



ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Клинико-экономический анализ применения дабигатрана и ривароксабана для профилактики ишемического инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Д.Ю. Белоусов, Е.В. Афанасьева

ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

Цель. Клинико-экономическая экспертиза целесообразности применения дабигатрана и ривароксабана для профилактики ишемического инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП).

Материал и методы. Для целей настоящего анализа была разработана модель Маркова. Данные по эффективности и безопасности двух препаратов брали из исследований RE-LY и ROCKET AF. Относительный риск каждого нежелательного явления рассчитывали путем непрямого сравнения дабигатрана и ривароксабана с использованием варфарина в качестве общего препарата сравнения. Учитывали только прямые медицинские затраты, в том числе на лекарственные препараты и лечение нежелательных явлений. Полученные результаты оценивали с перспективой системы здравоохранения.

Результаты. Общее количество событий, рассчитанное на период в 10 лет на 10 000 пациентов, при лечении дабигатраном было на 15% ниже, чем при приеме ривароксабана (8895 и 10216, соответственно). Применение дабигатрана позволит дополнительно избежать 501 случай первичного и повторного ишемического инсульта и обеспечивает большую продолжительность жизни пациентов с учетом качества, выраженную в QALY, чем ривароксабан, на всем горизонте моделирования (разница 0,269 QALY в пользу дабигатрана в течение 10 лет). Лечение дабигатраном ассоциируется с меньшими общими затратами для системы здравоохранения за счет сокращения затрат на терапию нежелательных явлений, прежде всего ишемического инсульта и внутрисердечных кровотечений. Дабигатран обладает лучшим соотношением «затраты-

полезность» (меньшие затраты при большей полезности), чем ривароксабан, и является доминирующей альтернативой. Перевод пациентов, перенесших ишемический инсульт на фоне приема ривароксабана, на дабигатран является целесообразным с клинико-экономической точки зрения.

Заключение. Назначение дабигатрана позволяет экономить средства в системе здравоохранения и является целесообразным с фармакоэкономической точки зрения.

Ключевые слова. Фармакоэкономика, дабигатран, ривароксабан, системная тромбоэмболия, неклапанная фибрилляция предсердий, ишемический инсульт.

Клин. фармакол. тер., 2017, 26 (3), 69-76.

Неклапанная фибрилляция предсердий (ФП) относится к наиболее распространенным нарушениям ритма сердца и развивается при ишемической болезни сердца (ИБС), ревматических митральных пороках, гипертиреозе, артериальной гипертензии, пролапсе митрального клапана, миокардите, перикардите, кардиомиопатиях, после операций на сердце [1]. Распространенность ФП в российской популяции составляет 3,2 на 1000 человек, в том числе 2,8 на 1000 у мужчин и 3,6 на 1000 у женщин [2]. Распространенность ФП составляет 2,1 на 1000 в возрастной группе 40-49 лет, увеличивается до 19,7 на 1000 в возрасте 70-79 лет и снижается до 10,1 на 1000 у пациентов в возрасте старше 80 лет [2]. Средний возраст пациентов с ФП – около 75 лет.

ФП – это частая причина инвалидизации и ухудшения качества жизни. ФП приводит к снижению толерантности к физической нагрузке, способствует развитию сердечной недостаточности и в 5-7 раз увеличивает риск тромбоэмболических осложнений (4,2-7,2%), в том числе ишемического инсульта [1]. Общая

смертность у больных с ФП составляет от 2,9% до 4,2% [1]. ФП в 5 раз увеличивает риск развития ишемического инсульта и является причиной каждого пятого инсульта. Ишемический инсульт, развивающийся на фоне ФП, приводит к смерти или инвалидности у 80% пациентов, а ежегодная смертность приближается к 50% [3,4]. Ишемический инсульт является также самым высоко затратным осложнением ФП, поэтому его профилактика — это основная цель лечения больных с этой аритмией [5].

Результаты оценки экономического бремени ФП в России свидетельствуют о том, что ФП — чрезвычайно затратная проблема российского здравоохранения [5,6]. Так, ежегодное число госпитализаций, связанных с ФП, в РФ оценивается в 1,2 млн, средняя длительность госпитализации пациента с ФП составляет 6,9 дней, суммарное число дней нетрудоспособности — 3,386 млн дней, затраты на госпитализацию больных ФП — 11,4 млрд рублей. Частота инсульта при ФП составляет 7%, а затраты на стационарное лечение инсульта в РФ — 145 тыс руб. на стационарном этапе и 130 тыс руб. на восстановительном этапе на пациента в год. Количество госпитализаций по поводу инсульта, ассоциированного с ФП, оценивается в 86 тыс в год, что соответствует затратам в 23,63 млрд руб. по данным за 2010 год [5].

В настоящее время для предупреждения ишемического инсульта у больных с ФП широко применяют новые пероральные антикоагулянты, такие как прямой ингибитор тромбина дабигатрана этексилат и ингибитор фактора свертывания Ха ривароксабан. Исследование RE-LY показало, что при неклапанной ФП у больных с факторами риска тромбоэмболических осложнений применение дабигатрана этексилата в дозе 110 мг два раза в сутки не уступает варфарину по эффективности в профилактике ишемического инсульта и системных (артериальных) тромбоэмболий и реже вызывает большие кровотечения [7,8]. Дабигатран в дозе 150 мг два раза в сутки снижал риск развития ишемического инсульта на 24% по сравнению с варфарином и был сопоставим с последним по риску развития крупных кровотечений. При этом применение обеих доз дабигатрана было сопряжено с более редким возникновением угрожающих жизни и внутричерепных кровотечений. В исследовании ROCKET AF ривароксабан в дозе 20 мг один раз в сутки (15 мг один раз в сутки у пациентов с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин) не уступал варфарину по эффективности в профилактике ишемического инсульта и системных тромбоэмболий при сопоставимой частоте больших кровотечений [9]. На основании этих данных эксперты Российского кардиологического общества (РКО), Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА) и Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов (АССХ) рекомендовали применение дабигатрана и ривароксабана у пациентов с неклапанной ФП и средним или высоким риском развития ишемического инсульта [10].

В последнее время российские регуляторные органы требуют подтверждения не только клинической эффективности и безопасности, но и фармакоэкономической целесообразности применения лекарственных средств. Рациональная и фармакоэкономически эффективная лекарственная терапия ФП позволит не только снизить прямые затраты на лечение данного заболевания, но и улучшить показатели здравоохранения в целом. Ранее мы показали, что дабигатран по экономической эффективности превосходит варфарин [11,12]. Среди новых пероральных антикоагулянтов шире всего применяются дабигатран и ривароксабан, что определяет необходимость в изучении относительной клинико-экономической эффективности этих препаратов. Однако прямое сравнение клинической и клинико-экономической эффективности дабигатрана и ривароксабана является проблематичным, учитывая различия популяций больных, принимавших участие в регистрационных исследованиях RE-LY и ROCKET AF, и дизайне данных исследований. Кроме того, в группе пациентов, получавших варфарин в исследовании RE-LY, средний показатель времени, в течение которого международное нормализованное отношение (МНО) находилось в терапевтическом диапазоне, был выше, чем в исследовании ROCKET AF (64,4% и 55,2%, соответственно). Также была различной доля пациентов, которые прекратили прием препарата в этих исследованиях.

В связи с этим в 2011 году был выполнен непрямой анализ клинической эффективности новых пероральных антикоагулянтов в профилактике ишемического инсульта и системных тромбоэмболий у больных с неклапанной ФП с поправкой на имеющиеся различия [13]. На основании полученных данных был проведен анализ клинико-экономической эффективности данных препаратов в условиях системы здравоохранения Великобритании [14].

Целью исследования было не прямое сравнение клинико-экономической эффективности дабигатрана и ривароксабана у пациентов с неклапанной ФП в условиях российской системы здравоохранения.

Материал и методы

Обзор фармакоэкономической модели. Для оценки экономической эффективности применения дабигатрана и ривароксабана у пациентов с ФП нами была разработана модель Маркова (рис. 1) на основании результатов, полученных Y. Zheng и соавт. при не прямом сравнении затратной эффективности новых пероральных антикоагулянтов и варфарина [15]. Модель позволяет рассчитать прямые медицинские затраты на лечение и сопоставить эффективность новых пероральных антикоагулянтов в популяции пациентов с неклапанной ФП, соответствующей таковой в исследовании RE-LY [7,8]. Данная модельная популяция была выбрана для того, чтобы избежать искажения результатов вследствие преобладания в исследовании ROCKET AF пациентов с более высоким риском развития ишемического инсульта по сравнению с исследованием RE-LY [7,9]. Анализ затрат и исходов проводился за период 2, 5 и 10 лет при естественном течении заболевания в условиях симуляции частоты событий, отражающей особенности популяции больных. Продолжительность одного цикла моделирования



Рис. 1. Схема Марковской модели

составила 1 год. Модель предполагает оценку нежелательных явлений и экономических эффектов, а также расчет коэффициента “затраты/полезность” (CUR – cost-utility ratio) применения дабигатрана и ривароксабана для профилактики ишемического инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с неклапанной ФП. В модели учитывается профилактика первичного и повторного ишемического инсульта.

Сравниваемые препараты. Дабигатрана этексилат (Прадакса®) в дозах 150 или 110 мг два раза в сутки и ривароксабан (Ксарелто®) в дозах 20 или 15 мг один раз в сутки. Режим дозирования дабигатрана и ривароксабана в модели соответствовал реальной клинической практике с учетом закупок препаратов сравнения за бюджетные средства в льготном сегменте, согласно данным IMS за 2015 год [15].

Непрямое сравнение антикоагулянтов. В разработанной нами модели мы использовали значения относительного риска (ОР) каждого нежелательного явления, рассчитанные на основании непрямого сравнения терапии дабигатраном и ривароксабаном [13,14]. В цитируемых работах для сравнения двух препаратов применяли данные исследований RE-LY и ROCKET AF, а варфарин служил общим препаратом сравнения [16]. Две группы пациентов, получавших дабигатран в исследовании RE-LY, были объединены. Доля пациентов, у которых МНО находилось в терапевтическом диапазоне при лечении варфарином, в исследовании RE-LY превышала таковую в исследовании ROCKET AF (64,4% и 55,2%, соответственно) [7,9]. В связи с этим значение указанного показателя в исследовании ROCKET AF корректировали с учетом параметров исследования RE-LY (оно составило 57,7%). Пересчет был проведен отделом биометрических измерений Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) [5,6]. Продолжительность терапии варфарином в исследовании RE-LY была больше, чем в исследовании ROCKET AF (647 и 580 дней, соответственно) [17,18], а частота прекращения приема варфарина через 1 год, наоборот, ниже (10,2% и 21,2%) [7,19]. Отношения рисков конечных точек (оценивали с использованием модели пропорциональных рисков Кокса) при лечении дабигатраном и ривароксабаном по сравнению с варфарином использовали для непрямого сравнения влияния двух препаратов на частоту каждой конечной точки.

Популяция пациентов и частота событий. Моделировали российских пациентов старше 60 лет с диагнозом ФП, которым показано применение рассматриваемых лекарственных препаратов с целью профилактики инсульта, системных тромбоэмболий и снижения сердечно-сосуди-

стой смертности. Отдельно учитывали вероятность нежелательных явлений для первичной и вторичной профилактики. Частоту их возникновения при лечении дабигатраном и ривароксабаном определяли путем расчета ОР по сравнению с варфарином [14]. В модели учитывали лишь те нежелательные явления, частота которых достоверно отличалась при применении препаратов сравнения. Нежелательными явлениями, включенными в модель, были:

- первичный и повторный ишемический инсульт;
- системная тромбоэмболия;
- внутричерепное кровоизлияние, в том числе геморрагический инсульт;
- значимое внечерепное кровоизлияние;
- острый инфаркт миокарда (ОИМ);
- смерть от всех причин.

Вероятность наступления данных нежелательных явлений зависит от ряда факторов, включающих характеристики больных и схемы лечения. Абсолютные значения рисков развития нежелательных явлений при лечении варфарином и значения ОР для дабигатрана и ривароксабана, использованные в модели, приведены в табл. 1. Геморрагический инсульт и внутричерепное кровоизлияние рассматривали вместе, поскольку в исследовании ROCKET AF нельзя было дифференцировать указанные состояния, как это ранее было сделано для дабигатрана [13].

Предполагалось, что в случае возникновения внутричерепного кровоизлияния все пациенты прекратят прием антикоагулянтов. На основании анализа данных исследования ROCKET AF, проведенного FDA, частота прекращения терапии после возникновения внечерепного кровоизлияния составляла 10% [18]. Данные о частоте прекращения терапии по другим причинам были основаны на общей частоте прекращения терапии в исследовании ROCKET AF. Предполагалось, что частота отмены дабигатрана аналогична таковой ривароксабана.

Вид фармакоэкономического анализа. Для каждой схемы терапии рассчитывали показатель “затраты/полезность” по формуле: $CUR = DC/U_t$, где DC – прямые медицинские затраты, U_t – полезность медицинского вмешательства.

Дисконтирование. Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания, осложнений терапии и результатов производилось по ставке 3,5% в год [20].

Оценка полезности. Значения пользы для здоровья и качества жизни для клинических событий были взяты из ранее опубликованного исследования дабигатрана в популяции больных с ФП [13]. Исходное значение по шкале оценки пользы для здоровья для популяции с ФП составляло 0,81 при отсутствии ишемического инсульта в анамнезе [21]. Были использованы значения по шкале оценки отрицательной пользы для здоровья в течение одно-

ТАБЛИЦА 1. Вероятность развития нежелательных явлений при приеме варфарина и ОР для дабигатрана и ривароксабана, использованные в модели

Нежелательные явления	Вероятность событий на варфарине, % в год		ОР по сравнению с варфарином	
	Перв. профи-лактика	Втор. профи-лактика	Дабига-тран	Риваро-ксабан
Ишемический инсульт	2,11	3,43	0,71	0,95
Системная тромбоэмболия	0,21	0,50	0,55	0,26
Внутричерепное кровотечение	1,24	2,51	0,28	0,72
Внечерепное кровотечение	5,53	5,69	1,07	1,21
Острый инфаркт миокарда	1,24	1,26	1,28	0,94
Смерть от всех причин	7,87	8,95	0,86	0,90

ТАБЛИЦА 2. Стоимость препаратов сравнения (руб.) [15]

	Стоимость уп.	Стоимость 1 дня терапии	Всего упаковок, IMS 2015 (льгота)	Средневзвешенная стоимость в сутки	Средняя стоимость в сутки
<i>Дабигатрана этексилат</i>					100,06
110 мг				96,70	
Прадакса капс. 110 мг №180	12 523,38	139,15	100		
Прадакса капс. 110 мг №10	550,00	110,00	510		
Прадакса капс. 110 мг №30	1 551,37	103,42	1 424		
Прадакса капс. 110 мг №60	2 867,18	95,57	16 591		
150 мг				105,34	
Прадакса капс. 150 мг №180	9 014,15	100,16	883		
Прадакса капс. 150 мг №30	1 742,93	116,20	1 125		
Прадакса капс. 150 мг №60	3 188,59	106,29	8 043		
<i>Ривароксабан</i>					99,33
15 мг				97,73	
Ксарелто таб. 15 мг №14	1 364,76	97,48	8 256		
Ксарелто таб. 15 мг №28	2 796,85	99,89	821		
Ксарелто таб. 15 мг №100	9 222,00	92,22	37		
20 мг				99,81	
Ксарелто таб. 20 мг №14	1 405,51	100,39	26 574		
Ксарелто таб. 20 мг №28	2 772,84	99,03	2 904		
Ксарелто таб. 20 мг №100	8 956,72	89,57	150		

го цикла во время события: ишемический инсульт = -0,139; системная тромбоэмболия = -0,120; внутрисерепное кровотечение = -0,181; вичерепное кровотечение = -0,181; острый инфаркт миокарда = -0,125. У пациентов с ишемическим инсультом и внутрисерепным кровотечением использовали следующие значения по шкале оценки пользы для здоровья, соответствующие функциональному состоянию пациента [22]: функциональная независимость = 0,76; умеренная функциональная зависимость = 0,39; полная функциональная зависимость = 0,11. В модели определяли вероятность возникновения каждого состояния, что учитывали при расчете показателя качества жизни.

Затраты, учтенные в исследовании. В анализе учитывали только прямые медицинские затраты, в том числе на лекарственные препараты, применяемые для терапии основного заболевания, и затраты на лечение нежелательных явлений. Стоимость медицинских услуг, связанных с ведением пациентов с неклапанной ФП, считали равной для сравниваемых схем терапии и не учитывали в данном исследовании.

Стоимость препаратов сравнения была рассчитана на основании средней суточной дозировки и данных о закупке препаратов за бюджетные средства (льготный сегмент) согласно данным IMS за 2015 год [15]. Как видно из табл. 2, суточная стоимость дабигатрана этексилата и ривароксабана оказалась сходной (отличалась менее чем на 1%): 100,06 руб. и 99,33 руб., соответственно. Стоимость годового курса приема дабигатрана была на 0,7% выше таковой ривароксабана: 36 524 руб. и 36 254 руб., соответственно.

Затраты на терапию нежелательных исходов рассчитывали на основе тарифов ОМС по г. Санкт-Петербургу на 2016 год в расчете на каждый законченный случай (табл. 3) [23]. Генеральное тарифное соглашение по г. Санкт-Петербургу было использовано в настоящем исследовании, как отражающее среднестатистическую ситуацию в РФ. При наступлении нефатального ишемического инсульта предпо-

ТАБЛИЦА 3. Расчет стоимости медицинских услуг

Событие	Стоимость лечения, руб.
Ишемический инсульт (первичный и повторный)	76 928,47
Системная тромбоэмболия	38 585,60
Внутрисерепное кровоизлияние	41 706,00
Вичерепное кровотечение	37 327,20
Острый инфаркт миокарда	78 064,50

лагали, что в течение двух лет после наступления события пациенту будет назначено реабилитационное лечение стоимостью 44 532 руб. – сумма тарифа “Отдаленные последствия ОНМК и другие энцефалопатии” – 40 624,8 руб. и 11 визитов к неврологу – 355,2×11 = 3907,2 руб. [23].

Результаты

Расчет затрат на терапию нежелательных явлений. Было рассчитано количество нежелательных явлений на 10 000 пациентов, принимающих дабигатран или ривароксабан, за период в 2, 5 и 10 лет. Наименьшее количество нежелательных явлений на всем горизонте моделирования отмечалось при применении дабигатрана (табл. 4). Таким образом, моделирование продемонстрировало большую клиническую эффективность дабигатрана в профилактике ишемического инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной ФП. Например, общее количество событий, прогнозируемое на период в 10 лет, в расчете на 10 000 пациентов при лечении дабигатраном оказалось примерно на 15% ниже, чем при приеме ривароксабана (8895 и 10215, соответственно). В частности, применение дабигатрана позволяет дополнительно избежать 501 случай первичного и повторного ишемического инсульта.

Затраты на лечение нежелательных явлений в течение 2, 5 и 10 лет были меньше при использовании дабигатрана (табл. 5). Наибольшие затраты приходились на профилактику ишемического инсульта и терапию внутрисерепных кровотечений, а также ОИМ. Соответственно, уменьшение затрат отражало большую эффективность дабигатрана в предотвращении ишемического инсульта и кровотечений, включая внутрисерепные.

Расчет общих затрат. Затраты на дабигатран на 1 больного превышали таковые на ривароксабан, однако эта разница компенсировалась меньшими затратами на терапию нежелательных явлений на всем горизонте моделирования (табл. 6). В течение 10 лет общие медицинские затраты при использовании дабигатрана и

ТАБЛИЦА 4. Количество нежелательных явлений в течение 2, 5 и 10 лет на когорту в 10 000 человек

События	2 года		5 лет		10 лет	
	Дабигатран	Ривароксабан	Дабигатран	Ривароксабан	Дабигатран	Ривароксабан
Ишемический инсульт (перв. и повторный)	298	401	754	1 017	1 436	1 937
фатальный	66	89	167	225	318	429
нефатальный	232	312	587	791	1 117	1 507
Системная тромбоэмболия	23	11	58	28	111	54
фатальная	0	0	0	0	0	0
нефатальная	23	11	58	28	111	54
Внутричерепное кровоизлияние	69	180	177	460	338	882
фатальное	36	93	91	237	175	455
нефатальное	34	87	85	222	164	427
Внечерепное кровотечение	1 163	1 320	2 926	3 319	5 525	6 253
фатальное	4	4	10	11	18	20
нефатальное, не из ЖКТ	595	1 316	1 497	3 308	2 827	6 232
нефатальное, из ЖКТ	564	867	1 419	2 179	2 680	4 106
Острый инфаркт миокарда	312	230	786	579	1484	1090
фатальный	3	3	9	6	16	12
нефатальный	309	228	777	573	1468	1078
Общее количество событий	1865	2142	4701	5402	8895	10216

ривароксабана составят 264 112 и 267 114 руб., соответственно (разница 3 002 руб. в пользу дабигатрана, что составляет 1,1% общих затрат). Таким образом, применение дабигатрана характеризуется меньшими общими затратами и экономит средства в системе здравоохранения.

Оценка качества жизни. Моделирование продемонстрировало, что дабигатран по сравнению с ривароксабаном обеспечивает большую продолжительность жизни пациентов с учетом качества, выраженного в QALY, чем ривароксабан на всем горизонте моделирования (табл. 7). На горизонте в 2 года показатель QALY составил 1,4083 и 1,3870, соответственно (разница 0,0214 QALY), на горизонте в 10 лет – 4,9764 и 4,7077 (разница 0,2687 QALY). Преимущество дабигатрана с течением времени увеличивается, поскольку ишемический инсульт и внечерепные кровоизлияния, появление которых существенно изменяет качество жизни пациентов в течение всего периода наблюдения, реже развиваются при лечении этим препаратом.

Расчет клинико-экономических показателей. Применение дабигатрана по сравнению с ривароксабаном приводило к более значительному увеличению продолжительности жизни с учетом качества и сокращению

количества нежелательных явлений у пациентов с неклапанной ФП при меньших общих затратах (табл. 7). Дабигатран превосходил ривароксабан по коэффициенту “затраты-полезность” на всем горизонте моделирования, в частности в течение 10 лет он составил 53 072 и 56 739 руб. за 1 QALY, соответственно (разница 6,5% в пользу дабигатрана). Таким образом, дабигатран является доминирующей альтернативой в профилактике ишемического инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной ФП, а его применение позволяет экономить средства в системе здравоохранения и целесообразно с фармакоэкономической точки зрения.

Вторичная профилактика ишемического инсульта дабигатраном при развитии инсульта на фоне приема ривароксабана. Согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению ФП [10], врач может рассмотреть возможность перевода пациента на дабигатран в дозе 150 мг два раза в сутки при развитии ишемического инсульта на фоне приема ривароксабана, так как дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки вызывает достоверное снижение частоты как ишемического, так и геморрагического инсульта. Расчеты показывают (табл. 8), что на всех временных горизонтах моделирования перевод пациентов, перенесших ишемический инсульт

ТАБЛИЦА 5. Расчет стоимости терапии нежелательных явлений на 1 пациента, руб.

События	2 года		5 лет		10 лет	
	Дабигатран	Ривароксабан	Дабигатран	Ривароксабан	Дабигатран	Ривароксабан
Ишемический инсульт (перв. и повторный)	2 840,72	3 827,29	10 500,15	14 163,71	19 387,00	26 153,53
Системная тромбоэмболия	69,30	33,17	188,26	90,84	349,28	170,07
Внутричерепное кровоизлияние	227,70	590,75	618,55	1 608,78	1 148,33	2 991,26
Внечерепное кровотечение	3 411,48	3 872,67	9 165,05	10 395,36	16 778,62	18 987,75
Острый инфаркт миокарда	1 917,37	1 413,34	5 149,96	3 792,74	9 425,52	6 925,21
Всего	8 466,57	9 737,22	25 621,97	30 051,43	47 088,75	55 227,82

ТАБЛИЦА 6. Общие прямые медицинские затраты на 1 пациента, руб.

	2 года		5 лет		10 лет	
	Дабигатран	Ривароксабан	Дабигатран	Ривароксабан	Дабигатран	Ривароксабан
Затраты на препараты	64 640,43	63 847,15	138 648,29	136 311,31	217 022,81	211 885,71
Затраты на терапию исходов	8 466,57	9 737,22	25 621,97	30 051,43	47 088,75	55 227,82
Общие затраты	73 107,00	73 584,37	164 270,26	166 362,74	264 111,55	267 113,53

ТАБЛИЦА 7. Фармакоэкономические показатели

Показатели	2 года		5 лет		10 лет	
	Дабигатран	Ривароксабан	Дабигатран	Ривароксабан	Дабигатран	Ривароксабан
Годы качественной жизни, QALY	1,408	1,387	3,076	2,984	4,976	4,708
Дополнительные QALY	0,021	–	0,093	–	0,269	–
Затраты на препараты, руб.	64 640,43	63 847,15	138 648,29	136 311,31	217 022,81	211 885,71
Затраты на терапию НЯ, руб.	8 466,57	9 737,22	25 621,97	30 051,43	47 088,75	55 227,82
Общие медицинские затраты, руб.	73 107,00	73 584,37	164 270,26	166 362,74	264 111,55	267 113,53
Дополнительные затраты, руб.	–	477,38	–	2 092,48	–	3 001,98
Коэф. затраты/полезность, руб./QALY	51 910,67	53 054,42	53 396,81	55 757,39	53 072,38	56 739,35

ТАБЛИЦА 8. Клинико-экономические показатели при переводе пациентов после ишемического инсульта на дабигатран

Показатели	Длительность терапии		Длительность терапии		Длительность терапии	
	2 года	5 лет	5 лет	10 лет	10 лет	10 лет
Годы качественной жизни, QALY	1,388	2,990	2,990	4,739	4,739	4,739
Дополнительные QALY*	0,001	0,006	0,006	0,031	0,031	0,031
Затраты на лекарственные препараты, руб.	63 855,39	136 345,07	136 345,07	211 975,40	211 975,40	211 975,40
Затраты на терапию НЯ, руб.	9 635,94	29 498,01	29 498,01	54 515,36	54 515,36	54 515,36
Общие медицинские затраты, руб.	73 491,33	165 843,08	165 843,08	266 490,76	266 490,76	266 490,76
Дополнительные затраты*, руб.	-93,04	-519,66	-519,66	-622,77	-622,77	-622,77
Коэффициент затраты/полезность, руб./QALY	52 958,01	55 472,37	55 472,37	56 236,61	56 236,61	56 236,61

Примечание: *дополнительные QALY и дополнительные затраты рассчитывали по сравнению с терапией ривароксабаном, не включающей перевод на дабигатран после перенесенного ишемического инсульта. НЯ - нежелательные явления

при лечении ривароксабаном, на терапию дабигатраном приводит к улучшению как клинических (дополнительные QALY), так и экономических показателей (уменьшение дополнительных и общих медицинских затрат, меньший коэффициент затраты/полезность). Преимущества дабигатрана отражают меньшую суммарную частоту событий, прежде всего повторного инсульта и внутричерепного кровоизлияния.

Анализ фармакоэкономической целесообразности. Поскольку результаты исследования продемонстрировали более высокую эффективность дабигатрана при меньших общих затратах, данная технология с клинико-экономической точки зрения более предпочтительна, и расчет показателя ICER нецелесообразен.

Обсуждение

Проведенный ранее не прямой сравнительный анализ результатов антикоагулянтной терапии сделал возможным разработку фармакоэкономической модели лечения дабигатраном и ривароксабаном пациентов с ФП с целью оценки их экономической эффективности в условиях российской системы здравоохранения. Более высокая экономическая эффективность дабигатрана является результатом профилактики ишемического инсульта, наиболее грозного и затратного осложнения ФП, и предупреждения внутричерепных и внечерепных кровоизлияний. При не прямом сравнении было показано, что риск развития ишемического инсульта и внутричерепных кровоизлияний при приеме дабигатрана значительно ниже, чем при приеме ривароксабана, в то время как риск развития ОИМ оказался несколько выше при лечении дабигатраном. Различия частоты других клинических точек оказывали меньшее влияние на результаты сравнения двух препаратов. Относительные преимущества дабигатрана со временем увеличи-

ваются, поскольку ишемический инсульт и внутричерепные кровоизлияния существенно влияют на качество жизни пациентов и затраты на наблюдение в течение оставшегося периода жизни. Проведенный анализ показал также целесообразность перевода пациентов с ФП, перенесших ишемический инсульт при приеме ривароксабана, на терапию дабигатраном.

Во время подготовки данной работы к публикации появились результаты независимого ретроспективного анализа, проведенного экспертами FDA, которые сравнивали риск инсульта, кровотечений и смерти у пожилых пациентов с ФП, получающих терапию дабигатраном или ривароксабаном для профилактики инсульта в рамках системы страхования Medicare [28]. Были проанализированы данные более чем 118 000 пациентов старше 65 лет с неклапанной ФП. Результаты данного исследования продемонстрировали достоверные преимущества дабигатрана перед ривароксабаном по частоте внутричерепных, больших внечерепных и больших желудочно-кишечных кровотечений. Необходимо отметить, что статически значимых различий между риском развития ОИМ и смерти от любых причин при лечении препаратами сравнения обнаружено не было. Статистически значимое снижение смертности от всех причин у пациентов, получающих дабигатран, по сравнению с ривароксабаном было выявлено в подгруппах пациентов в возрасте 75-84 года и с высоким риском инсульта (CHADS₂>2). Таким образом, в реальной клинической практике дабигатран по профилю безопасности превосходил ривароксабан. Сходные данные не были получены в работе Y. Zheng и соавт. [14], послужившей основой для настоящего исследования. В связи с этим, возникает необходимость дополнительного изучения экономической эффективности применения дабигатрана и ривароксабана для

профилактики ишемического инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной ФП на основании данных реальной клинической практики.

Основные выводы

- По данным моделирования, применение дабигатрана по сравнению с ривароксабаном приводит к снижению общего числа нежелательных явлений, таких как системная тромбоэмболия, ишемический инсульт, инфаркт, внутрисердечные и внемозговые кровоизлияния, на 15% в течение 10 лет в расчете на когорту в 10 000 пациентов (8895 и 10216 событий, соответственно) и позволяет дополнительно избежать 501 случай первичного и повторного ишемического инсульта, наиболее затратного осложнения ФП.
- Дабигатран обеспечивает большую продолжительность жизни пациентов с учетом качества, выраженную в QALY, чем ривароксабан на всем горизонте моделирования (в течение 10 лет разница составила 0,2687 QALY в пользу дабигатрана).
- Несмотря на несколько большую стоимость терапии дабигатраном по сравнению с ривароксабаном, применение дабигатрана характеризуется меньшими общими затратами в системе здравоохранения за счет меньших затрат на терапию нежелательных явлений, прежде всего ишемического инсульта и внутрисердечных кровоизлияний (разница 3 002 руб. в пользу дабигатрана, что составляет 1,1% общих затрат).
- Дабигатран обладает меньшим значением соотношения “затраты-полезность” (разница 6,5% в пользу дабигатрана) и, таким образом, является доминирующей альтернативой.
- Перевод пациентов, перенесших ишемический инсульт на фоне приема ривароксабана, на дабигатран является целесообразным с клинико-экономической точки зрения, так как приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов с учетом качества и экономии затрат в системе здравоохранения.

Ограничения исследования

Основным ограничением нашего клинико-экономического анализа является отсутствие прямых сравнительных контролируемых клинических исследований дабигатрана и ривароксабана. При непрямом сравнении были внесены поправки на различия исследований двух препаратов, однако такой подход все же не может заменить прямое сравнение данных. Кроме того, при анализе эффективности удалось скорректировать не все клинические параметры (в частности, частоту прекращения терапии), которые отличались в исследованиях RE-LY и ROCKET AF. По возможности использовали данные исследования RE-LY, поскольку было решено, что смоделированная популяция должна отражать популяцию данного исследования. В других случаях использовали данные исследования ROCKET AF. При выборе антикоагулянта в клинической практике необходимо учитывать различные факторы, в том числе

сопутствующие препараты и заболевания, а также предпочтительную антикоагулянтную терапию.

Заключение

Применение дабигатрана, в том числе у пациентов, перенесших ишемический инсульт на фоне приема ривароксабана, приводит к увеличению продолжительности жизни с учетом качества и ассоциируется с дополнительным снижением риска нежелательных явлений, в частности ишемического инсульта и внутрисердечных кровоизлияний, по сравнению с ривароксабаном при меньших общих затратах. Дабигатран обладает лучшим соотношением “затраты-полезность” (меньшие затраты при большей полезности), чем ривароксабан. Таким образом, дабигатран является доминирующей альтернативой в профилактике ишемического инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной ФП по сравнению с ривароксабаном. Назначение дабигатрана позволяет экономить средства в системе здравоохранения и является целесообразным с клинико-экономической точки зрения. Дабигатрана этексилат (Прадакса®) можно рекомендовать для включения в программу государственного возмещения, региональные перечни и формуляры.

Конфликт интересов

Фармакоэкономический анализ был профинансирован фармацевтической компанией “Берингер Ингельхайм”, однако это не оказало влияние на результаты исследования.

1. Сердечная Е.В., Казакевич Е.В., Татарский Б.А. Особенности распространности и течения фибрилляции предсердий на Северо-Западе Российской Федерации. Клиническая медицина 2009;1:17-20.
2. Serdecchnaya E, Tatarsky B, Urieva S. Epidemiology atrial fibrillation on the Russian North. 25 years follow up. European pacing, arrhythmias and cardiac electrophysiology: Europace Suppl 2007;9(3):22.
3. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. Stroke 2009;40:235-40.
4. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. Am J Cardiol 2009;104:1534-9.
5. Колбин А.С., Татарский Б.А., Бисерова И.Н. и др. Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации. Клинико-фармакол тер 2010;19(4):17-22.
6. Белоусов Ю.Б., Явелов И.С., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В. Анализ прямых затрат, ассоциированных с применением варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий. Рациональная Фармакотерапия в кардиологии 2011;7(5):562-8.
7. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51.
8. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med 2010;363:1875-6.
9. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al., for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:883-91.
10. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. Росс кардиол журнал 2013;4(102), приложение 3. http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnyie_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_fibrillyacii_predserdiy 2012.
11. Белоусов Ю.Б., Мареев В.Ю., Явелов И.С., Белоусов Д.Ю. Клинико-экономический анализ эффективности дабигатрана этексилата в сравнении с варфарином в аспекте профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2012;8(1):37-44.
12. Белоусов Ю.Б., Мареев В.Ю., Явелов И.С., Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономический анализ эффективности дабигатрана этексилата у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Кардиология 2012;1:44-51.
13. Sorensen SV, Kansal AR, Connolly S, et al. Cost-effectiveness of dabigatran etexilate for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation: a Canadian payer perspective. Thromb Haemost 2011;105:908-19.
14. Zheng Y, Sorensen SV, Gonschior AK, et al. Comparison of the cost-effectiveness of new oral anticoagulants for the prevention of stroke and systemic embolism in atrial fibrillation in a UK setting. Clin Ther 2014;36(12):2015-28.

15. IMS Health, 2015 г.: <http://www.imshealth.com>.
16. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50:683-91.
17. FDA Advisory Committee Briefing Document - Dabigatran. Available at: [Materials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM247244.pdf](http://www.fda.gov/oc/ohrt/UCM247244.pdf). Accessed January 17, 2012.
18. FDA Advisory Committee Briefing Document - Rivaroxaban. Available at: <http://www.fda.gov/oc/ohrt/UCM270796.pdf>. Accessed January 26, 2012.
19. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development Advisory Committee Briefing Document Rivaroxaban for the Prevention of Stroke and Non-Central Nervous System (CNS) Systemic Embolism in Patients with Atrial Fibrillation. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/CardiovascularandRenalDrugsAdvisoryCommittee/UCM270797.pdf>. Accessed January 26, 2012.
20. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика* 2009;4:10-3.
21. Sullivan PW, Arant TW, Ellis SL, et al. The cost effectiveness of anticoagulation management services for patients with atrial fibrillation and at high risk of stroke in the US. *Pharmacoeconomics* 2006;24:1021-33.
22. Tengs TO, Lin TH. A meta-analysis of quality-of-life estimates for stroke. *Pharmacoeconomics* 2003;21:191-200.
23. Генеральное тарифное соглашение ОМС на 2016г., г. Санкт-Петербург, [Электронный ресурс], URL: http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338.

Pharmacoeconomic evaluation of dabigatran and rivaroxaban in prevention of ischemic stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation

D.Yu. Belousov, E.V. Afanasyeva

Aim. To evaluate cost-effectiveness of dabigatran and rivaroxaban for prevention of ischemic stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF).

Material and methods. Markov model was developed to compare cost-effectiveness of dabigatran and rivaroxaban using the results of the RE-LY and ROCKET AF clinical trials. A relative risk of each outcome was calculated through an indirect comparison of dabigatran and rivaroxaban with warfarin as a common comparator. Only direct medical costs were taken into account. The results of modeling were evaluated from the perspective of the health care system.

Result. A total number of events calculated for a period of 10 years for 10 000 patients treated with dabigatran was 15% lower compared with that in patients treated with rivaroxaban (8895 and 10216, respectively). Treatment with dabigatran compared with rivaroxaban prevented more primary and secondary strokes and resulted in a mean gain of 0.269 quality-adjusted life-year within 10 years. Dabigatran administration was associated with lower costs for health care system as a result of decreased costs for unfavorable outcomes, particularly ischemic stroke and intracranial bleeding. Dabigatran had more favorable cost-utility ratio and dominated over rivaroxaban.

Conclusion. Treatment with dabigatran is a cost-saving technology for health care system compared with rivaroxaban.

Key words. *Pharmacoeconomics, dabigatran, rivaroxaban, systemic embolism, non-valvular atrial fibrillation, ischemic stroke.*

Clin. Pharmacol. Ther., 2017, 26 (3), 69-76.