медиана общей выживаемости, мес.)

но была более затратной альтернативой. Значение CER, характеризующего эффективность суммарных затрат на терапию одного пациента, было ниже для стратегии себелипазы альфа, что говорит о большей эффективности затрат при использовании этого препарата. Расчет инкрементального показателя ICER (*incremental cost-effectiveness ratio*), который позволяет оценить дополнительные затраты, необходимые для достижения дополнительного эффекта, выполнен не был, так как у данного метода есть целый ряд ограничений. Наиболее значимым является тот факт, что при расчете этого показателя принимаются во внимание только один из критериев эффективности и стоимость его достижения, что оставляет за рамками метода такие аспекты применения медицинской технологии, как полезность, финансирование, необходимое для внедрения данной технологии, а также этические и социальные аспекты. Последние, по мнению экспертов в фармакоэкономике, приобретают первостепенное значение при принятии решений об обеспечении помощью пациентов с редкими заболеваниями [54]. К тому же, принято оценивать ICER относительно “порога готовности общества платить” (порог фармакоэкономической целесообразности, *cost-effectiveness threshold*). Данный показатель в РФ не принят на официальном уровне и остается сугубо экспертным. В связи с этим и ICER является неинформативным и трудно интерпретируемым.

В отношении объема средств, необходимых для внедрения изученной технологии, необходимо отметить, что при использовании стандартной симптоматической терапии из бюджета здравоохранения выделяется более 199 млн руб. в год, что может обеспечить патогенетической терапией до 19 пациентов с БВ в течение 12 месяцев. По данным Федеральной службы государственной статистики, в 2017 году число новорожденных в РФ составило 1 690 307. Учитывая показатели заболеваемости БВ (1 на 130 000 [5]), можно предположить, что в прошлом году появилось до 13 пациентов с данной патологией, которые могли бы быть обеспечены патогенетической терапией.

Таким образом, применение себелипазы альфа у пациентов различного возраста с дефицитом ЛКЛ является ресурсоемким для бюджета здравоохранения, но

характеризуется большей эффективностью затрат по сравнению со стандартной симптоматической терапией. Применение себелипазы альфа является жизненно-необходимым и представляет собой единственную терапевтическую опцию для таких больных. Проведение только паллиативной терапии при наличии патогенетического лечения, заведомо понимая последствия для пациентов, в особенности раннего детского возраста, является проблемой морально-этического уровня, требующей отдельного обсуждения. БВ и БНЭХ не включены в Перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности [36], хотя по своим характеристикам они соответствуют рассматриваемой категории нозологий.

Среди лекарственных средств, применяемых при редких болезнях накопления, в перечень ЖВНЛП включены такие препараты, как ларонидаза, идурсульфаз, агалсидаза альфа, агалсидаза бета, имиглюцераза, элиглулат, велаглуцераза альфа. Стоимость терапии в год варьируется от 5,9 до 29 млн рублей, в зависимости от возраста и массы тела пациентов [34]. Стоимость терапии лекарственным препаратом, не включенным в указанный перечень, — галсульфазой, применяемой для лечения мукополисахаридоза VI типа, составляет 33 383 000,00 руб. Выполненный клинико-экономический анализ демонстрирует сопоставимую стоимость использования себелипазы альфа, что позволяет отнести применение рассматриваемого лекарственного средства при болезнях, связанных с дефицитом ЛКЛ, к экономически допустимым терапевтическим опциям.

Выводы

1. Без патогенетической терапии затраты на ведение пациента с БНЭХ превышают 5 млн рублей в год, а общие затраты бюджета здравоохранения на ведение всех таких больных при применении стандартной симптоматической терапии достигают 199 млн рублей в год.
2. Применение себелипазы альфа у различных возрастных категорий пациентов с дефицитом ЛКЛ характеризуется большей эффективностью затрат по сравнению со стандартной симптоматической терапией.
3. Клинико-экономический анализ показал сопоставимую стоимость использования себелипазы альфа и других препаратов, предназначенных для лечения редких заболеваний, что позволяет отнести применение рассматриваемого лекарственного средства при болезнях, связанных с дефицитом ЛКЛ, к экономически допустимым терапевтическим опциям.

1. Лаврова А.Е., Коновалова Е.Ю., Давыдова Д.А. и др. Дефицит лизосомной кислой липазы у ребенка 5 лет. Педиатрия. 2017;96(6):183–6.
2. Bernstein DL, H Ikova H, Bialer MG, et al. Cholesteryl ester storage disease: Review of the findings in 135 reported patients with an underdiagnosed disease. J Hepatol 2013;58(6):1230–43.
3. Reiner H, Guardamagna O, Nair D, et al. Lysosomal acid lipase deficiency - An underrecognized cause of dyslipidaemia and liver dysfunction. Atherosclerosis 2014;235(1):21–30.
4. Grabowski G, Charnas L, Du H. Lysosomal acid lipase deficiencies: the Wolman disease/cholesteryl ester storage disease spectrum. Scriver's Online Metabolic & Molecular Basis of Inherited Disease, 2012
5. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С. и др. Дефицит

- лизосомной кислой липазы: клинические рекомендации по оказания медицинской помощи детям. Педиатрическая фармакология 2016;13(3):1-5.
6. Stitzel NO, Fouchier SW, Sjouke B, et al. Exome sequencing and directed clinical phenotyping diagnose cholesterol ester storage disease presenting as autosomal recessive hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33: 2909-14.
 7. Scott S, Liu B, Nazarenko I, et al. Frequency of the cholesterol ester storage disease common LIPA *E85J/M* mutation (*c.894G>A*) in various racial and ethnic groups. *Hepatology* 2013;58(3):958-65.
 8. Muntoni S, Wiebusch H, Jansen-Rust M, et al. Prevalence of cholesterol ester storage disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27(8):1866-8.
 9. Assmann G, Seedorf U. In: Scriver CR et al. The metabolic and molecular bases of inherited disease. New York: McGraw Hill Inc.; 2001, 3551-72.
 10. Seedorf U, Wiebusch H, Muntoni S, et al. A novel variant of lysosomal acid lipase (*Leu336->Pro*) associated with acid lipase deficiency and cholesterol ester storage disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:773-8.
 11. Pisciotta L, Fresa R, Bellocchio A, et al. Cholesterol ester storage disease (CESD) due to novel mutations in the LIPA gene. *Mol Genet Metab* 2009;97:143-8.
 12. Longhi R, Vergani C, Valsasina R, et al. Cholesterol ester storage disease: risk factors for atherosclerosis in a 15-year-old boy. *J Inher Metab Dis* 1988;11:143-5.
 13. Elleder M, Chlumka A, Hyaneck J, et al. Subclinical course of cholesterol ester storage disease in an adult with hypercholesterolemia, accelerated atherosclerosis, and liver cancer. *J Hepatol* 2000;32:528-34.
 14. Ambler GK, Hoare M, Brais R, et al. Orthotopic liver transplantation in an adult with cholesterol ester storage disease. *JIMD* 2013;8:41-6.
 15. Beaudet AL, Ferry GD, Nichols BL, et al. Cholesterol ester storage disease: clinical, biochemical, and pathological studies. *J Pediatrics* 1977;90(6):910-4.
 16. Anderson R a, Bryson GM, Parks JS. Lysosomal acid lipase mutations that determine phenotype in Wolman and cholesterol ester storage disease. *Mol Genet Metab* 1999;68(3):333-45.
 17. Wolman M, Sterk VV, Gatt S, Frenkel M. Primary familial xanthomatosis with involvement and calcification of the adrenals. Report of two more cases in siblings of a previously described infant. *Pediatrics* 1961;28:742-57.
 18. Marshall WC, Ockenden BG, Fosbrooke AS, Cumings JN. Wolman's disease. A rare lipidosis with adrenal calcification. *Arch Dis Child* 1969;44:331-41.
 19. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97(18):1837-47.
 20. Jones S, Valayannopoulos V, et al. Rapid progression and mortality of lysosomal acid lipase deficiency presenting in infants. *Genet Med* 2016;18: 452-8.
 21. Mayatepek E, Seedorf U, Wiebusch H, et al. Fatal genetic defect causing Wolman disease. *J Inher Metab Dis* 1999;22(1):93-4.
 22. Burton BK, Deegan PB, Enns GM, et al. Clinical features of lysosomal acid lipase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:619-25.
 23. Hoffman E, Barr M, Giovanni M, et al. Lysosomal acid lipase deficiency. In: Pagon R, Adam M, Ardinger H (eds). *GeneReviews* [Internet]. Seattle, WA; 2015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK305870/>.
 24. Lohse P, Lohse P, Chahrokh-Zadeh S, et al. Human lysosomal acid lipase/cholesterol ester hydrolase and human gastric lipase: site-directed mutagenesis of Cys227 and Cys236 results in substrate-dependent reduction of enzymatic activity. *J Lipid Res* 1997;38(9):1896-905.
 25. Ferry GD, Whisenand HH, Finegold MJ, et al. Liver transplantation for cholesterol ester storage disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12(3):376-8.
 26. Edelstein R, Filling-Katz M, Pentchev P, et al. Cholesterol ester storage disease: A patient with massive splenomegaly and splenic abscess. *Amer J Gastroenterol* 1988;83(6):687-92.
 27. Jones SA, Brassier A, Hughes J, et al. Effect of sebelipase alfa on survival and liver function in infants with rapidly progressive lysosomal acid lipase deficiency: 2-year follow-up data. *Mol Genet Metab* 2016;117(2):S63.
 28. Balwani M, Quinn AG, Burton B. Phase 3 randomized controlled trial assessing efficacy and safety of sebelipase alfa in children/adults with lysosomal acid lipase deficiency. *Hepatology* 2014;60:1 Suppl.
 29. Jones S, Rojas-Caro S, Quinn A, et al. Sebelipase alfa (Kanuma) for lysosomal acid lipase deficiency. *Medical Letter* 2016;58(1504):e126-7.
 30. Burton B. Results of a global phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of sebelipase alfa as an enzyme replacement therapy in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. *Mol Genet Metab* 2015;114(2):S27.
 31. Collier JD, Woodall T, Wight GGD, et al. Predictors of progressive hepatic fibrosis stage on subsequent liver biopsy in chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepatitis* 2005;12:74-80.
 32. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Канума®.
 33. European Medicines Agency, Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation: Sebelipase Alpha 2015. <http://grls.rosminzdrav.ru>.
 34. Food and Drug Administration. Orphan drug designations and approvals: Sebelipase Alpha. 2010.
 35. Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 г. № 403 "О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента".
 36. Постановление Правительства РФ от 08.12.2017 N 1492 "О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов".
 37. Burton BK, Silliman N, Marulka S, et al. Progression of liver disease in children and adults with lysosomal acid lipase deficiency. *Curr Med Res Opin* 2017;33(7): 1211-4.
 38. Об утверждении отраслевого стандарта "Клинико-экономические исследования. Общие положения". Приказ №163 Минздрава РФ от 27.05.2011.
 39. Авксентьева М.А., Герасимов Б.В., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи. М.: Ньюдиамед, 2004, 404 с.
 40. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств. М.: Общ. клинических исследователей, 2000, 579 с.
 41. Основные понятия в оценке медицинских технологий. Под. ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. М.: Издательство ОКИ, 2013, 42 с.
 42. Walley T, Naucox A, Boland A. *Pharmacoeconomics*. Elsevier Health Sciences, 2004, 216 с.
 43. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Деркач Е.В., Свешникова Н.Д. Методические проблемы анализа стоимости болезни. *Медицинские технологии. Оценка и выбор* 2011;1:42-50.
 44. Шаповалова М.А., Бондарев В.А., Корещая Л.Р. Клинико-экономический анализ "стоимость болезни". *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2012;7:143-44.
 45. Akobundu E, Ju J, Blatt L, Mullins CD. Cost-of-Illness studies: a review of current methods. *Pharmacoeconomics* 2006;24(9):869-90.
 46. Фармацевтический портал "ФармИндекс": <https://www.pharmindex.ru/>.
 47. Территориальный фонд ОМС Санкт-Петербурга. <http://www.spboms.ru/>.
 48. Официальный сайт Единой информационной системы в сфере закупок, <http://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>.
 49. Строчкова Т.В. Нарушение липидного обмена у детей с заболеваниями печени. XVIII конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ "Актуальные вопросы абдоминальной патологии у детей". *Эффективная фармакотерапия* 2016;16:22-6.
 50. Jones SA. Survival in infants treated with sebelipase alfa for lysosomal acid lipase deficiency: an open-label, multicenter, dose-escalation study. *Orphan J Rare Dis* 2017;12:25.
 51. Burton BK, et al. A phase 3 trial of sebelipase alfa in lysosomal acid lipase deficiency. *N Engl J Med* 2015;373:1010-20.
 52. Плавинский С.Л. Годы качественной жизни – универсальная "валюта" ОТЗ: подходы к оценке и проблемы применения. По материалам IV Всероссийской конференции "Актуальные вопросы доклинических и клинических исследований лекарственных средств и клинических испытаний медицинских изделий", Санкт-Петербург, 2-3 июня 2016 г.
 53. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Сороковиков И.В. Методологические основы анализа "затраты-эффективность". *Фармакоэкономика: теория и практика* 2014;2(1):23-7.
 54. Scott S, Liu B, Nazarenko I, et al. Frequency of the cholesterol ester storage disease common LIPA *E85J/M* mutation in various racial and ethnic groups. *Hepatology (Baltimore)* 2013;58(3):958-65.

Clinical and economic evaluation of treatment for lysosomal acid lipase deficiency

A.S. Kolbin, I.A. Vilyum, M.A. Proskurin, Yu.E. Balykina

Aim. Clinical and economic evaluation of sebelipase alfa in the Russian patients with lysosomal acid lipase deficiency (LALD)

Material and methods. We conducted the cost of illness analysis and cost-effectiveness analysis for patients with cholesterol ester storage disease (CESD) and Wolman disease (WD), respectively. Treatment with sebelipase alpha was compared with the standard symptomatic treatment (SST). The analysis included direct and indirect costs.

Results. Without pathogenetic treatment, the cost of treatment of one patient with CESD per year is 5,239,277 rubles, and the total cost of treatment of all patients with LALD registered in Russia (n = 38) is 199,092,526 rubles per year. Over a 1-year modeling horizon for WD, the total costs of treatment with sebelipase alpha (9,040,879 rubles) were significantly higher than those of SST (4,625,810 rubles). In the sebelipase alpha group, the indirect costs and costs in the terminal stage of the disease were lower than in the SST group. Compared to SST strategy, treatment with sebelipase alpha was both more effective and more expensive strategy. The cost-effectiveness ratio was lower for the sebelipase strategy.

Conclusion. Annual expenditures from the health budget for the management of patients with LALD using SST may reach 199 million rubles per year. The use of sebelipase alpha was more cost-effective strategy than SST.

Keywords. *Lysosomal acid lipase deficiency, Wolman disease, cholesterol ester storage disease, sebelipase alpha, cost-effectiveness analysis, cost of illness analysis.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2018, 27 (4), 98-104.