

ВЕСТНИК

СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА ИМ. И.И. МЕЧНИКОВА

Научно-практический журнал

Том 6 • № 2 • 2014

Основан в феврале 2009 года

Учредитель
Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова



Санкт-Петербург
2014

ОЦЕНКА СТОИМОСТИ-ЭФФЕКТИВНОСТИ ГЕНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА «НЕОВАСКУЛГЕН» В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

С.Л. Плавинский¹, П.И. Шабалкин², А.А. Исаев³, Р.В. Деев³

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

² Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии
и иммунологии им. Д. Рогачева», Москва, Россия

³ ОАО «Институт Стволовых Клеток Человека», Москва, Россия

COST-EFFECTIVENESS OF GENOTHERAPEUTIC DRUG NEOVASCULGEN I N TREATMENT OF CHRONIC LOWER LIMB ISCHEMIA

S.I. Plavinskij¹, P.I. Shabalkin², A.A. Isaev³, R.V. Deev³

¹North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

²Federal Scientific and Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology
named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russia

³ Human Stem Cells Institute OJSC, Moscow, Russia

© Коллектив авторов, 2014

Хроническая ишемия нижних конечностей (ХИНК) является тяжелым заболеванием, сопровождающимся высоким уровнем инвалидизации. Генная терапия является перспективным направлением в лечении данного заболевания. Применение Неоваскулгена, нового средства на базе гена VEGF165 для лечения ХИНК расширяет возможности для лечения пациентов с ХИНК. Есть необходимость изучить экономическую эффективность использования этого препарата. Для этого была создана марковская модель течения заболевания и откалибрована на основе данных двухлетнего клинического испытания Неоваскулгена. В качестве основного индикатора был выбран показатель числа лет, откорректированных на качества (QALY). Лечение неоваскулгеном приводило к увеличению числа QALY на 2,66, а дисконтированная общая стоимость терапии была на 472 тыс. руб. на пациента ниже к группе Неоваскулгена. Стратегия назначения Неоваскулгена является доминирующей, поскольку он дает как клинический эффект, так и экономию средств.

Ключевые слова: хроническая ишемия нижних конечностей, генотерапия, стоимость-эффективность, Неоваскулген

Chronic lower limb ischemia (CLLI) is a severe disease with high level of disability. Genotherapy is a perspective way of treating this diseases. Use of Neovascalgen, a novel VEGF165-based therapeutic product in treatment of CLLI increase possibilities of treatment of this disease. There is need to address economical effectiveness of its use. The Markov state transition model of CLLI progression in case of treatment with Neovascalgen treatment and without was constructed and calibrated from 2-years clinical trial data of the drug. Number of QALY saved was used as primary effectiveness indicator. The treatment with Neovascalgen increased number of QALY by 2.66 years, discounted total cost of treatment was 472 thousand rubles lower per patient in Neovascalgen group. The strategy of using Neovascalgen was dominating as it is both cost saving and effective.

Key words – Chronic lower limb ischemia, genoterapy, cost-effectiveness, Neovascalgen.

Введение

Хроническая ишемия нижних конечностей (ХИНК) – является тяжелым инвалидизирующим сосудистым заболеванием, характеризующимся облитерирующим атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей и, несмотря на то, что хирургическое лечение при развитии выраженной ишемии остается основным подходом к терапии, во многих случаях

выполнить операцию не представляется возможным. Более чем у трети пациентов с ХИНК развивается критическая ишемия нижних конечностей (КИНК), что сопровождается высоким уровнем инвалидизации со стойкой утратой трудоспособности, в связи с чем проблема лечения ХИНК является актуальной и социально значимой для общества.

Открытие факторов роста сосудов [1] и появление лекарственных препаратов воздействующих на них и их рецепторы, сделало возможным проводить искусственную стимуляцию роста сосудов в пораженной конечности. В конце двадцатого века начались активные поиски терапевтических возможностей для стимуляции ангиогенеза. Одним из наиболее перспективных способов стимуляции ангиогенеза является использование генной терапии.

Эффект терапевтического ангиогенеза у людей был впервые оценен при использовании ДНК-плазмид именно с геном *veg*f. В ходе первого пилотного исследования в 1994 г. был использован эндоваскулярный катетер, на который был нанесен гель с плазмидой VEGF165, и, по всей видимости, геннотерапевтический препарат индуцировал формирование коллатеральных кровеносных сосудов [2]. Опосредованная аденовирусным вектором доставка *veg*f121 также явилась эффективной в улучшении эндотелиальной функции и резерва кровотока нижних конечностей [3]. Таким образом, генная терапия с использованием гена *veg*f выглядела на тот момент многообещающей. В дальнейших клинических исследованиях (фаза II) не удалось продемонстрировать значимых различий по первичным точкам эффективности, таким как значимое снижение частоты ампутаций [4] или увеличение длительности ходьбы через 12 недель после начала исследования [5]. Одной из наиболее перспективных новых разработок среди лекарственных препаратов для стимуляции ангиогенеза, эффективность которых была изучена в рамках рандомизированных клинических исследований (РКИ), является геннотерапевтический лекарственный препарат Неоваскулген, зарегистрированный в России для лечения пациентов с хронической ишемией нижних конечностей.

Неоваскулген представляет собой кольцевую ДНК, несущую человеческий ген *veg*f165, кодирующий синтез эндотелиального сосудистого фактора роста. Индуцируя образование и рост коллатеральных сосудов, Неоваскулген оказывает длительный лечебный эффект и улучшает качество жизни пациентов. Развитие микроциркуляторного русла в ишемизированной ткани нижней конечности способствует насыщению тканей кислородом, увеличивает дистанцию безболевого ходьбы [6].

Однако, учитывая отсутствие препарата в системе государственного возмещения лечения и программах обеспечения больных лекарствен-

ными препаратами, в настоящее время его применение в клинической практике ограничено, что указывает на необходимость проведения клинико-экономической оценки эффективности терапии Неоваскулгеном у пациентов с ХИНК.

Материалы и методы

Основой для анализа явилась марковская модель [7, 8], созданная на основе опубликованных данных и откалиброванная на данных двухлетнего наблюдения за пациентами, входившими в РКИ по оценке эффективности и безопасности препарата Неоваскулген. В модели было предположено существование пяти состояний пациента. Первая группа – хроническая ишемия нижних конечностей с низкой вероятностью развития осложнений, таких как критическая ишемия нижних конечностей – подгруппы с ХИНК I–IIa по Покровскому – Фонтейну. Вторая группа – ХИНК с высокой вероятностью развития осложнений – подгруппы с ХИНК IIb–III по Покровскому – Фонтейну. Эта 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. Вероятности развития КИНК в случае наличия ХИНК при низкой вероятности развития осложнений были взяты из совместного руководства Американской ассоциации сосудистой хирургии, американского колледжа кардиологов и американской кардиологической ассоциации [9].

Данные по сохранению конечностей при консервативной терапии КИНК взяты из работы С.В. Баранова [10]. Согласно данным 2-летнего наблюдения в исследовании Неоваскулгена, частота ампутаций в контрольной группе с тяжелой ХИНК (IIb–III) составила 10,2 на 100 человеко-лет наблюдения, а летальность – 3,4 на 100 человеко-лет наблюдения. Частота ампутаций в группе вмешательства (применения препарата «Неоваскулген») составила 6,3 на 100 человеко-лет наблюдения и летальность – 3,8 на 100 человеко-лет наблюдения. Предполагалось, что после ампутации риски смерти у пациента равны таковым при ХИНК, однако возможность развития ХИНК и КИНК во второй конечности не моделировались из-за сложности калибровки такой модели. Согласно данным РКИ Неоваскулгена, за 6 месяцев

в группе тяжелой ХИНК из состояния IIb–III перешли в менее тяжелую форму 45,4% пациентов, в контроле практически никто (менее 5%).

Все эти данные были использованы при составлении таблицы вероятностей переходов из одного состояния в другое, причем модель была откалибрована таким образом, чтобы соответствовать реально наблюдавшимся результатам через 6 месяцев наблюдения (в контроле и группе Неоваскулгена и через год (по ампутациям и летальности, где данные были приведены к годичным вероятностям на основании двухлетнего наблюдения). В качестве длины марковского цикла для обеспечения калибровки был выбран один месяц.

Для оценки эффективности матрица вероятностей использовалась для получения информации о том, сколько времени средний пациент проведет в каждом из состояний. Кроме того, если требовались расчеты с дисконтированием эффектов (при оценке количества лет качественной жизни и экономических параметров), модель анализировалась путем последовательного умножения матрицы вероятностей на протяжении 1800 циклов (150 двенадцатимесячных циклов). Это делалось для того, чтобы предсказанные вероятности остаться в любом состоянии, кроме смерти, обратились в ноль. Для оценки количества ампутаций модель модифицировалась таким образом, чтобы ампутация становилась абсорбирующим состоянием, и рассчитывалось количество новых случаев ампутаций на каждом шаге цикла.

При оценке экономических параметров учитывались следующие показатели :

- стоимость ампутации, которая складывалась из стоимости операции, госпитализации и протезирования (включая стоимость наиболее дешевого протеза с механическими модулями);
- стоимость стационарного лечения;
- стоимость амбулаторной терапии.

Оценку стоимости амбулаторной терапии проводили на основе данных о препаратах, назначавшихся в группе контроля клинического испытания препарата «Неоваскулген». Такими препаратами явились пентоксифиллин (1200 мг в день) и аспирин (100 мг в день). Предполагалось, что пациент проходит два курса амбулаторной терапии продолжительностью три месяца каждый [10], стоимость терапии рассчитывалась исходя из минимальной зареги-

стрированной стоимости препарата в Перечне ЖНВЛП*, приведенной к стоимости за мг и откорректированной на курсовую дозу, к которой были добавлены НДС (10%) и надбавка дистрибьютора (10%) [11]. При анализе затрат на ампутацию использовали тарифы системы обязательного медицинского страхования (ОМС) г. Москвы на 2012 г. [12]:

- выполнение хирургической операции: 2146,18 руб.;
- анестезиологическое пособие: 3347,56 руб.;
- пребывания пациента в стационаре хирургического профиля (законченный случай лечения артериосклеротической болезни и других поражений сосудов, 21 день): 40 149,15 руб.

Стоимость протезирования была принята равной 100 тыс. руб.** Таким образом, общая стоимость ампутации составила 145 642,89 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 (законченный случай лечения артериосклеротической болезни и других поражений сосудов, 21 день) составляя 40 149,15 руб. При этом предполагалось, что треть пациентов, у которых наблюдается улучшение состояния после применения препарата «Неоваскулген» (или в результате успеха другой терапии) потребуют госпитализации в течение года (данные результатов клинического исследования препарата «Неоваскулген»). Стоимость терапии препаратом «Неоваскулген» принималась равной 168 тыс. руб (данные компании-производителя). Все расходы дисконтировались под 3% годовых.

Для оценки влияния лечения препаратом «Неоваскулген» на качество жизни были проанализированы данные по оценке качества жизни с помощью опросника SF-36 в течение 6 месяцев в клиническом испытании препарата Неоваскулген. Поскольку оценки SF-36 напрямую не переводятся в весовые коэффициенты качества жизни, был использован подход, предложенный Nichol и соавт. [13]. Из работы данных авторов были взяты регрессионные коэффициенты, которые позволяли перевести восемь шкал SF-36 в один показатель, индекс полезности здоровья (HUI2), который используется

* <http://www.ros-med.info/price-reestr/>

** <http://www.rusmedserv.com/prostheticsextremities/Moscowprostheticrehabilitationcenter/>

в качестве весового коэффициента для расчета количества лет жизни, откорректированных на качество (QALY). Средний возраст при расчетах был принят равным среднему возрасту группы лиц, входивших в исследование Неоваскулгена. Качество жизни при ХИНК с высокой вероятностью осложнений было принято равным таковому до начала терапии (0,749), качество жизни при ХИНК с низкой вероятностью осложнений (после проведенного лечения) было принято равным таковому после терапии препаратом «Неоваскулген» (0,843). Оценки качества жизни у пациентов с ХИНК и после ампутации были взяты из работы Barshes и Belkin [14]. По результатам марковского моделирования на каждом цикле оценивалась продолжительность жизни в этом цикле с учетом качества путем умножения соответствующих вероятностей из таблицы марковской модели на коэффициенты качества жизни. Результат дисконтировался под 3% годовых, и затем данные по всем периодам суммировались, чтобы получить общую, суммарную оценку продолжительности качественной жизни в QALY. Анализ выполнялся отдельно для базового случая (терапия, аналогичная терапии в контрольной группе) и для случая терапии Неоваскулгеном. Полученные результаты сравнивались

друг с другом и оценивалась стоимость одного добавленного года качественной жизни на основании подходов, предложенных А.Н. Бариновой и О.Г. Хурцилава [15]. Стоимость одного года качественной жизни для анализа была принята равной 1,3 млн руб.

Результаты и их обсуждение

Данные клинического исследования препарата «Неоваскулген» показывают его эффективность в стабилизации состояния пациентов с ХИНК, уменьшении частоты ампутаций и улучшении качества жизни (табл. 1).

Результаты проведенного моделирования показывают, что за счет стабилизации состояния пациента с ХИНК с высокой вероятностью осложнений (стадия IIb–III по Покровскому – Фонтейну), в группе пациентов, получивших препарат, будет наблюдаться меньшее количество ампутаций (табл. 2).

В результате значительного снижения частоты ампутаций и времени пребывания в состоянии с ХИНК с высокой степенью вероятности развития осложнений (и соответственно, уменьшением числа госпитализаций) стоимость лечения одного пациента при использовании Неоваскулгена оказалась ниже, чем при использовании стандартной терапии.

Таблица 1

Результаты клинического исследования Неоваскулгена

Показатель	Контроль	Неоваскулген
Частота ампутаций, на 100 ЧЛН (стадии IIb и III)	10,2	6,3
Летальность, на 100 ЧЛН (стадии IIb и III)	3,4	3,8
Изменение качества жизни (HUI2), за 6 месяцев	0,036	0,095
Количество экстренных госпитализаций в связи с прогрессированием, за два года	20%	1,7%
Общая частота негативных исходов (смерть, ампутации и экстренные госпитализации), за два года	40%	15%

Таблица 2

Результаты анализа модели

Показатель	Контрольная терапия	Неоваскулген
Количество ампутаций, на 1000 человек, в течение жизни после постановки диагноза ХИНК 2	725	111
Время с ХИНК 2, мес.*	78	9,7
Различия в стоимости терапии, руб. (с дисконтированием 3%)		-472 273

ХИНК 2 – ХИНК с высокой вероятностью развития осложнений.

* При прочих равных условиях, чем меньше, тем лучше.

С учетом 3% дисконтирования всех расходов, кумулятивные расходы на ведение одного пациента с использованием препарата «Неоваскулген» оказались на 472 273 руб. меньше, чем при использовании альтернативной терапии. При этом расходы на терапию начинали окупаться на третьем году – в первый год кумулятивные расходы составили 127 591 руб. в пользу альтернативной терапии, на втором году они уже составляли 53 243 руб. в пользу альтернативной терапии, а на третьем году расходы на госпитализации и ампутации начинали превалировать в группе альтернативной терапии, и кумулятивная стоимость составила 20 050 руб. в пользу терапии препаратом «Неоваскулген». Собственно расходы на терапию начинали превалировать в группе альтернативной терапии уже на втором году. В первый год средние расходы составили бы 94738 руб. на пациента в группе альтернативной терапии и 222 329 руб. в группе Неоваскулгена, тогда как на второй год они составили бы уже 90 452 руб. и 16 104 руб. соответственно.

Таким образом, проведенный анализ показывает, что за счет снижения числа осложнений ХИНК назначение препарата «Неоваскулген» приводит к экономии 472 273 руб. на одного пациента.

Снижение частоты ампутаций и стабилизация состояния пациентов приводит к выраженному улучшению качества жизни и увеличению продолжительности качественной жизни (табл. 3)

Как видно из таблицы 3, Неоваскулген приводил к увеличению продолжительности качественной жизни, хотя влияние на общую продолжительность жизни и не отмечалось. За счет снижения количества ампутаций и уменьшения времени пребывания в состоянии с тяжелой ХИНК общая продолжительность качественной жизни увеличивалась на 2,7 года. С учетом того, что год качественной жизни оценивается

в 1,3 млн руб., можно отметить, что эффект от увеличения продолжительности качественной жизни составил 3,46 млн руб. на пациента. Поскольку терапия Неоваскулгеном была дешевле альтернативной, то стратегия назначения препарата была доминирующей и, соответственно, расчет коэффициента стоимость-эффективность был невозможен, поскольку изучаемая терапия была и дешевле и эффективнее. Однако можно отметить, что если учесть эффект экономии средств от назначения препарата и выигрыш от улучшения качества жизни, суммарный общественный эффект от назначения препарата составит 3,93 млн руб.

Необходимо, правда, отметить, что проведенный анализ не учитывал потери валового внутреннего продукта (ВВП) от нетрудоспособности пациентов (ввиду высокого среднего возраста пациентов, включенных в исследование Неоваскулгена). Вместе с тем, сравнение с опубликованными данными показывает, что экономический анализ назначения простагландинов для терапии КИНК показал, что стратегия их использования приводит к экономии средств (прямых) в размере 15,4 тыс. руб на человека [11] против 472,2 тыс. руб на человека в данном исследовании. При этом следует отметить, что авторы исследования экономической эффективности стратегии назначения простагландинов [11] использовали более высокие оценки стоимости ампутации и госпитализации (с помощью повышающих коэффициентов), однако не учитывали стоимость протезирования и долгосрочный эффект терапии.

Подводя итог проведенному исследованию, можно сделать вывод, что терапия Неоваскулгеном приводит к выраженной экономии средств системы здравоохранения, снижает количество ампутаций и улучшает качество жизни пациентов с хронической ишемией нижних конечностей.

Таблица 3

Влияние терапии неоваскулгеном на продолжительность качественной жизни и суммарная оценка терапии

Показатель	Контроль	Неоваскулген
Средняя продолжительность жизни, лет	25,0	24,7
Количество лет, откорректированный на качество (QALY), с 3% дисконтированием	8,97	11,63
Разность, QALY		2,66
Экономический эффект по критерию «готовности платить», млн руб.		3,46

Таким образом, внедрение нового препарата для лечения ХИНК в РФ в практическое здравоохранение и его широкое использование в рамках стационарного бюджета имеет клинические и экономические преимущества.

Литература

1. Ferrara, N. The biology of VEGF and its receptors / Ferrara N., Gerber H. P., LeCouter J. // *Nat. Med.* – 2003. – Vol. 9. – № 6. – P. 669–676.
2. Isner, J.M. Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF165 in patient with ischaemic limb / J.M. Isner [et al.] // *Lancet.* – 1996. – Aug. – Vol. 348. – № 9024. – P. 370–374.
3. Rajagopalan, S. Adenovirus-mediated gene transfer of VEGF(121) improves lower-extremity endothelial function and flow reserve / S. Rajagopalan [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 104. – № 7. – P. 753–755.
4. Kusumanto, Y.H. Treatment with intramuscular vascular endothelial growth factor gene compared with placebo for patients with diabetes mellitus and critical limb ischemia: a double-blind randomized trial / Y.H. Kusumanto [et al.] // *Hum. Gene Ther.* – 2006. – Vol. 17. – № 6. – P. 683–691.
5. Rajagopalan, S. Regional angiogenesis with vascular endothelial growth factor in peripheral arterial disease: a phase II randomized, double-blind, controlled study of adenoviral delivery of vascular endothelial growth factor 121 in patients with disabling intermittent claudication / S. Rajagopalan [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – № 16. – P. 1933–1938.
6. Червяков, Ю.В. Терапевтический ангиогенез в лечении больных с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Ближайшие и отдаленные результаты / Ю.В. Червяков [и др.] // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2012. – Т. 18. – № 3. – С. 19–27.
7. Плавинский, С.Л. Биостатистика: планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS / С.Л. Плавинский. – СПб. : Издательский дом СПб МАПО, 2005. – 559 с.
8. Muenning, P. Designing and Conducting Cost Effectiveness Analyses in Medicine and Health Care / P. Muenning, K. Khan. – San-Francisco : Jossey-Bass, 2002. – 356 p.
9. Hirsh, A.T. ACC/AHA 2005 Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal mesenteric, and abdominal aortic) / A.T. Hirsh [et al.] // *Journal of American College of Cardiology.* – 2006. – Vol. 47. – № 6. – P. 1239–1312.
10. Баранов, С.В. Место ампутации нижней конечности в комплексе лечебных мероприятий при облитерирующем атеросклерозе : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / С.В. Баранов. – Рязань, 2011.
11. Авксентьева, М.В. Фармакоэкономические аспекты терапии облитерирующих заболеваний периферических артерий нижних конечностей / М.В. Авксентьева, Н.С. Крысанов, А.В. Чупин // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2012. – Т. 18, № 4. – С. 16–21.
12. Авксентьева, М.В. Сравнительная фармакоэкономическая оценка применения препаратов из группы простаноидов для терапии облитерирующих заболеваний периферических артерий нижних конечностей / М.В. Авксентьева, А.В. Чупин // *Ангиология и сосудистая хирургия.* – 2013. – Т. 19, № 3. – С. 15–19.
13. Nichol, M.B. Evaluating Quality-Adjusted Life Years: Estimation of the Health Utility Index (HUI2) from the SF-36 / M.B. Nichol, N. Sengupta, D.R. Globe // *Medical Decision Making.* – 2001. – Vol. 21. – P. 105–112.
14. Barshes, N.R. A framework for the evaluation of value and cost-effectiveness in the management of critical limb ischemia / N.R. Barshes, M. Belkin // *J Am Coll Surg.* – 2011. – Vol. 213, № 4. – P. 552–566.
15. Баринова, А.Н. Оценка экономических потерь, связанных с инфекциями, передающимися половым путем, в Российской Федерации / А.Н. Баринова, О.Г. Хурцилава // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова.* – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 113–118.

П.И. Шабалкин

Тел.: +7-916-122-86-20

e-mail: p.shabalkin@gmail.com