

С.Л. ПЛАВИНСКИЙ¹, П.И. ШАБАЛКИН²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

² Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва

ОЦЕНКА СТОИМОСТИ – ПОЛЕЗНОСТИ И СТОИМОСТИ – ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕННО-ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА НЕОВАСКУЛГЕН

ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Неоваскулген [дезоксирибонуклеиновая кислота плазмидная (сверхскрученная кольцевая двухцепочечная рCMV-VEGF165)] – генно-терапевтический препарат для лечения хронической ишемии нижних конечностей с инновационным механизмом действия – «терапевтическим ангиогенезом». Задачей данного исследования было проанализировать в рамках экономического моделирования долгосрочную эффективность и расходы, связанные с лечением. Сравнение показало, что лечение с применением Неоваскулгена позволило снизить количество ампутаций в 6,5 раза и увеличить продолжительность откорректированной на качество жизни на 2,6 QALYs. Суммарные расходы были ниже в группе нового препарата на 574 тыс. руб. в случае моделирования с длительным горизонтом и на 353 тыс. руб. в течение первых пяти лет.

Ключевые слова: анализ стоимости – эффективности, анализ стоимости – полезности, хроническая ишемия нижних конечностей, Неоваскулген.

S.L. PLAVINSKY¹, I.I. SHABALKIN²

¹ Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia, St.Petersburg

² Blokhin Russian Cancer Research Centre of the Ministry of Health, Moscow

COST-EFFECTIVENESS AND COST-UTILITY OF GENOTHERAPEUTIC DRUG NEOVASCULGEN IN TREATMENT OF CHRONIC LOWER LIMB ISCHEMIA

PL-VEGF165 (Neovasculgen) is a new genotherapeutic drug for treatment of chronic lower limb ischemia. It is registered in Russia and underwent effectiveness assessment in clinical trial. Objective of this study is to report results of the economical modeling study to compare long-term effectiveness and costs of the treatment. The comparison show that the treatment with this drug allows to decrease number of amputations by 6.5 fold and increase quality adjusted length of life by 2.6 QALYs. Summary costs were lower with new drug by 574 thousand rubles with lifelong modeling and by 353 thousand rubles in first 5 years.

Keywords: cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, chronic lower limb ischemia, Neovasculgen.

Ишемия нижних конечностей (хроническая – ХИНК, включая критическую – КИНК) – тяжелое инвалидизирующее заболевание, которое среди заболеваний сердечно-сосудистой системы занимает по распространенности третье место в мире (после ишемической болезни сердца и инсульта) и при отсутствии соответствующего лечения прогрессирует и в дальнейшем приводит к ампутации и даже к смерти больного. Основным методом лечения данного заболевания – хирургическая реваскуляризация при более тяжелых стадиях и лекарственная терапия при более легких. Но около 20% от общего количества больных с данным заболеванием по тем или иным причинам являются неоперабельным, и для них остро стоит проблема поиска адекватной альтернативы хирургической реваскуляризации. Изучение процесса ангиогенеза и, как следствие, открытие различных проангиогенных факторов роста дало толчок к разработке лекарственных препаратов для индукции ангиогенеза в ишемизированных тканях как на основе белковых молекул факторов роста, так и на основе генно-инженерных конструкций [1]. Среди проангиогенных факторов роста

наиболее изучен эндотелиальный сосудистый фактор роста (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), щелочной гепарин молекулярной массой 45 кДа, связывающийся с гомодимерным гликопротеином. Уже в 1994 г. первое применение чистой плазмиды VEGF165 продемонстрировало эффективное стимулирование формирования коллатеральных кровеносных сосудов [2]. Внутривенное введение в место проведения чрескожной транслюминальной ангиопластики аденовирусов и липосом, содержащих ген VEGF165, также приводило к положительному эффекту в виде усиления роста сосудов [3]. Длительные исследования в области терапевтического ангиогенеза привели к разработке и внедрению в клиническую практику российского препарата Неоваскулген, который зарегистрирован в России для лечения хронической ишемии нижних конечностей атеросклеротического генеза. Он представляет собой высокоочищенную кольцевую ДНК (плазмиду рCMV-VEGF165), несущую человеческий ген VEGF165, кодирующий синтез эндотелиального сосудистого фактора роста. При проникновении плазмиды внутрь клетки происходит выработка VEGF, стимулирующего клет-

ки эндотелия, что приводит к росту кровеносных сосудов (васкуляризации) в области введения. Индуцируя образование и рост коллатеральных сосудов, Неоваскулген оказывает длительный лечебный эффект, что приводит к улучшению качества жизни пациентов. Развитие микроциркуляторного русла в ишемизированной ткани нижней конечности способствует насыщению тканей кислородом, увеличивает дистанцию безболевого ходьбы [4]. За последнее время были опубликованы результаты ряда исследований, подтверждающих эффективность терапевтического ангиогенеза в терапии ХИНК. М.В. Плотников и соавт. [5] выявили увеличение дистанции безболевого ходьбы к трем месяцам в среднем на 31,74% и отсутствие ограничения ходьбы к шести месяцам. Данные, полученные при оценке перфузии мышц 38 пациентов в исследовании А.В. Гавриленко и соавт., показали прирост мышечной перфузии за 6 месяцев на $450 \pm 72\%$ у пациентов со IIb-стадией ХИНК по А.В. Покровскому – Фонтейну и на $490 \pm 94\%$ у пациентов с III-IV стадией [6].

Ишемия нижних конечностей – тяжелое инвалидизирующее заболевание, которое среди заболеваний сердечно-сосудистой системы занимает по распространенности третье место в мире (после ишемической болезни сердца и инсульта) и при отсутствии соответствующего лечения прогрессирует и в дальнейшем приводит к ампутации и даже к смерти больного

Ю.В. Червяков и соавт. сравнили эффективность непрямого ревазуляризации и генной терапии [7]. Согласно данным этих авторов, сохранность конечностей у лиц с III стадией ХИНК по А.В. Покровскому – Фонтейну через 3 года после поясничной симпатэктомии составила 47%, после ревазуляризирующей остеотрепанации – 54%. Применение генной терапии в комплексном лечении при III стадии ХИНК позволило повысить сохранность конечностей до 78%. Летальность составила 17,9% в первой группе, 14,3% во второй группе и 7,5% в третьей. Как показали Р.В. Деев и соавт., через 3 года после прохождения курса лечения препаратом дистанция безболевого ходьбы увеличилась на 290%, тогда как в контрольной группе сократилась на 27% [8]. Ю.В. Червяков и соавт. [9] приводят данные пятилетнего наблюдения за 83 пациентами с ХИНК, которым проводилась терапия препаратом Неоваскулген. В группе пациентов с ХИНК IIa сохранность конечностей составила 100%, а выживаемость – 70%. В группе пациентов с ХИНК IIb-стадии сохранность конечностей составила 97,3%, а выживаемость – 86%. К сожалению, авторы не приводят данных по сохранности конечностей и выживаемости в случае, если препарат не применялся. С точки зрения Ю.В. Червякова и соавт., применение одного курса лечения Неоваскулгеном у больных с II и III стадиями ХИНК приводит к стойкому положительному эффекту и не требует повторных курсов генной терапии [10].

Наличие выраженного терапевтического эффекта ставит необходимость оценить затратную эффективность этого препарата.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Основой для анализа явилась модель, описанная ранее в работе С.Л. Плавинского и соавт. [11]. Модель была разработана на основе данных по двухлетнему наблюдению за пациентами с ХИНК. Хотя были опубликованы сведения трехлетнего наблюдения за этой группой пациентов, данные по эффективности пересматриваться не стали, поскольку через 3 года под наблюдением оставались только 40% пациентов, получивших Неоваскулген, и 32% пациентов контрольной группы [8].

В модели было предположено существование пяти марковских групп. Первая группа – пациенты с ХИНК с низкой вероятностью развития осложнений, таких как критическая ишемия нижних конечностей (КИНК), – подгруппы с ХИНК I-IIa по А.В. Покровскому – Фонтейну. Вторая группа – ХИНК с высокой вероятностью развития осложнений – подгруппы с ХИНК IIb-III по Покровскому – Фонтейну. Эта вторая группа составляла большинство пациентов в исследовании эффективности и безопасности Неоваскулгена. В ней была достаточно высока частота ампутаций конечностей. Третьим моделируемым состоянием была КИНК, четвертым – ампутация и пятым – смерть.

Предполагалось, что пациенты «входят» в модель в состоянии с высокой вероятностью развития осложнений. Вероятности переходов из одного состояния в другое приведены в *таблицах 1 и 2*.

Таблица 1. Матрица переходов для группы лиц, получивших генно-терапевтический препарат Неоваскулген

Состояние	ХИНК 2	ХИНК 1	КИНК	Ампутация	Смерть
ХИНК 2	0,8886	0,0985	0,0003	0,0093	0,0033
ХИНК 1	0,0003	0,9961	0,0003	0	0,0033
КИНК	0,0193	0,0098	0,9068	0,0435	0,0206
Ампутация	0	0	0	0,9967	0,0033

Примечание. Подгруппы с ХИНК I-IIa по А.В. Покровскому – Фонтейну; ХИНК 2 – подгруппы с ХИНК IIb-III по Покровскому – Фонтейну, ампутация – состояние после ампутации.

Таблица 2. Матрица переходов для контрольной группы

Состояние	ХИНК 2	ХИНК 1	КИНК	Ампутация	Смерть
ХИНК 2	0,9871	0,0000	0,0003	0,0093	0,0033
ХИНК 1	0,0003	0,9962	0,0003	0,0000	0,0033
КИНК	0,0193	0,0097	0,9070	0,0435	0,0206
Ампутация	0,0000	0,0000	0,0000	0,9967	0,0033

Примечание. Подгруппы с ХИНК I-IIa по А.В. Покровскому – Фонтейну; ХИНК 2 – подгруппы с ХИНК IIb-III по Покровскому – Фонтейну, ампутация – состояние после ампутации.

Необходимо обратить внимание, что для облегчения восприятия таблицы матрица переходов отсортирована не по тяжести состояний: в первом столбце и строке размещено то состояние, в котором когорта входила в модель.

Полезности состояний были следующими: 0,841 для ХИНК 1, 0,749 для ХИНК 2, 0,42 для КИНК и 0,54 для состояния после ампутации. Вывод этих полезностей был описан ранее [11].

При анализе затрат на ампутацию использовали данные Генерального тарифного соглашения системы обязательного медицинского страхования (ОМС) г. Санкт-Петербурга на 2017 г. (<https://spboms.ru/page/docs>):

- Выполнение хирургической операции: 18 923,1 руб.
- Анестезиологическое пособие: 7 107,70 руб.
- Аутодермопластика раны: 13 239,70 руб.
- Пребывания пациента в стационаре с поражением артерий нижних конечностей с обширными трофическими нарушениями: 237 642 руб.

Стоимость протезирования была принята равной 130 тыс. руб. Таким образом, общая стоимость ампутации составила 406 912,50 руб. Кроме того, учитывался тот факт, что пациенты с ХИНК с высокой вероятностью осложнений будут часто госпитализироваться (два раза в год) для проведения консервативного лечения. Стоимость госпитализации принималась равной стоимости пребывания пациента в стационаре хирургического профиля (поражение артерий нижних конечностей с поверхностными трофическими нарушениями), составляя 71 402,8 руб. Предполагалось, что 1/3 пациентов, у которых наблюдается улучшение состояния после применения препарата Неоваскулген (или в результате успеха другой терапии), потребуется госпитализация в течение года (данные результатов клинического исследования препарата Неоваскулген). Стоимость терапии препаратом Неоваскулген принималась равной 100 тыс. руб. Все расходы дисконтировались под 3% годовых.

Модель была переписана с помощью функций анализа марковских моделей пакета heemod системы R. Длительность цикла составляла один месяц.

Таблица 3. Результаты анализа полезности и эффективности

Показатель	Контроль	Неоваскулген
Количество ампутаций на 1 000 человек в течение жизни после постановки диагноза ХИНК 2	725	111
Количество лет, откорректированных на качество (QALYs), с 3%-ным дисконтированием	8,89	11,52
Разность, QALYs		2,63
Экономический эффект по критерию «готовности платить», млн руб.		4,62

Таблица 4. Сравнение затратных показателей за 5 лет и за всю жизнь

Показатель	Контроль	Неоваскулген
Суммарные расходы (в течение жизни)	1 118 070	543 920
Разность суммарных расходов (в течение жизни)	574 150	Экономия
Суммарные расходы (5 лет)	671 591	318 800
Разность суммарных расходов (5 лет)	352 791	Экономия
Разность, QALY (за 5 лет)		0,43

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты анализа эффективности и показатели «затраты – полезность» приведены в *таблице 3*. Результаты проведенного моделирования показывают, что за счет стабилизации состояния пациентов с ХИНК с высокой вероятностью осложнений (стадия IIb – III по Покровскому – Фонтейну) в группе пациентов, получивших препарат, будет наблюдаться меньшее количество ампутаций. Как видно из таблицы, такой показатель полезности терапии, как количество лет жизни, откорректированных на качество (QALYs), также был значительно выше в группе

Применение генной терапии в комплексном лечении при III стадии ХИНК позволило повысить сохранность конечностей до 78%

генной терапии.

В результате положительного эффекта продолжительность качественной жизни увеличилась на 2,6 года (QALYs). Это позволяло оценить порог готовности заплатить за новую технологию и использовать затем эти данные в расчете суммарной экономической выгоды (Net Monetary Benefit).

Обычно порог готовности заплатить за новую медицинскую технологию принимается равным утроенному годовому ВВП на душу населения [12, 13]. Для 2016 г. ВВП на душу населения составил 586 тыс. руб. (<http://www.gks.ru/>), соответственно, тройной порог готовности заплатить составил 1 758 тыс. руб. За счет снижения количества ампутаций и уменьшения времени пребывания в состоянии с тяжелой ХИНК общая продолжительность качественной жизни увеличивалась на 2,63 года. С учетом того, что год качественной жизни оценивается в 1,8 млн руб., можно отметить, что эффект от увеличения продолжительности качественной жизни составил 4,62 млн руб. на пациента.

Анализ затрат с горизонтом моделирования на всю жизнь и на 5 лет приведен в *таблице 4*.

Как видно из *таблицы 4*, назначение препарата в противоположность стандартной методике терапии приводит к снижению расходов на 51,4% в случае моделирования на всю жизнь и на 52,5% при горизонте моделирования в 5 лет.

Таким образом, генно-терапевтический препарат увеличивает продолжительность качественной жизни и приводит к экономии средств здравоохранения. Поскольку

обычно такая стратегия рассматривается как доминирующая, то инкрементный показатель стоимости – эффективности не рассчитывается, но может быть рассчитан показатель суммарной экономической выгоды [14]. Был проведен расчет суммарной экономической выгоды в зависимости от разных порогов готовности заплатить. В случае использования в качестве порога готовности заплатить одиночный ВВП на душу населения, суммарная эко-

номическая выгода составляет 2,1 млн руб., для порога в два ВВП на душу населения – 3,7 млн руб., а для порога в три ВВП на душу населения – 5,2 млн руб. В целом генно-терапевтический лекарственный препарат Неоваскулген обладает высокой клинической эффективностью, а его применение для лечения хронической ишемии нижних конечностей оправданно с позиции экономики здравоохранения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Ferrara N, Gerber H P, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat. Med.*, 2003, 9(6): 669–676.
2. Isner JM, Pieczek A, Schainfeld R et al. Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF165 in patient with ischemic limb. *Lancet*, 1996, Aug, 348(9024): 370–374.
3. Makinen K, Manninen H, Hedman M et al. Increased vascularity detected by digital subtraction angiography after VEGF gene transfer to human lower limb artery: a randomized, placebo-controlled, double-blinded phase II study. *Mol. Ther.*, 2002, Jul, 6(1): 127–133.
4. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Нерсесян Е.Г. и др. Терапевтический ангиогенез в лечении больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Ближайшие и отдаленные результаты. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2012, 18(3): 19–27.
5. Плотников М.В., Мавликеев М.О., Шамсутдинова И.И. Клинические и морфологические аспекты влияния прямой генной терапии неоваскулгеном у пациентов с облитерирующим заболеванием периферических артерий. *Практическая Медицина*, 2015, 4-2: 86–89.
6. Гавриленко А.В., Олейник Д.М., Воронов Д.А. Отдаленные результаты применения генно-инженерных конструкций на основе сосудистого эндотелиального фактора роста VEGF165 «неоваскулген» в комплексном лечении хронической ишемии нижних конечностей. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*, 2015, 8(3): 39–43.
7. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Власенко О.Н. и др. Отдаленные результаты лечения больных с хронической ишемией нижних конечностей методами непрямого ревазуляризации и генотерапии. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2016, 22(1): 29–37.
8. Деев Р.В., Калинин Р.Е., Червяков Ю.В. и др. Отдаленные результаты применения р1-VEGF165 при хронической ишемии нижних конечностей вследствие облитерирующего атеросклероза. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*, 2015, 8(4): 43–49.
9. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Власенко О.Н. и др. Пятилетние результаты лечения больных хронической ишемией нижних конечностей с использованием генной терапии. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2016, 22(4): 38–45.
10. Червяков Ю.В., Староверов И.Н., Власенко О.Н. Влияние генной терапии на качество жизни и изменение объективных показателей кровоснабжения нижних конечностей у пациентов с периферическим атеросклерозом. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*, 2015, 8, 4(29): 318–324.
11. Плавинский С.Л., Шабалкин П.И., Исаев А.А., Деев Р.В. Оценка стоимости-эффективности генно-терапевтического препарата неоваскулген в лечении хронической ишемии нижних конечностей. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*, 2014, 6(2): 54–59.
12. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. *Фармакоэкономика*, 2011, 4(1): 7–12.
13. Колбин А.С., Максимкина Е.А., Курьлев А.А. Стоимость дополнительной эффективности противоопухолевых препаратов (по данным ограничительных списков). *Ремедиум*, 2016, 11: 56–60.
14. Muhlbacher AC, Sadler A. The Probabilistic Efficiency Frontier: A Framework for Cost-Effectiveness Analysis in Germany Put into Practice for Hepatitis C Treatment Options. *Value Health*, 2017, 20(2): 266–272.