



ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Клинико-экономическая оценка алемтузумаба при рецидивирующем-ремиттирующем рассеянном склерозе

С.К. Зырянов¹, И.Н. Дьяков²

¹ФГАУ ВО “Российский Университет дружбы народов”, Москва

²АНО “Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики”, Москва

Цель. Определить экономическую целесообразность включения алемтузумаба в Государственную программу возмещения высокочрезвычайных заболеваний (т.н. “7 нозологий”) при высокоактивном рецидивирующем-ремиттирующем рассеянном склерозе.

Материал и методы. Ретроспективный сравнительный анализ опубликованных данных. Используются общепринятые в фармакоэкономике методы – анализ затрат, анализ “влияния на бюджет”, анализ “затраты-полезность”.

Результаты. Среднегодовая стоимость терапии алемтузумабом за 6 лет ниже таковой натализумаба на 34,3%, или 0,44 млн руб. Замена натализумаба на алемтузумаб в рамках программы “7 нозологий” позволит снизить нагрузку на бюджет программы, начиная с четвертого года терапии. За 6 лет экономия средств для целевой группы пациентов составит 2,05 млрд руб, а суммарное снижение нагрузки на бюджет программы – 34,4%. При этом число пациентов, обеспечиваемых терапией, можно будет увеличить на 63,6%. Снижение средних затрат на годовую курс терапии 1 пациента в этом случае составит 38,9%, или 0,78 млн. Наибольшей фармакоэкономической эффективности препарат достигает через 6 лет терапии. По показателю “затраты-полезность” затраты на 1 QALY при применении алемтузумаба на 44,9% ниже таковых при использовании натализумаба. Полученные результаты устойчивы к колебаниям цены на препарат алемтузумаб до 50%.

Заключение. В соответствии с результатами проведенного анализа включение препарата алемтузумаб в программу “7 нозологий” является фармакоэкономически целесообразным. Алемтузумаб является предпочтительным препаратом по сравнению с натализумабом при обеспечении терапии высокоактивного рецидивирующего-

ремиттирующего рассеянного склероза за счет средств государственной программы “7 нозологий”.

Ключевые слова. Клинико-экономический анализ, рассеянный склероз, алемтузумаб, натализумаб.

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (2), 93-96.

Рассеянный склероз (РС) служит причиной инвалидизации и снижения качества жизни людей молодого и среднего возраста. Женщины болеют РС в 1,5–2 раза чаще мужчин. Почти половина больных в среднем через 15 лет от начала заболевания имеют проблемы с ходьбой, причем 20% из них нуждаются в трости, костылях или сопровождающих. Еще треть больных не могут передвигаться самостоятельно, вынуждены пользоваться инвалидной коляской или становиться прикованными к постели [1]. Заболеваемость РС в России составляет от 30 до 70 случаев на 100 тыс. населения (более 150 тысяч больных). По данным Общероссийской общественной организации больных рассеянным склерозом (ОООИБРС) в Федеральном регистре зарегистрировано только около 85 тыс. пациентов с РС. С учетом объема закупленных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, за счет государственной программы “7 нозологий” в 2016 г. адекватную терапию получали всего 31 866 пациентов [2]. Вместе с тем, с учетом частоты высокоактивного рецидивирующего-ремиттирующего рассеянного склероза (РРСС), составляющей 5,5% [3], эффективную терапию должны получать гораздо больше больных.

В настоящее время в “Перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственной им тканей, рассеянным склерозом, лиц после

Адрес: Москва, 117198, ул. Миклухо-Маклая, 6. Кафедра общей и клинической фармакологии

трансплантации органов и (или) тканей” (условно назовем ее Федеральной программой “7 нозологий”) [4] для терапии пациентов с высокоактивным РРРС включен препарат натализумаб [5,6]. Однако при его применении существенно повышается риск прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) при лечении натализумабом составила 4,18 на 1000 пациентов (95% доверительный интервал от 3,88 до 4,51), причем 23% больных умерли от ПМЛ, а остальные стали инвалидами [7,8]. Риск развития ПМЛ существенно увеличивается (1:1000), если индекс титра антител к JCV-вирусу составляет $\geq 1,5$. Использование натализумаба у таких пациентов допускается, если предполагаемая польза превышает риск. Антитела к JCV-вирусу не определяются у 41% пациентов с РС, не получавших прежде натализумаб. Однако у 43-66% больных индекс титра антител к этому вирусу превышает 1,5 [3, 9-10]. Таким образом, эффективное и безопасное лечение высокоактивного РРРС в рамках программы “7 нозологий” фактически невозможно примерно у половины пациентов.

Альтернативой натализумабу является алемтузумаб, который применяют по тем же показаниям. Лечение алемтузумабом возможно независимо от титра антител к JCV-вирусу. Соответственно, алемтузумаб обеспечивает единственный шанс эффективного и безопасного лечения у пациентов с высокоактивным РРРС и титром антител к JCV-вирусу выше 1,5. Поэтому с клинической точки зрения включение его в Программу “7 нозологий” и Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов представляется весьма актуальным. Тем не менее, для этого необходимо подтвердить соответствие фармакоэкономических параметров требованиям, предъявляемым при формировании таких перечней.

Целью исследования была оценка фармакоэкономической целесообразности включения препарата алемтузумаб в Федеральную программу “7 нозологий” для пациентов с высокоактивным РРРС.

Материал и методы

Для оценки была определена целевая группа нуждающихся в алемтузумабе – пациенты с высокоактивным РРРС, которым требуется назначение препарата второй линии (в настоящий момент – натализумаба). В клинических исследованиях установлена высокая эффективность алемтузумаба в течение 6-летнего периода. В связи с этим временной горизонт анализа выбран на уровне 6 лет (два периода 3-летнего планирования бюджета Программы “7 нозологий”).

Согласно опубликованным данным затраты, связанные с применением алемтузумаба, начиная с третьего года терапии, снижаются за счет его высокой эффективности и, следовательно, уменьшения/варьирования дозировок. Для натализумаба объем терапии и, соответственно, прямые лекарственные затраты по годам не различаются. Поскольку Программа “7 нозологий” подразумевает возмещение затрат только на лекарственные средства, при оценке влияния включения алемтузумаба на бюджет программы учитывали только затраты на его применение, как и натализумаба. Прямые сравнительные клинические исследова-

ния двух препаратов не проводились, однако по данным сетевых мета-анализов и систематизированных обзоров алемтузумаб обладает большей эффективностью [9,11-12].

За базовый сценарий анализа мы приняли, что все пациенты, которые в России в настоящее время получают натализумаб, будут в дальнейшем переведены на прием алемтузумаба (рис. 1). При назначении алемтузумаба необходимо обязательно провести два курса терапии. В первый год всем пациентам следует выполнить 5 инфузий по 12 мг препарата в течение 5 дней подряд. Повторный курс проводится через 12 месяцев после первого и предполагает 3 инфузии препарата в течение 3 дней. Начиная с третьего года, препарат вводят только при возникновении тяжелых обострений, но не раньше, чем через 12 месяцев после последнего введения. Согласно резолюции Экспертного совета от 15-16 октября 2016 года, дополнительные курсы введения алемтузумаба на 3-6-й годы потребуются малому числу больных в случае обострения с остаточным неврологическим дефицитом (рис. 1) [13].

Натализумаб назначают всем пациентам по 300 мг каждые 4 недели. Данные об эффективности и безопасности препарата за период более 2 лет отсутствуют, однако применение препарата в течение более длительного периода возможно по решению врача после оценки риска ПМЛ.

Стоимость препарата Лемтрада (МНН: алемтузумаб; Джензайм Европа) с НДС за один флакон 12 мг составила 591 162 руб. (данные АО “Санофи Россия”), стоимость препарата Тизабри (МНН: натализумаб; Биоген – Веттер Фарма – Фармстандарт УфаВИТА) за один флакон 300 мг – 98 780 руб. [14].

Анализ чувствительности проводился для проверки устойчивости полученных результатов основного сценария к изменениям цены на алемтузумаб.

Для оценки упущенных возможностей была использована Марковская модель (рис. 2). В соответствии с ней при снижении затрат на алемтузумаб с третьего года терапии съэкономленные средства могут быть направлены на возмещение дополнительных затрат за первый и второй годы терапии. Далее высвобождающиеся средства могут быть потрачены на закупку алемтузумаба для дополнительного числа пациентов.

В качестве основного критерия эффективности использовали количество добавленных лет жизни с поправкой на качество (QALY) [15]. По данным оценки методов лечения, изменяющих течение РРРС [16], при использовании



Рис. 1. Схема применения сравниваемых препаратов для анализа



Рис. 2. Схема назначения сравниваемых препаратов пациентам при оценке упущенных возможностей.

алемтузумаба QALY составляет 12,46 за 23,38 года, а натализумаба – 10,17 за 22,78 года. Для анализа “затраты-эффективность” использовали метод “затраты-полезность” (CUA – Cost-Utility Analysis), считающийся частным случаем оценки затратной эффективности. Показатель “затраты-полезность” CUR (Cost-Utility Ratio) рассчитывали по формуле: $CUR = DC / Ut$, где DC – прямые затраты, Ut – значение показателя полезности.

Результаты

Затраты на лечение алемтузумабом по горизонту анализа распределяются неравномерно и благодаря его высокой эффективности с третьего года препарат назначают небольшому числу пациентов. Затраты же на терапию натализумабом по годам не различаются. Результаты приведены в табл. 1 и отражают тот факт, что применение алемтузумаба вместо натализумаба позволит снизить среднегодовые затраты на терапию на 34,3%. В пересчете на одного человека экономия составит в среднем 0,44 млн руб. в год.

Для проверки экономической целесообразности полной замены алемтузумабом натализумаба размер целевой группы для анализа “влияния на бюджет” соответствовал числу обеспечиваемых натализумабом. В 2017-2019 гг. за счет бюджета планируется приобретение натализумаба на сумму 2,986 млрд. руб. Если считать, что препарат закупается по зарегистрированной цене с 10% НДС (98 780 руб.), то на эти средства обеспечиваются 775 пациентов.

Начиная с четвертого года терапии суммарные затраты на лечение алемтузумабом становятся меньше, чем на натализумаб (табл. 2). Снижение нагрузки на бюджет

программы “7 нозологий” и высвобождение средств позволяет предложить финансирование для дополнительного числа больных. В первые 2 года применение алемтузумаба требует увеличения расходов. Это возрастание нагрузки не увеличивает требуемого бюджета для высокоактивного РППС вследствие снижения затрат на другие препараты. В частности, согласно данным по тендерам в 2016 г. [2] сумма контракта на приобретение глатирамера ацетата, также используемого для лечения высокоактивного РППС, снизилась на 38,3% (на 2,6 млрд. руб.). Таким образом, снижение затрат позволяет полностью обеспечить терапию алемтузумабом в первые годы замены. С четвертого года его применение снижает суммарную нагрузку на бюджет, а за 6 лет экономия составит 34,4% (табл. 2). При этом расчетное количество больных, которых можно дополнительно пролечить алемтузумабом, составило 493 чел., а суммарно за 6 лет можно эффективно пролечить 1 268 больных вместо 775 (в четвертый год – дополнительно 57 чел., в пятый год – 277 чел., в шестой год – 159 чел.). Другими словами, в рамках одного и того же бюджета соотношение пациентов, обеспечиваемых терапией натализумабом и алемтузумабом, составит 1:1,64 соответственно.

Анализ чувствительности полученных результатов показал их устойчивость к изменению входного параметра – цены на алемтузумаб, что свидетельствует об устойчивости полученных результатов к повышению цены на алемтузумаб до 50%.

Анализ “затраты-эффект” показал, что расходы, необходимые для достижения одного QALY, при лечении алемтузумабом ниже, чем при применении натали-

ТАБЛИЦА 1. Среднегодовые затраты при применении алемтузумаба и натализумаба

Период расчетов	Алемтузумаб		Натализумаб	
	Число пациентов, получающих терапию	Затраты, млн руб.	Число пациентов, получающих терапию	Затраты, млн руб.
Год 1	1000	2955,81	1000	1284,14
Год 2	1000	1773,49	1000	1284,14
Год 3	30	53,20	1000	1284,14
Год 4	78	138,33	1000	1284,14
Год 5	56	99,32	1000	1284,14
Год 6	22	39,02	1000	1284,14
Суммарные затраты за 6 лет на 1000 человек	-	5059,16	-	7704,84
Средние затраты за 1 год на 1 пациента	-	0,84	-	1,28

ТАБЛИЦА 2. Влияние полной постепенной замены натализумаба алемтузумабом на бюджет Программы “7 нозологий”

Период	Затраты на натализумаб, млн. руб.	Затраты на алемтузумаб, млн. руб.	Разница затрат по годам, млн руб.	Суммарная разница затрат, млн руб.	Влияние на бюджет, %
Год 1	995,2	2290,8	1295,6	1295,6	+130,2
Год 2	995,2	1374,5	379,3	1674,9	+84,1
Год 3	995,2	40,8	-954,4	720,5	+24,1
Год 4	995,2	106,4	-888,8	-168,3	-4,2
Год 5	995,2	76,3	-918,9	-1087,2	-21,8
Год 6	995,2	30,1	-965,1	-2052,3	-34,4

ТАБЛИЦА 3. Показатель отношения “затраты-полезность” для анализируемых препаратов

Препарат	Период жизни, для которого рассчитан QALY, лет	Значение QALY, лет	Затраты на весь период выживания, млн руб.	CUR на 1 QALY, млн руб.
Алемтузумаб	23,38	12,46	19,71	1,58
Натализумаб	22,78	10,17	29,25	2,88

зумаба, на 1,29 млн руб., или на 44,9% (табл. 3), что подтверждает большую клинико-экономическую эффективность алемтузумаба по сравнению с натализумабом.

Выводы

1. На основании анализа алемтузумаб можно считать экономически эффективной альтернативой натализумабу при высокоактивном РППС с повышенным индексом титра антител к JCV-вирусу. Среднегодовая стоимость терапии алемтузумабом ниже таковой натализумаба на 34,3%, или 0,44 млн руб. на 1 больного.

2. Замена натализумаба на алемтузумаб в Программе “7 нозологий” позволит снизить нагрузку на бюджет. За 6 лет экономия средств составит 2,05 млрд руб. на 775 человек. При этом суммарное снижение нагрузки достигнет 34,4%, что позволит увеличить число пациентов, обеспечиваемых эффективной фармакотерапией на 63,6% — с 755 до 1268 человек.

3. Алемтузумаб по показателю “затраты-полезность” экономичнее натализумаба, поскольку расходы на один QALY при его применении на 44,9% ниже таковых при использовании натализумаба.

1. Рассеянный склероз: руководство для врачей. Ред. Т.Е.Шмидт, Н.Н.Яхно. 5-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2016, 272 с.
2. Официальный сайт единой информационной системы в сфере закупок. <http://www.zakupki.gov.ru/>, обращение к ресурсу 12.12.2016
3. Raffel J, Gafoin AR, Malik O, Nicholas R. Anti-JC virus antibody titres increase over time with natalizumab treatment. *Mult Scler* 2015;21(14):1833-8.
4. Распоряжения Правительства Российской Федерации №2724-р от 26.12.2015 и №2885-р от 28.12.2016.
5. Бойко А.Н., Бойко О.В., Гусев Е.И. Выбор оптимального препарата для патогенетического лечения рассеянного склероза: современное состояние проблемы (обзор литературы). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова* 2014;10-12:77-91.
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Тизабри http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=92ceb5bd-2962-4ee3-9501-4e4c5e9a1084&t= обращение к ресурсу 12.12.2016.
7. EMA confirms recommendations to minimise risk of brain infection PML with Tysabri. 25 February 2016. <http://www.ema.europa.eu/ema>.
8. <https://medinfo.biogen.com/medinfo/pdf/secure/pi/TYSABRI-pi.pdf>.
9. McGuigan C, Craner M, Guadagno J, et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(2):117-25.
10. Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2014;76(6):802-12.
11. Tran K, Milev S. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Ottawa, Ontario, October 2013.
12. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, et al. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(9):CD011381.

13. CARE MS II; NCT00548405
14. <http://grls.rosminzdrav.ru> обращение к ресурсу 10 января 2017 г.
15. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология – практика приемлемых решений. Ред. В.Б.Герасимов, А.Л.Хохлов, О.И.Карпов. М.: Медицина, 2005, 352 с.
16. Tice JA, Chapman R, Kumar V, et al. Disease-modifying therapies for relapsing-remitting and primary-progressive multiple sclerosis: Effectiveness and Value. Institute for clinical and economic review. California. NMA: Mar 6, 2017, 217 p.

A clinical-economic evaluation of alemtuzumab in relapsing-remitting multiple sclerosis

S.K. Ziryayev, Y.N. Dyakov

Aim. Evaluation of economic appropriateness of alemtuzumab inclusion into the Governmental high cost drugs’ reimbursement program (“7 Nosologies”) in highly active relapsing-remitting multiple sclerosis.

Material and methods. We conducted a retrospective comparative analysis of published data using widely accepted pharmacoeconomics methods, i.e. cost-effective analysis, budget impact analysis, and cost-utility analysis.

Results. An average cost for alemtuzumab treatment within 6-years horizon is less compared with natalizumab by 34,3% (440 thousands RUR). Natalizumab substitution for alemtuzumab within the frame of the “7 Nosologies” program can decrease budget expenditures from the 4th year of therapy. At 6 years, total cost savings can reach at least 2.05 bln RUR for the target group of patients (34.4%) while the total quantity of treated patients can increase by 63.6%. Average decrease in annual cost per patient would be 38.9%, or 780 thousands RUR. Maximal economic efficacy with alemtuzumab is expected after 6 years of therapy. Cost-utility analysis has shown that the cost per one QALY gained for alemtuzumab was less by 44.9% compared with natalizumab. Sensitivity analysis has demonstrated the stability of results with cost volatility for alemtuzumab up to 50%.

Conclusion. Alemtuzumab inclusion into “7 Nosologies” reimbursement program is justified from pharmacoeconomic point of view.

Key words. *Clinical-economic analysis, multiple sclerosis, alemtuzumab, natalizumab.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (2), 93-96.