ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ISSN 2307-9266 e-ISSN 2413-2241

Научно-практический журнал
ФАРМАЦИЯ И ФАРМАКОЛОГИЯ

УДК 615.038

CC BY

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАНРЕОТИДА ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ТЕРАПИИ АКРОМЕГАЛИИ В УСЛОВИЯХ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

И.С. Крысанов[1,2,3], Е.В. Макарова[3,4], В.Ю. Ермакова[2,5]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств»
125080, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 11
[2] ООО «Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики»
141008, Россия, Московская область, г. Мытищи, Новомытищинский проспект, д. 21/6
[3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
127473, Россия, г. Москва, Делегатская ул., 20/1
[4] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья» Российской академии медицинских наук
105064, Россия, г. Москва, ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1
[5] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)
119435, Россия, г. Москва, Большая Пироговская ул., 2, стр. 4

E-mail: krysanov-ivan@mail.ru

Получена 05.02.2022 После рецензирования 07.04.2022 Принята к печати 25.04.2022

Цель. Проведение комплексной фармакоэкономической оценки применения препарата ланреотид гель для подкожного введения пролонгированного действия по сравнению с альтернативными препаратами для терапии акромегалии.
Материалы и методы. На основании данных литературы была построена модель лечения с горизонтом 1 год, проведен фармакоэкономический анализ затраты-эффективность (CEA) и анализ чувствительности к изменениям параметров модели. Прямые медицинские затраты были рассчитаны на годовой курс терапии. Данные о стоимости лекарственных препаратов были взяты из реестра предельных цен Государственного реестра лекарственных средств.
Результаты. По данным единого Российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области, достижение ремиссии у пациентов с акромегалией при использовании ланреотид, гель для подкожного введения пролонгированного действия в сравнении с октреотидом пролонгированного действия составляет 51% против 24%. Общие затраты на фармакотерапию в течение первого года при использовании октреотида были ниже, чем при использовании ланреотида (225496,07 руб. против 574451,84 руб.). По результатам анализа «затраты-эффективность» на один достигнутый случай ремиссии было выявлено преимущество применения ланреотида перед октреотидом пролонгированного действия (1251870,56 руб. против 1431005,31 руб.). Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость модели к увеличению цены на ланреотид (до +18%), уменьшению цены на октреотид (до –22%), увеличению цены на транссфеноидальную аденомэктомию (до +59%) и снижению частоты ремиссий на ланреотид (до –12%).
Заключение. Несмотря на то, что анализ затрат на лекарственные препараты показал меньшие общие затраты на годовой курс терапии октреотидом пролонгированного действия в сравнении с ланреотидом, при расчёте коэффициента «затраты-эффективность» на один достигнутый случай ремиссии было выявлено преимущество применения ланреотида перед октреотидом пролонгированного действия.
Ключевые слова: акромегалия; ланреотид; октреотид; анализ затраты-эффективность; затраты на лечение
Список сокращений: ЛП – лекарственный препарат; АСС – аналоги соматостатина; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; КЖ – качество жизни; СТГ – соматотропный гормон; НДС – налог на добавленную стоимость; ТН – торговая наценка; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; КИ – клиническое исследование; ВМП – высокотехнологическая медицинская помощь; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; НЯ – нежелательные явления; ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

Для цитирования: И.С. Крысанов, Е.В. Макарова, В.Ю. Ермакова. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения ланреотида пролонгированного действия для терапии акромегалии в условиях системы здравоохранения Российской Федерации. *Фармация и фармакология.* 2022;10(2):164-173. **DOI:** 10.19163/2307-9266-2022-10-2-164-173

© И.С. Крысанов, Е.В. Макарова, В.Ю. Ермакова, 2022

For citation: I.S. Krysanov, E.V. Makarova, V.Yu. Ermakova. Comparative pharmacoeconomic analysis of long-acting lanreotide used in acromegaly therapy within conditions of the Russian Federation health care system. *Pharmacy & Pharmacology.* 2022;10(2):164-173. **DOI:** 10.19163/2307-9266-2022-10-2-164-173

Scientific and Practical Journal
PHARMACY & PHARMACOLOGY

RESEARCH ARTICLE

DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-164-173

COMPARATIVE PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF LONG-ACTING LANREOTIDE USED IN ACROMEGALY THERAPY WITHIN CONDITIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION HEALTH CARE SYSTEM

I.S. Krysanov[1,2,3], E.V. Makarova[3,4], V.Yu. Ermakova[2,5]

[1] Moscow State University of Food Production
11, Volokolamsk Hwy., Moscow, Russia, 125080
[2] LLC "Institute of Clinical and Economic Expertise and Pharmacoeconomics"
Bld. 6, 21, Novomytishchinsky Ave., Mytishchi, Moscow region, Russia, 141008
[3] A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
Bld. 1, 20, Delegatskaya Str., Moscow, Russia, 127473
[4] National Scientific Research Institute of Public Health,
Bld. 1, 12, Vorontsovo Pole Str., Moscow, Russia, 105064
[5] Sechenov First Moscow State Medical University
Bld. 4, 2, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow, Russia, 119435

E-mail: krysanov-ivan@mail.ru

Received 05 Feb 2022 After peer review 07 Apr 2022 Accepted 25 Apr 2022

The aim of this study is to conduct a comprehensive pharmacoeconomic evaluation of the use of long-acting subcutaneous lanreotide gel compared to alternative drugs, for the treatment of acromegaly.
Materials and methods. Based on the literature data, a treatment model with a 1-year outlook was developed, a cost-effectiveness analysis (CEA) in pharmacoeconomics and a sensitivity analysis of changes in the model parameters were carried out. Direct medical costs for the annual therapy course were calculated. The data on the medicines costs were taken from the register of marginal prices of the State Register of Medicines.
Results. According to the unified Russian registry of the pituitary-hypothalamic tumors area, the achievement of remission in the acromegaly patients using lanreotide, a long-acting gel for a subcutaneous administration, compared to the long-acting octreotide, is 51% vs 24%. During the first year of treatment with octreotide, the total pharmacotherapy costs were lower than with lanreotide (RUB 225,496.07 vs RUB 574,451.84). According to the results of the cost-effectiveness analysis for one achieved case of remission, the advantage of using lanreotide over long-acting octreotide was revealed (RUB 1,251,870.56 versus RUB 1,431,005.31). The sensitivity analysis demonstrated the model's stability to increases in the lanreotide price (up to +18%), decreases in the octreotide prices (up to –22%), increases in the transsphenoidal adenomectomy prices (up to +59%), and decreased lanreotide remission rates (up to –12%).
Conclusion. Although the treatment costs analysis showed lower total per year costs of the treatment with long-acting octreotide compared to lanreotide, the calculation of the cost-effectiveness ratio per remission showed that lanreotide had been superior to long-acting octreotide.
Keywords: acromegaly; lanreotide; octreotide; cost-effectiveness analysis; treatment costs
Abbreviations: MP – medicinal product; SSAs, somatostatin analogues; IGF-1 – insulin-like growth factor-1; QOL – quality of life; STH – somatotropic hormone; VAT – value added tax; TM – trade margin; RCT – randomized clinical trial; CT – clinical trial; HTMC – high-tech medical care; AEs – adverse effects; RR – relative risk; CI – confidence interval.

ВВЕДЕНИЕ

Акромегалия – тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией соматотропного гормона (СТГ) у лиц с завершенным физиологическим ростом [1]. В связи с развитием многообразных осложнений, заболевание сопровождается прогрессирующей инвалидизацией, сокращением продолжительности жизни, повышенным риском смертности [2].

Аналоги соматостатина (АСС) являются наиболее распространенным фармакологическим вариантом лечения акромегалии. Согласно действующим клиническим рекомендациям [1], основное показание к назначению АСС – дополнительная терапия при сохранении активности заболевания в исходе хирургического вмешательства [3, 4]. Также АСС используют как первую линию терапии при аденомах маленького размера. Наиболее распространенными препаратами этой группы являются октреотид и ланреотид [4].

Проблема резистентности к терапии у пациентов с акромегалией широко распространена в клинической практике [5]. На сегодняшний день около 50% пациентов с акромегалией при использовании

стандартной дозы АСС не достигают биохимической ремиссии [3]. Одним из возможных путей преодоления резистентности является увеличение дозы или уменьшение межинъекционных интервалов.

Также российскими и международными экспертами для повышения эффективности терапии рекомендуется внутригрупповая замена октреотида на ланреотид [5]. В группе АСС октреотид относится к более старым препаратам, тогда как ланреотид – более современный. Ряд исследований отмечают его лучшую переносимость, больший процент успешных инъекций и, как следствие, достижение лучшего контроля акромегалии [4].

Ланреотид – аналог природного соматостатина, способный подавлять секрецию СТГ за счет выраженной тропности к соматостатиновым рецепторам человека SSTR [6,7]. Он существует в обычной форме (Соматулин®, инъекции 1 раз в 14 дней, на данный момент практически не используется) и более удобной пролонгированной форме (Соматулин® Аутожель®, инъекции 1 раз в 28 дней) [7].

Стоит отметить значительную цену препаратов АСС и ланреотида в частности. В исследовании, опубликованном Lesén E. и соавт., ежегодная стоимость терапии АСС в Швеции в 2013 г. оценивалась в 13500 евро [8]. В статье Orlewska E. и соавт., ежегодная средняя стоимость терапии ланреотидом (Аутогель, 120 мг) в Польше составила 12187 евро [9]. В анализе Biermasz N.L. и соавт., стоимость терапии АСС в Нидерландах была представлена в размере 16500 евро за октреотид (Сандостатин® ЛАР, средняя доза 24 мг/4 недели) и 23000 евро за Аутогель ланреотида [10].

Подобных исследований не проводилось в условии Российской Федерации, что подчеркивает важность комплексной оценки разных вариантов терапии акромегалии для грамотного и обоснованного распределения бюджета здравоохранения.

ЦЕЛЬ. Проведение комплексной фармакоэкономической оценки применения ЛП ланреотид, гель для подкожного введения пролонгированного действия по сравнению с альтернативными препаратами для терапии акромегалии.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Проведение сравнительного обзора клинической эффективности и безопасности применения ланреотида, гель для подкожного введения пролонгированного действия, для терапии акромегалии по сравнению с октреотидом пролонгированного действия;

2. Расчёт прямых затрат на проведение терапии акромегалии препаратом ланреотид и октреотидом в рамках российской системы здравоохранения, а также на оперативное лечение (транссфеноидальную аденомэктомию) в случае не достижения ремиссии;

3. Построение фармакоэкономической модели для оценки связи между назначением ланреотида и затратами на терапию акромегалии с использованием математического моделирования;

4. Анализ чувствительности выбранной модели к изменению исходных параметров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью анализа эффективности и безопасности был проведен поиск информации о рандомизированных клинических исследованиях по следующим электронным ресурсам: Cochrane Library; Medline; eLIBRARY.

Поиск был выполнен 28 сентября 2021 г, включались публикации со сроком давности – 10 лет по следующим ключевым словам: «lanreotide» OR «octreotide» AND «clinical effectiveness» OR «clinicaloutcomes» AND «acromegaly»; «ланреотид» ИЛИ «октреотид» И «клиническая эффективность» ИЛИ «исходы заболевания» и «акромегалия».

По первоначальному поисковому запросу в базе данных Medline было найдено 902 публикаций; в базе данных Cochrane Library – 0; eLIBRARY – 12. Дальнейший отбор проводился согласно критериям PRISMA (Рис. 1). При обзоре литературы были отобраны следующие публикации:

1) Обзор Qiao N. и соавт., 2020 [11]; 2) Обзор и мета-анализ Leonart L.P. и соав., 2018 [12]; 3) Обзор Abu Dabrh A.M. и соавт., 2014) [13]; 4) Обзор Marko N.F. и соавт., 2012 [14]; 5) РКИ Bernabeu I. и соавт., 2020 [15]; 6) РКИ Guistina A. и соавт., 2017 [6]; 7) РКИ Annamalai A.K. и соавт., 2013 [16]; 8) РКИ Gariani K. и соавт., 2013 [17]; 9) РКИ Li Q.Z. и соавт., 2012 [18]; 10) РКИ Carmichael J.D. и соавт., 2012 [19]; 11) РКИ Tutuncu Y. и соавт., 2012 [20]; 12) КИ Salvatori R. и соавт., 2017 [21]; 13) КИ LANTERN, An Z и соавт., 2017 [22]; 14) КИ PRIMARYS, Caron P.J. и соавт., 2016 [23]; 15) Данные Московского регистра, Анциферов М.Б. и соавт., 2020 [24]; 16) Данные единого Российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной системы, Белая Ж.Е. соавт., 2020 [2].

В качестве исследуемого лекарственного средства (ЛС) был выбран оригинальный препарат соматулина – Соматулин® Аутожель® (Ipsen Pharma, Франция) гель для подкожного (д/п/к) введения пролонгированного действия в дозах 60 мг, 90 мг и 120 мг.

Для сравнительного анализа были отобраны препараты октреотида, наиболее часто используемые у пациентов с акромегалией в клинической практике: Сандостатин-ЛАР® оригинальный препарат (Novartis, Швейцария), воспроизведенные препараты Октреотид-депо® (Фармсинтез, Россия) и Октреотид-лонг® (Натива, Россия) в дозах 10 мг, 20 мг и 30 мг.

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-164-173

Рисунок 1 – Схема отбора исследований

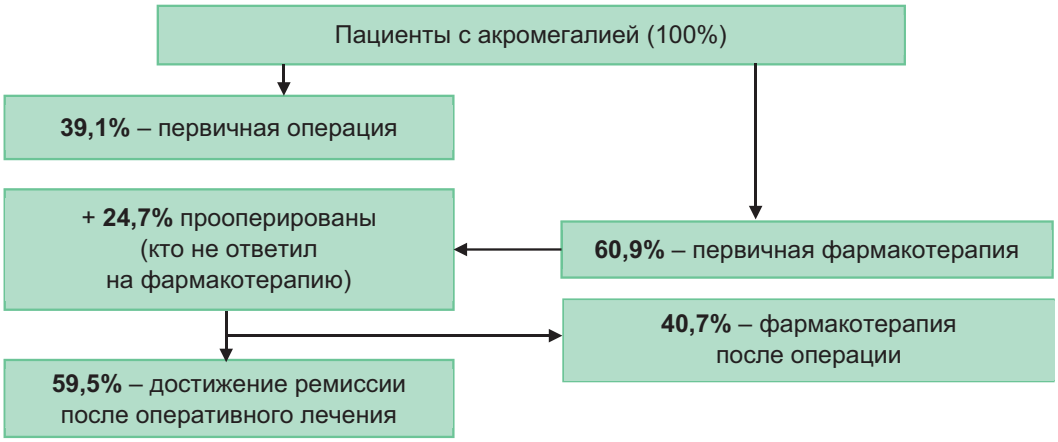

Рисунок 2 – Маршрут пациента с акромегалией согласно данным Белой Ж.Е. и соавт., 2020 [3]

Таблица 1 – Схема титрации ланреотида, гель д/п/к введения пролонгированного действия, у пациентов с акромегалией в первый год терапии согласно данным Chanson P. и соавт., 2008 [26]

Срок терапии	Доза	Частота
Старт терапии (1–3 месяца)	90 мг – 100%	1 раз в 28 дней
4–6 месяцев	60 мг – 17,4%; 90 мг – 12,8%;120 мг – 69,8%	1 раз в 28 дней
7–12 месяцев	60 мг – 14,0%; 90 мг – 13,0%; 120 мг – 73,0%	1 раз в 28 дней

Таблица 2 – Схема титрации октреотида у пациентов с акромегалией в первый год терапии согласно данным Древаль А.В. и соавт., 2014 [5]

Срок терапии	Доза	Частота
Старт терапии (1–3 месяца)	20 мг – 100%	1 раз в 28 дней
4–6 месяцев	10 мг – 5,6%; 20 мг – 58,22%; 30 мг – 53,16%	1 раз в 28 дней
7–12 месяцев	10 мг – 5,1%; 20 мг – 41,8%; 30 мг – 13,9%; 40 мг – 39,2%	1 раз в 28 дней

Таблица 3 – Медианы цен на разные дозы препаратов АСС пролонгированного действия

ЛС (МНН)	Доза (мг)	Медиана цены (руб.)	Медиана цены +НДС+ТН (руб.)	Медиана цены +НДС +ТН (USD)*
Ланреотид	60	30830,85	37931,04	523,1
Ланреотид	90	42246,28	56896,57	784,78
Ланреотид	120	61 661,70	75862,08	1046,37
Октреотид	10	7949,95	9780,78	134,9
Октреотид	20	15899,91	19561,58	269,81
Октреотид	30	23849,85	29342,35	404,72

Примечание: курс доллара за 05.10.21 1$ = 72,5 руб.

Таблица 4 – Расчёт стоимости годового курса Соматулин® Аутожель® на 1 пациента с акромегалией (цены в рублях с учетом НДС и ТН)

Срок терапии	Режим дозирования	Частота назначения	Кол-во Ед	Стоимость 1 Ед	Стоимость на период
1–3 мес.	90 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	1,00	3,0	56896,57	170689,70
4–6 мес. терапии	60 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	0,174	3,0	37931,04	19800,00
	90 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	0,128	3,0	56896,57	21848,28
	120 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	0,698	3,0	75862,08	158855,20
7–12 мес. терапии	60 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	0,14	3,0	37931,04	15931,04
	90 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	0,13	3,0	56896,57	22189,66
	120 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	0,73	3,0	75862,08	166137,96
Стоимость курса	575451,84 руб. или 7937,26$				

Таблица 5 – Расчёт стоимости годового курса октреотида пролонгированного действия на 1 пациента с акромегалией (цены в рублях с учетом НДС и ТН)

Срок терапии	Режим дозирования	Частота назначения	Кол-во Ед	Стоимость 1 Ед	Стоимость на период
1–3 мес.	20 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	1,00	3,0	19561,58	58684,73
4–6 мес. терапии	10 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	0,056	3,0	9780,78	1643,17
	20 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	0,582	3,0	19561,58	34154,51
	30 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	0,531	3,0	29342,35	46742,36
7–12 мес. терапии	10 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	0,051	3,0	9780,78	1496,45
	20 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	0,418	3,0	19561,58	24530,22
	30 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	0,139	3,0	29342,35	12235,76
	40 мг, 1 раз в 28 дней, п/к	0,392	6,0	19561,58	46008,83
Стоимость курса	225496,07 руб. или 3110,29$				

Таблица 6 – Коэффициенты «затраты-эффективность»

Параметр	Ланреотид пролонгированного действия	Октреотид пролонгированного действия
Затраты на первый год фармакотерапии (руб./пациента)	575451,84	225496,07
Затраты на терапию транссфеноидальную аденомэктомию (руб.)	240358,0	240358,0
Потребность только в операции	15,7%	15,7%
Потребность в фармакотерапии	36,2%	36,2%
И операция, и фармакотерапия	48,1%	48,1%
Частота ремиссии *	0,51	0,24
Общие затраты на 1 человека в год, руб.	638453,99	343441,27
Коэффициент «затраты-эффективность», руб./случай достигнутой ремиссии	1251870,56	1431005,31
Разница	179134,74 руб. или 2470,82$	

Примечание: * – на основании данных Российского Регистра [3].

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-164-173

В исследовании были оценены прямые медицинские затраты на курс лечения 1 год. Данные о стоимости ЛП были взяты из реестра предельных цен ГРЛС[1] по состоянию на 2 сентября 2021 года. Учитывался также налог на добавленную стоимость (НДС) 10% и средневзвешенная торговая наценка (ТН) 11,845%[2]. Для перевода цены в доллары США использовался актуальный на 05.10.21 курс[3] 1$ = 72,5 руб.

Для расчета затрат на терапию были использованы данные из исследований, описывающих рутинное применение изучаемых препаратов в реальной клинической практике [25].

В исследовании Chanson P. и соавт. [26], проведенном в Германии, представлен анализ титрации дозы Соматулин® Аутожель® у больных акромегалией в течение года терапии (табл. 1). В условиях российской системы здравоохранения Древалем А.В. и соавт. [5] было проведено исследование титрации дозы препаратов октреотида у пациентов с акромегалией (табл. 2).

Анализ прямых медицинских затрат [25] учитывал основную фармакотерапию и стоимость проведения оперативного вмешательства (транссфеноидальной аденомэктомии) в случае не достижения ремиссии в течение года. Стоимость рассчитывалась на основании Постановления Правительства РФ от 28 декабря 2020 г. № 2299[4] «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов». Согласно данному документу, микрохирургические и эндоскопические вмешательства при аденомах гипофиза относятся к классу высокотехнологической медицинской помощи (ВМП) и, в зависимости от сложности операции, оцениваются в размере 169754 руб. (ВМП 1), либо – 310961 руб. (ВМП 2). Нами была взята медиана стоимости, составившая 240358 руб.

На основании данных Регистра [3], опубликованных в статье Белой Ж.Е. и соавт., у больных акромегалией существует несколько вариантов маршрута (Рис. 2).

– Группа 1. Подвергаются оперативному лечению и достигают ремиссии без назначения фармакотерапии;

– Группа 2. Подвергаются оперативному лечению, но требуют последующей фармакотерапии;

– Группа 3. Первично назначается фармакотерапия, затем пациенту проводится оперативное лечение;

– Группа 4. Первично назначается фармакотерапия, на фоне чего либо достигается ремиссия и пациент остается на поддерживающих дозах препаратов, либо доза ЛС увеличивается.

Исходя из гипотезы исследования, был выбран метод клинико-экономического анализа – «затраты-эффективность» [25]. Метод клинико-экономического анализа – «затраты-эффективность» подразумевает соотнесение затрат с полученными результатами и сравнение двух и более альтернативных медицинских технологий по этому показателю. При этом результаты представляются в виде «натуральных» показателей клинической эффективности, числа лет сохраненной жизни или иных значимых для конкретной патологии объективных критериев[5]. В случае терапии акромегалии АСС критерием эффективности было выбран процент пациентов, достигших ремиссии.

В данном анализе учитывались только прямые затраты, таким образом, конечная формула имела следующий вид [25]:

$$CER = DC/Ef$$

где: CER (cost-effectiveness ratio) – соотношение «затраты/эффективность» (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности); DC (direct costs) – прямые затраты; Ef (effectiveness) – эффективность применения медицинской технологии.

На заключительном этапе исследования был проведён анализ чувствительности, целью которого было выявить чувствительность модели к изменению исходных параметров – цены на лекарственные препараты и изменения в модели при учёте реальной клинической практики применения октреотида и ланреотида у пациентов с акромегалией [25].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ эффективности и безопасности

Октреотид, в том числе пролонгированного действия, зарегистрирован для использования у пациентов с акромегалией достаточно давно и имеет большую доказательную базу [4, 5]. Ланреотид относится к более современным препаратам. Его пролонгированная форма зарегистрирована только в 2014 году (Соматулин® Аутожель®), однако эффективность использования подтверждена в ряде исследований и мета-анализах [12–23].

Протокол PRIMARYS [20] представлял собой открытое однолетнее КИ по эффективности ланреотида пролонгированного действия в стандартном режиме (120 мг 1 раз в 28 дней) для контроля симптомов акромегалии. Количество участников составило 90 чело-

[1] Государственный реестр предельных отпускных цен, 2021. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://minzdrav.gov.ru/opendata/7707778246-gosreestrpredelnyhotpusknyhcen/visual.

[2] Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В., Хачатрян Г.Р., Герасимова К.В., Ивахненко О.И., Дзанаева А.В. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждено приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 29 декабря 2018 года № 242-од., г. Москва, 2018. – 46 с.

[3] Банк России. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.cbr.ru/currency_base/daily/?UniDbQuery.Posted=True&UniDbQuery.To=05.10.2021

[4] Постановление Правительства РФ от 28 декабря 2020 г. № 2299 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов» (с изменениями и дополнениями).

[5] Государственный реестр предельных отпускных цен, 2021.

век с впервые выявленным заболеванием. Клиническая картина оценивались с помощью опросника по оценке симптомов акромегалии (PASQ), а качество жизни (КЖ) с помощью опросника AcroQoL. Симптомы акромегалии и КЖ значительно улучшились с 12 по 48 неделю, со слабой корреляцией на 48 неделе между общим баллом PASQ (R=-0,55, p<0,0001) и общим баллом AcroQoL, а также показателем физического состояния (R=-0,67, p<0,0001) [20].

Аналогичные результаты по эффективность Соматулина® Аутожель® представлены в работе Анциферова М.Б. и соавт., где приводятся данные Московского регистра больных. Статистический анализ показал, что содержание гормонов через 12 недель лечения (СТГ <1,2 мкг/л и инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1), что соответствует <110% верхней возрастной нормы) является маркером эффективности 12-месячного курса лечения. Снижение ИФР-1 менее 110 и 125% верхней возрастной нормы, соответственно, через 12 недель являлось предиктором адекватного и стойкого гормонального контроля [24].

Клинические данные об использовании ланреотида пролонгированного действия на основании многоцентрового исследования SODA представлены Salvatori R и соавторами, 2017 [12]. В этой работе изучена двухлетняя эффективность и безопасность ланреотида, геля д/п/к введения пролонгированного действия. В исследование были включены 241 пациент с акромегалией, получавшие ланреотид. Уровень ИФР-1 ниже верхнего референсного значения был достигнут у 71,2% через 1 год лечения и у 74,4% через 2 года. Значение СТГ ≤2,5 мкг/л зафиксировано у 83,3% через 1 год и у 80,0% через 2 года; СТГ <1,0 мкг/л – у 61,7% через 1 год и у 61,4% через 2 года. Наиболее частым нежелательным явлением (НЯ) была артралгия (25,7%). Из 106 серьезных НЯ, о которых сообщили 42 пациента, 10 были связанны с терапией [21].

В недавнем сетевом мета-анализе Leonart L.P. и соавт. [12] выполнено сравнение клинической эффективности разных препаратов для лечения акромегалии. В исследование было включено 2059 статей. Результаты показали, что пегвисомант и ланреотид пролонгированного действия статистически превосходили плацебо: относительный риск (ОР), 95% доверительный интервал (ДИ) составили 0,06 (0,00-0,55) и 0,09 (0,0-0,88) соответственно. Значимых отличий не было обнаружено, тем не менее, при сравнении ланреотида и октреотида пролонгированного действия, отмечалась тенденция к преимуществу первого (ОР 95% ДИ 0,74 (0,06–7,91). Серьезных побочных эффектов лечения отмечено не было.

Среди российских публикаций следует отметить данные Российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной области, где на большой выборке продемонстрировано клиническое преимущество ланреотида в отношении достижения ремиссии заболевания – 51% против 24% для октреотида пролонгированного действия. Таким образом, на основании проанализированных данных, для дальнейшего анализа нами был выбран метод «затраты-эффективность», а показатели частот ремиссии были заложены как критерий эффективности в фармакоэкономическую модель [3].

Анализ затрат и построение модели

В анализ затрат были включены цены на препараты, являющиеся предметом интереса данного исследования. Отдельно учитывалась цена для каждой формы выпуска ланреотида (Соматулин® Аутожель® 60 мг, 90 мг и 120 мг). При расчёте цены на пролонгированные препараты октреотида была взята медиана цены, согласно рекомендациям ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России[6] (табл. 3).

На основании действующих клинических рекомендаций [1], работ Chanson P. и соавт. [26] и Древаля А.В. и соавт. [5] были построены модели лечения одного пациента ланреотидом, либо октреотидом пролонгированного действия в первый год терапии. Результаты анализа затрат на курс лечения представлены в таблицах 4 и 5.

Общие затраты на фармакотерапию взрослых пациентов с акромегалией в течение первого года при использовании октреотида пролонгированного действия были существенно ниже затрат на использование ланреотида: 225496,07 руб. против 575451,84 руб. (3110,29$ против 7937,26$), однако достижение ремиссии встречалось значительно реже.

Результаты анализа «затраты-эффективность»

На следующем этапе исследования был проведён сравнительный анализ CEA использования ланреотида и октреотида пролонгированного действия у пациентов с акромегалией в течение первого года терапии. Модель учитывала стоимость транссфеноидальной аденомэктомии, а также потребность в разных видах лечения у пациентов с акромегалией на первом году лечения: частоту оперативного вмешательства, назначения фармакотерапии и их комбинации. Результаты расчета коэффициентов «затраты-эффективность» представлены в таблице 6.

Несмотря на то, что анализ затрат на ЛП показал меньшие общие затраты на годовой курс терапии октреотидом пролонгированного действия в сравнении с ланреотидом, при расчёте коэффициента «затраты-эффективность» на один достигнутый случай ремиссии было выявлено преимущество применения ланреотида перед октреотидом пролонгированного действия: **1**251870,56 руб. против 1431005,31 руб. (17267,18$ против 19738,0$).

[6] Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В., Хачатрян Г.Р., Герасимова К.В., Ивахненко О.И., Дзанаева А.В. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата.

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-164-173

Применение ланреотида у пациентов с акромегалией позволяет снизить общие затраты в течение года на 1-го пациента с ремиссией на 179134,74 руб. (2470,82$) по сравнению с октреотидом пролонгированного действия.

Результаты анализа чувствительности

Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость модели к изменению: цены на ланреотид – до +18%; цены на октреотид – до –22%; цены на транссфеноидальную аденомэктомию – до +59%; снижение частоты ремиссий при применении ланреотида – до –12%.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные также подтверждаются международными работами Marco N.F. и соавт. [14]; Marty R. и соавт. [27]; Neggers S.J. и соавт. [28]; Orlewska E. и соавт. [9].

Marco N.F. и соавт. рассчитали годовую стоимость лечения с помощью аналогов соматостатина пролонгированного действия. Для расчета была принята средняя доза ланреотида – 103 мг/4 недели, а октреотида – 24 мг/4 недели. Средняя годовая стоимость октреотида составила 43526$, а средняя годовая стоимость ланреотида – 41216 $. При этом стоимость пожизненного лечения октреотидом, ланреотидом, пегвисомантом, либо АСС + пегвисомант составила 1667052; 1578567; 2620833; и 2573339$ соответственно [14].

В исследовании Marty R. и соавт., для расчета годовой экономии затрат для одного пациента были выбраны Соматулин® Аутожель® (90 мг) и Сандостатин Лар® (20 мг). Результаты были следующими: 356,4 евро, 929,5 евро и 1457,5 евро для Франции, Германии и Великобритании соответственно. Был сделан вывод о том, что ежегодная экономия затрат для системы здравоохранения может достигать 948236 евро, 3176618 евро и 3645213 евро во Франции, Германии и Великобритании соответственно [27].

Neggers S.J. и соавт. были подсчитаны годовые затраты на ланреотид и октреотид, которые составили 41216 и 43526$ соответственно. Соматулин® Аутожель® был дешевле в использовании, с одинаковой 60%-ной эффективностью для обоих препаратов. Авторы подсчитали, что болезнь диагностируется в среднем у пациента в возрасте 40 лет и при успешном лечении не сокращает продолжительность жизни пациента. Предполагая, что ожидаемая продолжительность жизни в США составляет 78,3 года, среднее время лечения для одного пациента составило 38,3 года, а затраты составили 1578567$ при введении ланреотида и 1667052$ при использовании октреотида [28].

Также некоторые работы оценивали общие затраты на лечение пациентов с акромегалией. В публикации Knutzen R. и соавт. описываются все затраты на лечение одного пациента с акромегалией. Были включены ортопедическая хирургия и стоматологическая помощь. Общие расходы составили приблизительно 1 млн. долларов США на одного пациента, начиная с момента постановки диагноза и заканчивая 25 годами позже [29].

Полученные нами данные позволили говорить о целесообразности и эффективности использования препарата ланреотид, гель д/п/к введения пролонгированного действия, для лечения взрослых пациентов с акромегалией как в виде предоперационной терапии, так и в тех случаях, когда ремиссия не была достигнута после оперативного лечения. Несмотря на значительную стоимость ланреотида, практически вдвое превышающую стоимость препаратов октреотида, на основании клинических данных и наблюдательных исследований, можно говорить о более высокой эффективности ланреотида в отношении достижения ремиссии заболевания, что говорит о лучшей клинико-экономической эффективности.

Результаты проведенной нами работы показали, что применение Соматулина® Аутожель® для лечения акромегалии у пациентов от 18-ти лет является клинически эффективным и экономически оправданным в рамках системы государственного льготного лекарственного обеспечения РФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературных источников позволил сделать вывод о большей клинической эффективности и удобстве применения Соматулина® Аутожель® над препаратами октреотида пролонгированного действия.

По данным российского Регистра достижение ремиссии при использовании ланреотида, гель д/п/к введения пролонгированного действия, в сравнении с октреотидом пролонгированного действия, составляет 51% против 24% при сопоставимом профиле безопасности.

Общие затраты на фармакотерапию пациентов с акромегалией в течение первого года при использовании октреотида пролонгированного действия были ниже, чем при использовании ланреотида: 225496,07 руб. против 575451,84 руб. (3110,29$ против 7937,26$).

По результатам анализа «затраты-эффективность» на один достигнутый случай ремиссии было выявлено преимущество применения ланреотида перед октреотидом пролонгированного действия: 1251870,56 руб. против 1431005,31 руб. (17267,18$ против 19738,0$). Таким образом, общие затраты в течение года на 1-го пациента с достигнутой ремиссией снижаются на 179134,74 (2470,82$).

Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость модели терапии пациентов с акромегалией к увеличению цены на ланреотид до +18%, уменьшению цены на октреотид до –22%, увеличению цены на транссфеноидальную аденомэктомию до +59% и снижению частоты ремиссий на ланреотиде до –12%.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование выполнено при поддержке ООО «Ипсен». Спонсор не оказывал влияния на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ВКЛАД АВТОРОВ

И.С. Крысанов – разработка концепции и дизайна исследования, проведение расчётов; Е.В. Макарова – проведение расчетов, написание текста статьи; В.Ю. Ермакова – поиск литературы, анализ данных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дедов И.И., Молитвословова Н.Н., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения акромегалии // Проблемы Эндокринологии. – 2013. – Т. 59, №6. – С. 4–18. DOI: 10.14341/probl20135964-18
2. Katznelson L., Laws E.R. Jr., Melmed S., Molitch M.E., Murad M.H., Utz A., Wass J.A.; Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 99, Issue 11. – P. 3933–3951. DOI: 10.1210/jc.2014-2700.
3. Белая Ж.Е., Голоунина О.О., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А., Исаков М.А., Луценко А.С., Алексеева Т.М., Зенкова Т.С., Пржиялковская Е.Г., Панюшкина Г.М., Илюхина О.Б., Иванова Е.И., Кришталь Е.А., Вачугова А.А., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Арапова С.Д., Мамедова Е.О., Гребенникова Т.А., Анциферов М.Б., Древаль А.В., Дедов И.И. Эпидемиология, клинические проявления и эффективность различных методов лечения акромегалии по данным единого российского регистра опухолей гипоталамо-гипофизарной системы // Проблемы Эндокринологии. – 2020. – Т. 66, №1. – С. 93–103. DOI: 10.14341/probl10333.
4. Голоунина О.О., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., Белая Ж.Е. Резистентность к медикаментозному лечению акромегалии и пути ее преодоления // Ожирение и метаболизм. – 2021. – Т. 18, №2. – С. 150–162. DOI: 10.14341/omet12710
5. Древаль А.В., Покрамович Ю.Г., Тишенина Р.С. Эффективность аналога соматостатина длительного действия Октреотида-депо в лечении больных с активной фазой акромегалии // Проблемы Эндокринологии. – 2014. – Т. 60, №3. – С. 10–14. DOI: 10.14341/probl201460310-14.
6. Giustina A., Chanson P., Bronstein M.D., Klibanski A., Lamberts S., Casanueva F.F., Trainer P., Ghigo E., Ho K., Melmed S.; Acromegaly Consensus Group. A consensus on criteria for cure of acromegaly // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95, No.7. – P. 3141–3148. DOI: 10.1210/jc.2009-2670.
7. Product monograph including patient medication information. Somatuline® Autogel® lanreotide injection 60 mg, 90 mg, 120 mg lanreotide (as acetate)/unit (syringe) Antigrowth hormone, ATC Code: H01C B03. Ipsen Biopharmaceuticals Canada Inc. Last Revised March 25, 2021.
8. Lesén E., Granfeldt D., Houchard A., Dinet J., Berthon A., Olsson D.S., Björholt I., Johannsson G. Comorbidities, treatment patterns and cost-of-illness of acromegaly in Sweden: a register-linkage population-based study // Eur. J. Endocrinol. – 2017. – Vol. 176, No.2. – P. 203–212. DOI: 10.1530/EJE-16-0623.
9. Orlewska E., Kos-Kudla B., Sowinski J., Sworczak K., Zgliczynski W.; Lanro-Study Group. Dosage and costs of lanreotide Autogel 120 mg administered as part of routine acromegaly care in Poland – two years of data from Lanro-Study // Endokrynol. Pol. – 2015. – Vol. 66, No.2. – P. 142–148. DOI: 10.5603/EP.2015.0022.
10. Biermasz N.R., Roelfsema F., Pereira A.M., Romijn J.A. Cost-effectiveness of lanreotide Autogel in treatment algorithms of acromegaly // Expert. Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res. – 2009. – Vol. 9, No.3. – P. 223–234. DOI: 10.1586/erp.09.17.
11. Qiao N., He M., Shen M., Zhang Q., Zhang Z., Shou X., Wang Y., Zhao Y., Tritos N.A. Comparative efficacy of medical treatment for acromegaly: a systematic review and network meta-analysis of integrated randomized trials and observational studies // Endocr. Pract. – 2020. – Vol. 26, No.4. – P. 454–462. DOI: 10.4158/EP-2019-0528.
12. Leonart L.P., Ferreira V.L., Tonin F.S., Fernandez-Llimos F., Pontarolo R. Medical Treatments for Acromegaly: A Systematic Review and Network Meta-Analysis // Value Health. – 2018. – Vol. 21, No.7. – P. 874–880. DOI: 10.1016/j.jval.2017.12.014.
13. Abu Dabrh A.M., Mohammed K., Asi N., Farah W.H., Wang Z., Farah M.H., Prokop L.J., Katznelson L., Murad M.H. Surgical interventions and medical treatments in treatment-naïve patients with acromegaly: systematic review and meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 99, No.11. – P. 4003–4014. DOI: 10.1210/jc.2014-2900.
14. Marko NF, LaSota E, Hamrahian AH, Weil RJ. Comparative effectiveness review of treatment options for pituitary microadenomas in acromegaly. J Neurosurg. 2012 Sep;117(3):522–38. DOI: 10.3171/2012.4.JNS11739.
15. Bernabéu I, Fajardo C, Marazuela M, Cordido F, Venegas EM, de Pablos-Velasco P, Maroto GP, Olvera MP, de Paz IP, Carvalho D, Romero C, De la Cruz G, Escolá CÁ. Effectiveness of lanreotide autogel 120 mg at extended dosing intervals for acromegaly. Endocrine. 2020 Dec;70(3):575–583. DOI: 10.1007/s12020-020-02424-z.
16. Annamalai A.K., Webb A., Kandasamy N., Elkhawad M., Moir S., Khan F., Maki-Petaja K., Gayton E.L., Strey C.H., O'Toole S., Ariyaratnam S., Halsall D.J., Chaudhry A.N., Berman L., Scoffings D.J., Antoun N.M., Dutka D.P., Wilkinson I.B., Shneerson J.M., Pickard J.D., Simpson H.L., Gurnell M. A comprehensive study of clinical, biochemical, radiological, vascular, cardiac, and sleep parameters in an unselected cohort of patients with acromegaly undergoing presurgical somatostatin receptor ligand therapy // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013. – Vol. 98, No.3. – P. 1040–1050. DOI: 10.1210/jc.2012-3072.

RESEARCH ARTICLE
DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-2-164-173

17. Gariani K., Meyer P., Philippe J. Implications of Somatostatin Analogues in the Treatment of Acromegaly // Eur. Endocrinol. – 2013. – Vol. 9, No.2. – P. 132–135. DOI: 10.17925/EE.2013.09.02.132.
18. Li Z.Q., Quan Z., Tian H.L., Cheng M. Preoperative lanreotide treatment improves outcome in patients with acromegaly resulting from invasive pituitary macroadenoma // J. Int. Med. Res. – 2012. – Vol. 40, No.2. – P. 517–524. DOI: 10.1177/147323001204000213.
19. Carmichael J.D. Lanreotide depot deep subcutaneous injection: a new method of delivery and its associated benefits // Patient. Prefer. Adherence. – 2012. – No.6. – P. 73–82. DOI: 10.2147/PPA.S20783.
20. Tutuncu Y., Berker D., Isik S., Ozuguz U., Akbaba G., Kucukler F.K., Aydin Y., Guler S. Comparison of octreotide LAR and lanreotide autogel as post-operative medical treatment in acromegaly // Pituitary. – 2012. – Vol. 15, No.3. – P. 398–404. DOI: 10.1007/s11102-011-0335-y.
21. Salvatori R., Gordon M.B., Woodmansee W.W., Ioachimescu A.G., Carver D.W., Mirakhur B., Cox D., Molitch M.E. A multicenter, observational study of lanreotide depot/autogel (LAN) in patients with acromegaly in the United States: 2-year experience from the SODA registry // Pituitary. – 2017. – Vol. 20, No.6. – P. 605–618. DOI: 10.1007/s11102-017-0821-y.
22. An Z., Lei T., Duan L., Hu P., Gou Z., Zhang L., Durand-Gasselin L., Wang N., Wang Y., Gu F.; LANTERN study investigators. Efficacy and safety of lanreotide autogel compared with lanreotide 40 mg prolonged release in Chinese patients with active acromegaly: results from a phase 3, prospective, randomized, and open-label study (LANTERN) // BMC Endocr. Disord. – 2020. – Vol. 20, No.1. – Art. No. 57. DOI: 10.1186/s12902-020-0524-7.
23. Caron P.J., Bevan J.S., Petersenn S., Houchard A., Sert C., Webb S.M.; PRIMARYS Investigators Group. Effects of lanreotide Autogel primary therapy on symptoms and quality-of-life in acromegaly: data from the PRIMARYS study // Pituitary. – 2016. – Vol. 19, No.2. – P. 149–157. DOI: 10.1007/s11102-015-0693-y.
24. Анциферов М.Б., Алексеева Т.М., Пронин Е.В., Пронин В.С. Предикторы клинического течения и эффективности лечения акромегалии (по материалам Московского регистра) // *Эндокринология*: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, №3. – С. 26–38. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-3-26-38.
25. Куликов А. Ю., Нгуен Т. Т., Тихомирова А. В. Методология моделирования в фармакоэкономике // Фармакоэкономика, – 2011. – №4. – С. 8–16.
26. Chanson P., Borson-Chazot F., Kuhn J.M., Blumberg J., Maisonobe P., Delemer B.; Lanreotide Acromegaly Study Group. Control of IGF-I levels with titrated dosing of lanreotide Autogel over 48 weeks in patients with acromegaly // Clin. Endocrinol. (Oxf). – 2008. – Vol. 69, No.2. – P. 299–305. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03208.x.
27. Marty R., Roze S., Kurth H. Decision-tree model for health economic comparison of two long-acting somatostatin receptor ligand devices in France, Germany, and the UK // Med. Devices (Auckl). – 2012. – No.5. – P. 39–44. DOI: 10.2147/MDER.S30913.
28. Neggers S.J., Pronin V., Balcere I., Lee M.K., Rozhinskaya L., Bronstein M.D., Gadelha M.R., Maisonobe P., Sert C., van der Lely A.J.; LEAD Study Group. Lanreotide Autogel 120 mg at extended dosing intervals in patients with acromegaly biochemically controlled with octreotide LAR: the LEAD study // Eur. J. Endocrinol. – 2015. – Vol. 173, No.3. – P. 313–323. DOI: 10.1530/EJE-15-0215.
29. Knutzen R., Ezzat S. The cost of medical care for the acromegalic patient // Neuroendocrinology. – 2006. – Vol. 83, No.3–4. – P. 139–144. DOI: 10.1159/000095521.

АВТОРЫ

Крысанов Иван Сергеевич – кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующий курсом фармации Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «МГУПП»; начальник отдела клинико-экономического анализа ООО «Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики»; заведующий научно-исследовательской лабораторией «Оценки технологий здравоохранения и клинико-экономической экспертизы» ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-3541-1120. E-mail: krysanov-ivan@mail.ru

Макарова Екатерина Владимировна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Оценки технологий здравоохранения и клинико-экономической экспертизы» ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; старший научный сотрудник ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко». ORCID ID: 0000-0003-3767-8475. E-mail: rue-royal@inbox.ru

Ермакова Виктория Юрьевна – кандидат фармацевтических наук, генеральный директор ООО «Институт клинико-экономической экспертизы и фармакоэкономики»; доцент кафедры химии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-4822-7226. E-mail: ermakova.viktoriya.yurievna@mail.ru