



Самсон А.А.¹, Григоренко Е.А.^{1,2} ✉, Митьковская Н.П.^{1,2}

¹ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Гиполипидемическая терапия: влияние на кардиоваскулярный риск, экономическая эффективность использования инновационных лекарственных средств

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Самсон А.А. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста; Григоренко Е.А. – обзор литературы; Митьковская Н.П. – редактирование.

Подана: 20.06.2022

Принята: 29.08.2022

Контакты: alegri@tut.by

Резюме

Введение. Сравнение применения комбинации инклизирана и статина с лечением одним статином в клиническом исследовании ORION-10 продемонстрировало значительное снижение холестерина липопротеинов низкой плотности.

Цель. Изучение экономической эффективности использования инклизирана для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), у которых имеются непереносимость и/или противопоказания к применению статинов, исходя из перспективы системы здравоохранения Республики Беларусь.

Материалы и методы. На основе данных исследования ORION-10, результатов метаанализов влияния гиполипидемической терапии статинами на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, локальных эпидемиологических и экономических данных, а также экспертных оценок была разработана фармакоэкономическая модель Маркова, которая была использована для оценки клинических результатов и прямых медицинских затрат при применении инклизирана у пациентов старше 40 лет на протяжении всей жизни.

Результаты. Затраты на оказание медицинской помощи были оценены на основе официальных данных медицинской статистики. В качестве основного результата фармакоэкономической оценки использован коэффициент эффективности дополнительных затрат (ICER) с точки зрения затрат на прибавленный год жизни с поправкой на качество (QALY). Проведен анализ чувствительности результатов моделирования с использованием одномерного детерминированного анализа и вероятностного анализа. Оценено влияние на бюджет лекарственного обеспечения системы здравоохранения Республики Беларусь внедрения оплаты расходов на приобретение инклизирана у данной когорты пациентов с учетом кластерной оценки ее размеров и последовательности имплементации данной инновационной технологии фармакотерапии.

Заключение. Инклизиран может являться клинико-экономически приемлемой лекарственной технологией, исходя из перспективы системы здравоохранения Республики Беларусь, при долгосрочном применении у пациентов с ИБС, у которых имеются непереносимость и/или противопоказания к применению статинов.

Ключевые слова: гиполипидемическая терапия, сердечно-сосудистые заболевания, фармакоэкономический анализ, инклизиран

Samson A.¹, Grigorenko E.^{1,2} ✉, Mitkovskaya N.^{1,2}

¹ Republican Scientific and Practical Centre "Cardiology", Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Lipid-Lowering Therapy: Impact on Cardiovascular Risk, Economic Efficiency of Innovative Medicines

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Samson A. – research concept and design, collection of materials, processing, composition; Grigorenko E. – literature review; Mitkovskaya N. – editing.

Submitted: 20.06.2022

Accepted: 29.08.2022

Contacts: alegri@tut.by

Abstract

Introduction. Comparison of the use of a combination of inclisiran and statin with statin-only therapy in the ORION-10 clinical trial showed a significant reduction in low-density lipoprotein cholesterol.

Purpose. To study the economic efficiency of inclisiran for the secondary prevention of cardiovascular events in patients with coronary heart disease (CHD) who have intolerance and/or contraindications to the use of statins, based on the perspective of the healthcare system of the Republic of Belarus.

Materials and methods. Based on data from the ORION-10 study, the results of meta-analyses of the impact of lipid-lowering statin therapy on cardiovascular morbidity and mortality, local epidemiological and economic data, and expert assessments, a pharmacoeconomic Markov model was developed, which was used to evaluate clinical outcomes and direct medical costs associated with the use of inclisiran in patients over 40 years of age throughout their lives.

Results. The costs of providing medical care were estimated on the basis of official medical statistics. The primary outcome of the pharmacoeconomic evaluation was the additional cost-effectiveness ratio (ICER) in terms of cost per quality-adjusted life year gained (QALY). The sensitivity analysis of the simulation results was carried out using one-dimensional deterministic analysis and probabilistic analysis. The impact of the introduction of payment for the purchase of inclisiran in this cohort of patients on the medicine provision budget of the healthcare system of the Republic of Belarus was assessed, taking into account the cluster assessment of its size and the sequence of implementation of this innovative pharmacotherapy technology.

Conclusion. Inclisiran shall be considered as a clinically and economically acceptable drug technology, based on the perspective of the healthcare system of the Republic of Belarus, for long-term use in patients with coronary artery disease who have intolerance and/or contraindications to the use of statins.

Keywords: lipid-lowering therapy, cardiovascular diseases, pharmacoeconomic analysis, inclisiran

■ ВВЕДЕНИЕ

Высокая заболеваемость и смертность от болезней системы кровообращения в Республике Беларусь влекут за собой увеличение расходов на здравоохранение и затрат на социальную поддержку данной категории населения. Демографическая ситуация в стране остается напряженной: несмотря на комплекс мер по профилактике, диагностике и лечению пациентов кардиологического профиля, за период с 1980 по 2019 г. заболеваемость болезнями системы кровообращения возросла более чем в 11 раз – с 327,9 до 36463,9 на 100 тысяч населения соответственно. В структуре причин общей смертности на их долю в различных регионах Республики Беларусь приходится от 53,3% до 64,7%, что наряду со снижением показателей рождаемости является одним из важнейших факторов формирования сложной демографической ситуации в стране [1].

Установлено, что холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) является основным причинным фактором развития атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Результаты метаанализов клинических исследований показали, что статины снижают уровни ХС ЛПНП и вследствие этого гиполипидемического эффекта уменьшают частоту клинически значимых сердечно-сосудистых событий [2, 3]. Однако прекращение приема статинов в рутинной клинической практике является распространенным явлением из-за побочных эффектов и различного ответа на лечение [4]. Кроме того, многие пациенты, принимающие максимальные дозы статинов, по-прежнему имеют субоптимальные уровни ХС ЛПНП и, следовательно, остаются в группе высокого риска сердечно-сосудистых событий [5].

Лекарственные препараты моноклональных антител, которые связываются с протеин конвертазой субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) в кровотоке, продемонстрировали способность эффективно снижать уровень ХС ЛПНП и частоту сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Инклизиран является инновационным лекарственным средством с иным механизмом воздействия на активность PCSK9. Препарат представляет собой химически синтезированную малую интерферирующую РНК (миРНК), которая запускает процесс РНК-интерференции в организме для специфического ингибирования образования PCSK9 в печени, повышая тем самым способность печени удалять ХС ЛПНП из крови [7]. Инклизиран обеспечивает эффекты снижения ХС ЛПНП, эквивалентные другим препаратам класса PCSK9, при менее частом дозировании, что может улучшить приверженность пациентов к долгосрочной терапии [6, 7]. В настоящее время препарат зарегистрирован в США, Великобритании и Европейском союзе. Регистрация в Республике Беларусь осуществлена 10.08.2021 [8].

Клиническая эффективность инклизирана изучена в регистрационном исследовании ORION-10, которое являлось рандомизированным многоцентровым двойным

слепым исследованием фазы III. В нем участвовал 1561 пациент, принимавший статины, у данных пациентов были диагностированы ССЗ. В дополнение к базовой терапии статинами участники исследования получали подкожно 300 мг инклизирана натрия или плацебо в дни 1-й, 90-й, 270-й и 450-й. На 510-й день лечения инклизиран снизил уровни ХС ЛПНП на 1,413 ммоль/л, или на 52,3% (95% ДИ 48,8–55,7%, $p < 0,001$), по сравнению с исходным уровнем ХС ЛПНП при рандомизации, тогда как в группе плацебо (с базовой терапией статинами) было отмечено повышение уровней ХС ЛПНП на 1,0% [9].

Результаты клинического исследования ORION-10 обусловили интерес к использованию инклизирана в качестве средства коррекции дислипотеинемии для вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий у пациентов с наличием ССЗ [10]. Однако экономическая эффективность этого инновационного лечебного подхода не установлена и может отличаться в различных странах и у разных категорий пациентов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

С использованием фармакоэкономического моделирования провести оценку эффективности затрат на инклизиран у пациентов с наличием ишемической болезни сердца (ИБС) при его использовании в клинических ситуациях, когда применение статинов невозможно по причине их непереносимости и/или противопоказаний для их применения. Исследование проведено с использованием перспективы системы здравоохранения Республики Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведен поиск литературных источников для выявления наилучших данных и доказательств для ключевых входных параметров модели, включая вероятности перехода, затраты и оценки уровня здоровья (utility) при различных его состояниях, связанных с сердечно-сосудистой патологией.

Фармакоэкономическая модель Маркова – перехода между состояниями когорты пациентов [10] – была разработана в Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Редмонд, Вашингтон, США) для моделирования течения и исходов ИБС у целевой популяции с применением инклизирана по сравнению с популяцией с вынужденным отсутствием применения статинов. Использована классическая модель Маркова на базе трех основных состояний здоровья (рис. 1). Применительно к данному исследованию под ними понимались состояния здоровья «жив с ИБС» и «жив с ИБС после перенесенного острого инфаркта миокарда (ИМ)», а также финальное абсорбирующее состояние «мертв» и переходное состояние «госпитализация» в связи с обострением ИБС – возникновением острого коронарного синдрома с развитием ИМ.

Пациент включался в модель в состоянии здоровья «жив с ИБС» и с каждым годовым циклом подвергался риску перехода в состояния «жив с ИБС после ИМ» и «мертв». Развитие нефатального обострения ИБС в течение года у субъектов, изначально находившихся в состоянии здоровья «жив с ИБС», направляло их в состояние здоровья «жив с ИБС после ИМ» в последующих циклах, в то время как состояние «мертв» служило финальным (абсорбирующим) состоянием для обоих предшествующих состояний здоровья.

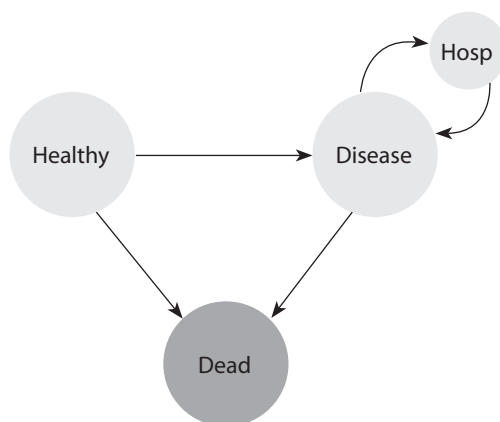


Рис. 1. Графическое изображение базовой модели Маркова, использованной в исследовании

Примечания: «Healthy» – пациент с ишемической болезнью сердца (ИБС); «Disease» – пациент с ИБС, перенесший острый коронарный синдром с развитием инфаркта миокарда (ИМ); «Dead» – финальное абсорбирующее состояние (смерть пациента); «Hosp» – госпитализация в связи с развитием ИМ (переходное состояние).

Fig. 1. Graphic representation of the basic Markov model used in the study

Notes: "Healthy" – a patient with coronary heart disease (CHD); "Disease" – a patient with CHD who had an acute coronary syndrome with the development of myocardial infarction; "Dead" – the final absorbing state (patient's death); "Hosp" – hospitalization due to the development of myocardial infarction (transitional state).

Общий временной горизонт моделирования составлял всю ожидаемую жизнь, продолжительность одного цикла составляла один год. Предполагалось, что все события происходили в середине цикла [12]. Величины затрат и эффектов были дисконтированы с применением базового коэффициента 3% в год [20]. Основным результатом моделирования служил коэффициент эффективности дополнительных затрат (ICER) с точки зрения затрат на прибавленный год жизни с поправкой на качество (QALY). В качестве одного из формальных критериев эффективности затрат (рентабельности) использован порог готовности общества платить (WTP) за дополнительный QALY, выраженный как трехкратная величина валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения страны [13].

Популяция базового сценария модели Маркова включала гипотетических пациентов старше 40 лет с верифицированным диагнозом ИБС, которые имели показания для терапии статинами, однако не могли их получать в силу непереносимости и/или противопоказаний к их применению.

Ключевые параметры модели включали данные, полученные в результате клинического изучения гиполипидемической эффективности инклизира в исследовании ORION-10. Следует отметить, что в исследование ORION-10 включались пациенты с атеросклеротическими ССЗ в анамнезе и с повышенным уровнем ХС ЛПНП 70 мг/дл (1,81 ммоль/л) на момент скрининга, несмотря на то что они получали максимально переносимую терапию статинами. Средний исходный уровень ХС ЛПНП в исследуемой популяции составлял 104,5 мг/дл (2,7 ммоль/л) [9]. Хотя в ходе исследования ORION-10 проводилась оценка частоты сердечно-сосудистых событий в обеих

группах пациентов, общее количество наблюдаемых сердечно-сосудистых событий было слишком мало и явилось недостаточным для того, чтобы сделать значимые выводы о влиянии инклизирана на сердечно-сосудистые клинические точки. Соответственно, показатели отношения рисков (ОР) возникновения таких событий при применении инклизирана в исследовании ORION-10 не рассчитывались.

Поэтому для определения вероятностей марковского перехода для субъектов в состояниях здоровья «жив с ИБС» и «жив с ИБС после ИМ» были использованы выводы метаанализа Сотрудничества исследователей лечения холестерина (СТТС) [2, 14]. Известно, что данные метаанализы являются единственным источником информации по оценке влияния снижения уровня ХС ЛПНП на конечные клинические точки. В настоящем модельном исследовании были использованы следующие результаты работ СТТС:

- показано, что дополнительное снижение холестерина при более интенсивной терапии статинами по сравнению с менее интенсивной терапией еще больше снижает частоту серьезных сердечно-сосудистых событий [2]. Это согласуется с результатами клинических испытаний, в которых стандартные схемы приема статинов сравнивались с контролем (плацебо) [14]. Иными словами, абсолютное снижение ХС ЛПНП пропорционально снижению клинического риска, а исходный уровень ХС ЛПНП не влияет на степень снижения риска [2, 14];
- установлено, что снижение риска смерти от всех причин при снижении уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л согласуется во всех диапазонах величин ХС ЛПНП и составляет 12% (относительный риск (ОР) 0,88; 95% ДИ 0,84–0,91; $p < 0,0001$), что связано прежде всего со снижением смертности от ИБС на 19%, без отрицательного влияния на смертность от иных причин [14];
- установлено, что при снижении уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л риск возникновения инфаркта миокарда (ИМ) снижается на 23% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,74–0,88; $p < 0,0001$), любого большого сердечно-сосудистого события – на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,77–0,81; $p < 0,0001$) [14].

С учетом данных соображений, для расчета вероятностей перехода у пациентов без назначения инклизирана были использованы результаты для группы плацебо в исследованиях статинов по данным СТТС. Для определения вероятностей перехода при назначении инклизирана использованы данные указанных метаанализов о связи снижения уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л и уменьшения частоты клинических исходов. При этом в качестве возможной степени снижения ХС ЛПНП под влиянием инклизирана были использованы результаты клинического исследования ORION-10 [9].

По данным СТТС, в группе пациентов, получающих статины, годовые показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний составили 1,2%, смерти не от сердечно-сосудистых заболеваний – 0,8%, нефатального ИМ – 1,0%; в группе плацебо – 1,3%, 0,8% и 1,3% соответственно [2]. Вышеупомянутые показатели приведены в годовом исчислении (аннуализированы) и не зависят от возраста [2], поэтому применялись в качестве вероятностей в базовом сценарии модели ко всем пациентам при отсутствии терапии инклизираном (показатели группы плацебо СТТС), а также использованы при проведении анализа чувствительности (показатели группы статинов СТТС).

ОР смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, смерти от других причин, возникновения нефатального ИМ при снижении уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л, по

данным СТТС, составил 0,86, 0,97 и 0,73 соответственно. Таким образом, для каждого снижения уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л, связанного с терапией инклизираном, применяли ОР к показателям, описанным выше, чтобы определить риск событий у пациентов, получавших инклизиран.

На первом этапе, с учетом того, что результаты гиполипидемической эффективности инклизирана в исследовании ORION-10 были получены по истечении 510-дневного периода лечения, указанные выше аннуализированные показатели СТТС были также конвертированы для 510 дней по формуле Briggs и соавт. [19].

Затем, с использованием величины абсолютного снижения ХС ЛПНП под влиянием инклизирана в исследовании ORION-10, были рассчитаны вероятности перехода между состояниями модели при лечении тестируемым препаратом по формуле: $Pr_{incl} = r_0 - (r_0 \times (1 - RR) \times AR\ LDL\ reduction_{incl})$, где Pr_{incl} – вероятность наступления события через 510 дней при условии применения инклизирана; r_0 – риск наступления соответствующего события при отсутствии применения инклизирана (и статинов) – результат группы плацебо в метаанализе СТТС, конвертированный для 510 дней; RR – отношение рисков события при снижении уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л, по данным СТТС; AR LDL – абсолютное снижение ХС ЛПНП по результатам исследования ORION-10 к 510-му дню лечения инклизираном.

На завершающем этапе расчетов полученные вероятности для 510 дней были конвертированы в аннуализированные показатели с использованием формулы Briggs и соавт. [19].

Для состояния здоровья «жив с ИБС после ИМ» риск смерти был скорректирован вдвое по сравнению с исходным риском смерти (т. е. в группе «жив с ИБС»), чтобы учесть больший риск рецидива обострения ИБС. В работе «Валсартан в исследовании острого ИМ» (VALIANT) Thune и соавт. продемонстрировали, что риск смерти оставался повышенным более чем в два раза после повторного ИМ (скорректированный ОР 2,4; 95% ДИ 1,7–3,2) [15]. Аналогичные результаты были получены в исследовании Wilson и соавт. [16], которые провели оценку прогнозируемого соотношения рисков повторных ИМ, цереброваскулярных заболеваний и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 1,46; 95% ДИ 1,35–1,59) среди пациентов с ранее существовавшим атеросклеротическим ССЗ. Поскольку эти два исследования различались, мы предположили, что риск смерти после перенесенного ИМ примерно в два раза выше исходного риска при ИБС, и исследовали вариации этого показателя в анализе чувствительности.

Результаты расчета вероятностей перехода между состояниями на основе данных исследования ORION-10 (инклизиран + статины vs статины) и с учетом выводов СТТС приведены в табл. 1. На основании соотношения полученных величин было рассчитано аннуализированное отношение рисков (Hazard Ratio, HR) при монотерапии инклизираном и без такового, которое было включено в формулы расчетов вероятностей в Excel для построения модели «инклизиран vs отсутствие гиполипидемической терапии». Для состояния здоровья «жив с ИБС» показатель HR перехода в состояние «мертв» составил 0,864; в состояние «жив с ИБС после ИМ» – 0,618. Для состояния здоровья «жив с ИБС после ИМ» HR перехода в состояние здоровья «мертв» составил 0,864. Коэффициент HR применялся в базовом сценарии модели для коррекции величин вероятностей перехода, соответствующих вероятностям для группы плацебо СТТС, чтобы учесть позитивное влияние монотерапии инклизираном по сравнению

с отсутствием таковой в условиях невозможности назначения статинов по медицинским основаниям.

Вероятности перехода, описанные выше, применялись к первому циклу модели. Во всех последующих годовых циклах вероятности перехода в абсорбирующее состояние «мертв» увеличивались в соответствии с возрастным увеличением риска согласно доступным статистическим данным о смертности в Республике Беларусь [25]. Коррекция вероятностей перехода в состояние «жив с ИБС после ИМ» от цикла к циклу не проводилась ввиду отсутствия данных об их возрастных тенденциях.

Поскольку моделирование проводилось с позиции системы здравоохранения, учитывались только прямые медицинские затраты. В модель включены затраты на приобретение гипополипидемической терапии в группе инклизирана на основе гипотетической цены упаковки лекарственного препарата сибрава (инклизирин) (предварительно заполненный шприц, содержащий 1 разовую дозу лекарственного препарата) на фармацевтическом рынке Республики Беларусь 1000 USD, с проведением анализа чувствительности модели к данному параметру. Были также рассчитаны и включены в модель затраты на лечение случая ИМ пациента с ИБС на основе данных структурных подразделений и экспертных оценок ГУ «Республиканский научно-практический центр «Кардиология» с проведением анализа чувствительности к изменению данного показателя в диапазоне $\pm 30\%$. Остальные виды прямых медицинских затрат (в частности, затраты на амбулаторное наблюдение и лечение пациентов с ИБС) не учитывались, поскольку принимались равными для пациентов с применением инклизирана и без такового. Все данные для расчета затрат (стоимость услуг, цены, среднегодовой курс валют, WTP страны) были взяты из источников, датированных 2019 г. Результаты расчета показателей затрат, использованных при проведении моделирования, приведены в табл. 1.

При выборе величины оценок уровней здоровья (в диапазоне от 0 до 1) для целей фармакоэкономического моделирования были использованы результаты исследования VALIANT, в котором участвовали 14 703 пациента после перенесенного ИМ из 10 стран Европы и США, с оценкой их качества жизни с помощью шкалы EQ-5D [18]. Пациент включался в модель со значением уровня здоровья 0,80 (стандартное отклонение (SD) 0,23) [18], чтобы отразить, что оцениваемая популяция имела в анамнезе заболевание (ИБС), влияющее на качество жизни. Предполагалось, что уровень здоровья у лиц после перенесенного ИМ снижался до 0,70 (SD 0,29) [18]. Учитывалось также снижение уровня здоровья при возникновении ИМ с госпитализацией через введение в модель декремента $-0,06$ (ДИ $-0,10$; $-0,02$), полученного с помощью EQ-5D в исследовании VALIANT [17]. Эта величина была аналогична значению в работе Lindgren et al., выполненной на примере скандинавской популяции в клиническом исследовании ASCOT [24]. Поскольку случай ИМ и связанная с ним госпитализация считались острыми событиями, данный декремент применялся только в том цикле, в котором они произошли. Вероятность госпитализации при диагностике острого нефатального ИМ расценивалась как 100%, вне зависимости от применения инклизирана.

Был заранее спланирован и проведен сценарный анализ модели путем изменения временного горизонта (срок лечения инклизираном 5 лет, 10 лет, в течение всей жизни) и возраста пациентов при включении в модель – начала лечения инклизираном (старше 40 лет, старше 60 лет). Для проверки значимости влияния неопределенности

Таблица 1
Основные входные параметры для базового сценария моделирования
Table 1
Main input parameters for the basic simulation scenario

Параметр	Оценка по данным исследования ORION-10 и метаанализа CTTC				Ссылки
	Инклизиран ¹	Без инклизирана, статин(+) ²	HR	Без инклизирана, статин(-) ²	
Возраст пациента	старше 40 лет				
Временной горизонт	в течение всей жизни				
Вероятности перехода – «жив с ИБС»					
Мертв	1,728%	2,000%	0,864	2,100% ³	[2, 8, 13]
Жив с ИБС после ИМ	0,618%	1,000%	0,618	1,300%	[2, 8, 13]
Вероятности перехода – «жив с ИБС после ИМ»					
Мертв	3,456%	4,000%	0,864	4,200% ³	[14, 15]
Затраты (USD)					
Затраты на инклизиран на 1 пациента в год, USD	2000 ⁴				[7]
Затраты на госпитализацию по поводу ИМ, USD	6852				РНПЦ «Кардиология»
Уровни здоровья					
Жив с ИБС	0,8				[17]
Жив с ИБС после ИМ	0,7				[17]
Госпитализация по поводу ИМ (декремент)	0,06				[17, 23]
Степень дисконтирования (%)					
Затраты и эффекты	3				[19]

Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; CTTC – Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Сотрудничество исследователей лечения холестерина; HR – hazard ratio, отношение рисков; USD – доллары США. Затраты рассчитаны с учетом цен и среднегодового официального курса белорусского рубля по отношению к доллару США 2,0914 в 2019 г.; ¹ вероятности перехода в группе инклизирана рассчитаны на основе частоты событий и относительного риска при снижении на 1 ммоль/л ХС ЛПНП [2, 13], с учетом результатов исследования инклизирана ORION-10 по степени снижения ХС ЛПНП; ² по данным метаанализа CTTC [2, 13]; ³ приведены вероятности смерти от всех причин для первого цикла модели, в последующих циклах были увеличены в соответствии с возрастными трендами; ⁴ затраты на приобретение препарата в первый год терапии составляют 3000 USD согласно рекомендуемой схеме дозирования.

ключевых входных параметров модели были выполнены одномерный детерминированный анализ чувствительности и вероятностный анализ чувствительности (PSA). Ключевые параметры в одномерном анализе варьировались, как указано в табл. 2. Для параметров затрат без значений доверительного интервала 95% пределы вариации были определены как +30% от средней оценки.

Как видно из табл. 2, в одномерном детерминированном анализе чувствительности были проверены ключевые параметры и допущения модели посредством снижения коэффициента дисконтирования до 0% и повышения его до 5% для затрат и эффектов, с учетом рекомендаций Национального института качества здравоохранения (NICE) [23] и ВОЗ [26]; путем варьирования затрат на инклизиран и на госпитализацию в связи с обострением ИБС (ИМ); с использованием вариаций оценок

уровня здоровья при состояниях, использованных в модели, согласно данным литературы. Для установления пределов вариаций последних использованы результаты работы Stevanovic и соавт. [37], которые показали, что значения уровня здоровья после перенесенного острого коронарного синдрома колеблются от 0,64 до 0,92, а значения для стабильной стенокардии – от 0,64 до 0,89.

Применительно к вероятностям перехода, допуская, что в случае непереносимости / противопоказаний к назначению статинов пациентам с целью снижения ХС ЛПНП могут быть назначены иные гиполипидемические средства (фибраты или/и эзетимиб (Липобон, Эгис – представлен на белорусском рынке)), мы использовали в качестве варианта моделирования сценарий с вероятностями перехода при отсутствии применения инклизирана, соответствующими группе лечения статинами по данным СТТС (см. выше). Кроме того, оценено влияние изменения множителя перехода между состояниями «жив с ИБС после ИМ» и «мертв» на основе данных литературы, а также исключение влияния возрастного тренда на вероятности перехода в состояние «мертв».

Вероятностный анализ чувствительности (PSA) представлял собой проведение симуляции методом Монте-Карло с использованием 1000 итераций (повторов), при которой всем параметрам было задано их распределение (табл. 2) и они варьировались совместно. Гамма-распределение было присвоено всем затратам, а бета-распределение – оценкам уровня здоровья, что соответствует рекомендуемым подходам [19]. Результаты PSA отображены в виде плоскости экономической эффективности (CEP) и кривой приемлемости экономической эффективности (CEAC) [18].

Таблица 2

Ключевые показатели для одномерного анализа чувствительности и их распределение для вероятностного анализа чувствительности

Table 2

Key indicators for univariate sensitivity analysis and their distribution for probabilistic sensitivity analysis

Категория	Показатель	Базовый сценарий	Нижний предел	Верхний предел	Распределение в PSA
Затраты (USD)	Стоимость инклизирана на одного пациента в год	2000	1400	2600	Gamma
	Стоимость госпитализации при ИМ	6852	4796	8908	Gamma
Оценка уровня здоровья	Жив с ИБС	0,800	0,64	0,89	Beta
	Жив с ИБС после ИМ	0,700	0,64	0,92	Beta
Вероятности перехода	Выключение влияния возрастного тренда на показатели риска смерти				
	Изменения базового риска по данным СТТС (группа статинов): жив с ИБС: смерть 2,0%; жив с ИБС: жив с ИБС после ИМ 1,0%; жив с ИБС после ИМ: смерть 4,0%				
	Изменение множителя перехода после ИМ	2,00	1,35	3,20	–
Дисконтирование	Изменение степени	3%	0%	5%	

Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; СТТС – Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Сотрудничество исследователей лечения холестерина; PSA – probabilistic sensitivity analysis, вероятностный анализ чувствительности; USD – доллары США. Затраты рассчитаны с учетом цен и среднегодового официального курса белорусского рубля по отношению к доллару США 2,0914 в 2019 г.

После завершения разработки марковской модели экономической эффективности применения инклизирана она была подвергнута проверке с использованием следующих подходов: (1) доверительной валидности – оценки того, что результаты модели соответствуют прогнозам, основанным на простых расчетах; (2) изучения поведения модели – оценки того, оказывают ли изменения различных входных данных модели ожидаемый эффект; и (3) проверки расчетов по ячейкам: просмотр формул вручную и перекрестная проверка входных данных. Мы также заполнили опросник CHEERS на соответствие стандартам репортирования результатов экономической оценки в системе здравоохранения [21].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты моделирования эффективности затрат на включение инклизирана в схему лечения пациентов с ИБС, имеющих непереносимость и/или противопоказания к применению статинов, на основе базового сценария и его вариантов, определенных заранее, представлены в табл. 3. В базовом сценарии модели клиническое применение инклизирана приводило к увеличению продолжительности жизни, скорректированной по качеству, в среднем на 0,81 QALY при увеличении затрат на 28 049 USD (с учетом дисконтирования). Коэффициент эффективности дополнительных затрат (ICER) составил 34 628 USD/QALY.

Наиболее затратно-эффективным сценарием оказался вариант начала терапии инклизираном в возрасте 60 лет с его продолжением в течение всей жизни пациента (27 742 USD/QALY). Уступали такому сценарию варианты начала терапии в возрасте 40 лет, а также варианты ограничения терапии сроками 10 лет и в особенности 5 лет.

ВВП на душу населения Республики Беларусь в 2019 г. составлял 6839,10 USD [22]. Таким образом, порог WTP, рассчитанный согласно подходу экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [13], может составлять $6839,10 \times 3 = 20517,3$ USD. Рассчитанный по результатам моделирования показатель ICER превышает данный показатель WTP при анализе базового сценария на 69% (т. е. находится в пределах четырех ВВП на душу населения); при анализе варианта сценария с наименьшим ICER (лечение пациентов старше 60 лет в течение всей жизни) – на 35%.

Результаты проведения одномерного детерминированного анализа чувствительности моделирования к изменению ключевых входных параметров базового сценария представлены в табл. 4.

Полученные данные свидетельствуют о том, что коэффициент эффективности дополнительных затрат ICER был наиболее чувствителен к изменению годовой стоимости инклизирана, а также к уровню здоровья лиц, начинающих лечение препаратом, исключению из модели влияния возрастного тренда риска смерти и степени дисконтирования. Меньшее влияние на ICER оказывали протестированные изменения вероятностей марковских переходов, связанные с вариацией степени риска смерти после перенесенного ИМ; снижение базовых вероятностей смерти, моделирующее возможность проведения иной гиполипидемической терапии. Несущественное влияние на эффективность затрат оказывали изменения стоимости стационарного лечения в связи с развитием ИМ, вариации уровня здоровья после перенесенного ИМ.

Наиболее важным входным параметром модели, оказывающим влияние на эффективность затрат, является годовая стоимость приобретения инклизирана. На рис. 2 показано влияние на ICER изменения годовых затрат на приобретение

Таблица 3

Результаты анализа эффективности затрат при включении инклизирана в программу лечения пациентов с ИБС согласно базовому сценарию модели и его вариантам
Table 3

Results of cost-effectiveness analysis of inclusion of inclisiran in the treatment regimen for patients with coronary heart disease according to the base model scenario and its variants

Вариант сценария	Затраты, USD		QALY		Инкремент		ICER (USD/QALY)
	И+	И–	И+	И–	затраты	QALY	
Базовый*	35 568**	7519	11,15	10,34	28 049**	0,81	34 628
Старше 40 лет (10 лет лечения)	18 928**	2672	6,42	6,30	16 256**	0,12	135 467
Старше 40 лет (5 лет лечения)	10 585**	756	3,63	3,60	9829**	0,03	327 633
Старше 60 лет (в течение всей жизни)	15 984**	1558	5,37	4,85	14 426**	0,52	27 742
Старше 60 лет (10 лет лечения)	13 900**	1311	4,71	4,41	12 589**	0,3	41 963
Старше 60 лет (5 лет лечения)	9352**	589	3,17	3,08	8763**	0,09	97 367

Примечания: приведены усредненные показатели на одного пациента; ICER – incremental cost-effectiveness ratio, коэффициент эффективности дополнительных затрат; QALY – quality-adjusted life-years, годы жизни с поправкой на качество; USD – доллары США; * старше 40 лет, лечение в течение всей жизни; ** с поправкой на дополнительное введение инклизирана в первый год терапии.

Таблица 4

Результаты одномерного детерминированного анализа чувствительности базового сценария модели
Table 4

Results of the univariate deterministic sensitivity analysis of the baseline model scenario

Анализ сценария	ICER – затраты на 1 QALY, USD
Дисконтирование	
0% для затрат и эффектов	26 417
5% для затрат и эффектов	40 759
Затраты	
Затраты на приобретение инклизирана/год 1400 USD	24 165
Затраты на приобретение инклизирана/год 2600 USD	45 091
Стоимость госпитализации при ИМ 4796 USD	35 073
Стоимость госпитализации при ИМ 8908 USD	34 183
Вероятности перехода	
Вероятности перехода при отсутствии лечения инклизираном, соответствующие статинам, по данным СТТС	37 836
Множитель перехода после ИМ 1,70	35 018
Множитель перехода после ИМ 3,20	32 671
Выключение влияния возрастного тренда риска смерти	27 373
Уровни здоровья	
Жив с ИБС 0,64	44 522
Жив с ИБС 0,89	30 488
Жив с ИБС после ИМ 0,64	33 794
Жив с ИБС после ИМ 0,92	35 960

Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ICER – incremental cost-effectiveness ratio, коэффициент эффективности дополнительных затрат; QALY – quality-adjusted life-years, годы жизни с поправкой на качество; USD – доллары США.

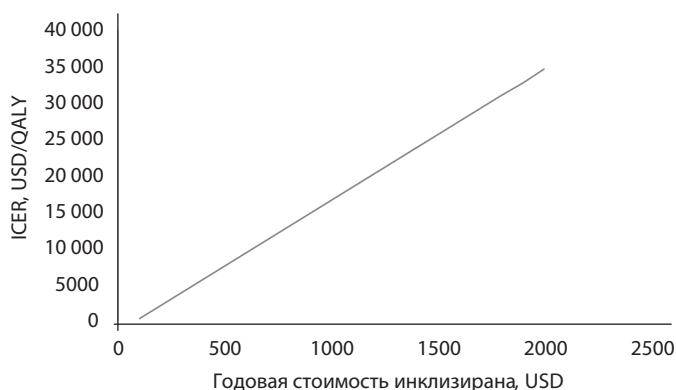


Рис. 2. Результаты одномерного анализа чувствительности показателя ICER к изменениям затрат на приобретение инклизирана на пациента в год. ICER – коэффициент эффективности дополнительных затрат на прибавленный год жизни с поправкой на качество (QALY). Затраты выражены в долларах США (USD)

Fig. 2. Results of a univariate sensitivity analysis of the ICER to changes in the cost per patient per year. ICER is the quality-adjusted life-year incremental cost-effectiveness ratio (QALY). Costs are provided in United States dollars (USD)

инклизирана для лечения одного пациента в диапазоне от 100 до 2000 USD. Так, чтобы соответствовать показателю WTP, равному 20 517 USD, стоимость инклизирана должна составлять 1220 USD на человека в год.

Результаты вероятностного анализа чувствительности (PSA) представлены на рис. 3–5. Рисунок 3 представляет плоскость эффективности затрат (CEP), которая демонстрирует обзор распределения 1000 итераций совместного варьирования затрат и эффектов. Видно, что «облако» распределения располагается в верхнем правом квадранте плоскости эффективности затрат, что соответствует приросту QALY за счет прироста затрат. Зона максимальной плотности результатов анализа лежит в диапазоне прироста затрат от 22 000 до 33 000 USD и прироста QALY от 0,2 до 1,4.

Из анализа кривой приемлемости затрат и эффективности CEAC (рис. 4) следует, что если применить в качестве величины WTP 20517,3 USD / приобретенный QALY, то при проведении симуляции методом Монте-Карло с использованием входных параметров базового сценария модели инклизиран будет иметь примерно 20%-ную вероятность быть экономически эффективным. При использовании в моделировании гипотетической стоимости инклизирана 1220 USD на пациента в год вероятность экономической эффективности инклизирана составит более 60% (рис. 5).

Общее количество пациентов с ИБС, которым в связи с имеющимся клиническим диагнозом показано назначение гиполипидемической терапии с целью снижения риска сердечно-сосудистых осложнений (прежде всего обострения ИБС) посредством снижения ХС ЛПНП, составляло по итогам 2019 г., согласно данным медицинской статистики, 1 124 917 человек. Однако не все из них получали плановую систематическую терапию, включающую гиполипидемические средства.

Частота назначения статинов в данной популяции и степень долгосрочной приверженности их применению неизвестны, поскольку исследования потребления данных лекарственных средств должного методологического качества в Республике

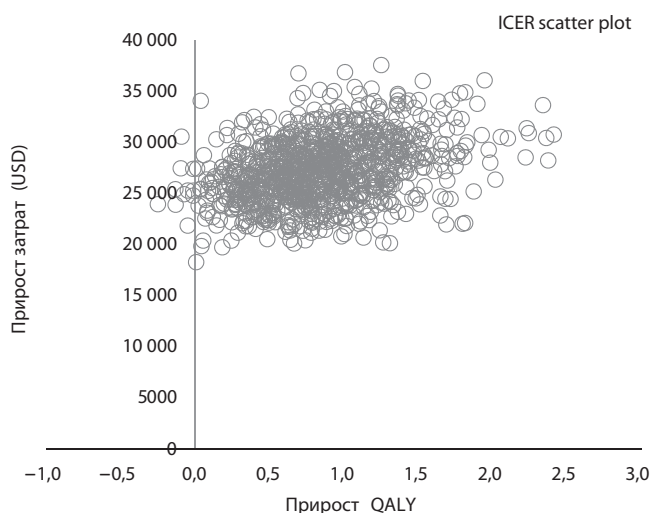


Рис. 3. Плоскость эффективности затрат (CEP) по результатам вероятностного анализа чувствительности. ICER scatter plot – график рассеяния коэффициента эффективности дополнительных затрат (ICER) с использованием 1000 итераций. По оси абсцисс – прирост лет жизни, скорректированный по качеству (QALY), по оси ординат – прирост затрат (в долларах США)
Fig. 3. Cost-effectiveness plane (CEP) from probabilistic sensitivity analysis. ICER scatter plot – scatter plot of the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) with 1000 iterations. The abscissa axis is the quality-adjusted life-year increment (QALY), the ordinate axis is the cost increment (in USD)

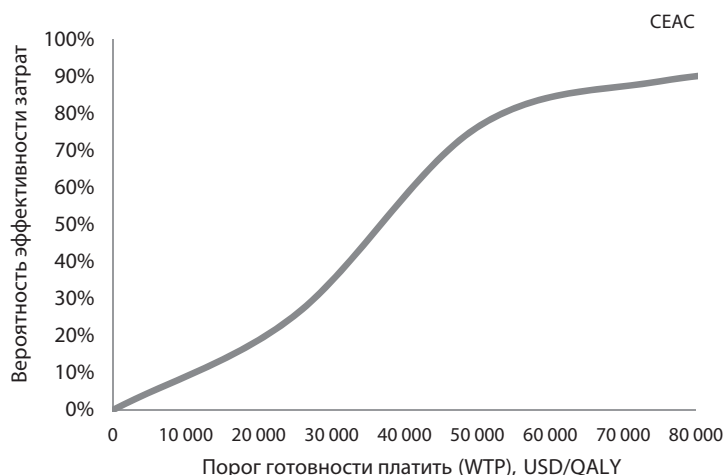


Рис. 4. Кривая приемлемости эффективности затрат (CEAC) при вероятностном анализе чувствительности по результатам 1000 итераций. По оси абсцисс – величина порога готовности платить (в долларах США (USD)) за один дополнительный год жизни, скорректированный по качеству; по оси ординат – вероятность эффективности затрат
Fig. 4. Cost-effectiveness acceptance curve (CEAC) in probabilistic sensitivity analysis based on 1000 iterations. The abscissa axis is the value of the willingness-to-pay threshold (in USD) for one additional quality-adjusted life year; the ordinate axis is the cost-effectiveness probability

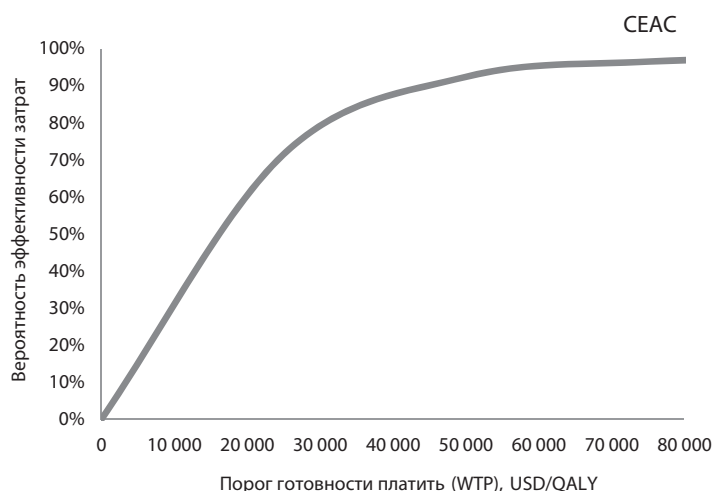


Рис. 5. Кривая приемлемости эффективности затрат (CEAC) при вероятностном анализе чувствительности модели по результатам 1000 итераций при гипотетической стоимости инклизирана 1220 USD на пациента в год. По оси абсцисс – величина порога готовности платить (в долларах США (USD)) за один дополнительный год жизни, скорректированный по качеству; по оси ординат – вероятность эффективности затрат
Fig. 5. Cost-effectiveness acceptance curve (CEAC) in a probabilistic model sensitivity analysis based on 1000 iterations at a hypothetical iclisiran cost of \$1220 USD per patient per year. The abscissa axis is the value of the willingness-to-pay threshold (in USD) for one additional quality-adjusted life year; the ordinate axis is the cost-effectiveness probability

Беларусь отсутствуют. В эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ, проведенном в Российской Федерации, получены (путем опроса) данные о том, что среди лиц высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний доля лиц, принимающих статины, составляет около 7% [27]. Таким образом, популяция пациентов с ИБС, проживающих в Республике Беларусь и декларирующих прием статинов, может составлять: $1\,124\,917 / 100 \times 7 = 78\,744$ человека.

Известной мировой проблемой является низкая приверженность долгосрочной терапии статинами, которая является залогом проявления их положительного эффекта на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [28, 29]. Частично недостаточная приверженность приему статинов может быть связана с истинными или мнимыми проблемами плохой переносимости, которую связывают прежде всего с нежелательными явлениями со стороны печени и/или мышечной системы. По данным когортного исследования реальной клинической практики [30], среди принимающих статины доля пациентов с нежелательными явлениями составляла 17,4%, причем у 10,3% лиц, принимающих статины, потребовалась их временная отмена. Однако у большинства таких пациентов прием статинов удавалось возобновить, и частота полной отмены статинов составила в данной когорте 4,2% [30]. Таким образом, когорта пациентов, у которых невозможно реализовать долгосрочное применение статинов, в пересчете на белорусскую популяцию может составлять: $78\,744 / 100 \times 4,2\% = 3307$ человек. При непереносимости статинов пациенту с ИБС с целью коррекции дислипидемии рекомендуется назначать иные гиполипидемические

Таблица 5

Результаты анализа влияния на бюджет лекарственного обеспечения внедрения инклизирана в клиническую практику

Table 5

Results of the analysis of the impact of inclisiran introduction into clinical practice on the medicine provision budget

Год внедрения технологии в практику	Число нуждающихся пациентов	Прогнозируемый охват нуждающихся пациентов	Число пациентов первого года лечения* (N1)	Число пациентов второго и последующих лет лечения** (N2+)	Число введений препарата для группы N1 [#]	Число введений препарата для группы N2+	Общее число введений препарата в год	Общие затраты на приобретение препарата в год ^{##} , USD
1-й	132	50%	66	0	165	0	165	100 650
2-й	132	60%	13	66	33	132	165	97 631
3-й	132	75%	20	79	50	158	208	119 381
4-й	132	90%	20	99	50	198	248	138 069
5-й	132	100%	13	119	33	238	271	146 348

Примечания: USD – доллары США; * в первый год лечения требуется 3 введения препарата (через 3 и 6 месяцев после первой инъекции); ** требуется введение препарата каждые 6 месяцев; [#] с поправкой на начало лечения 50% пациентов во втором полугодии (–1 введение); ^{##} из расчета цены 1 упаковки инклизирана (1 введение) 610 USD и коэффициента дисконтирования 3%.

средства [29]. В условиях фармацевтического рынка Республики Беларусь это подразумевает применение фенофибрата или эзетимиба [8]. Несмотря на отсутствие точных фармакоэпидемиологических данных, полученных в условиях реальной клинической практики, можно полагать, что безопасность применения фенофибрата и/или эзетимиба не хуже, чем у статинов. Поэтому частота отмены этого вида гиполипидемической терапии по медицинским основаниям может быть также оценена как 4%. Таким образом, популяция белорусских пациентов с ИБС, обращающихся за медицинской помощью и не переносящих терапию пероральными гиполипидемическими средствами, оценивается как: $3307 / 100 \times 4 = 132$ человека.

В табл. 5 представлены результаты расчета влияния на бюджет системы здравоохранения на лекарственное обеспечение внедрения инклизирана для лечения нуждающихся пациентов с ИБС, которым гиполипидемическая терапия не может быть обеспечена иным способом. Временной горизонт внедрения инновационной технологии – 5 лет, с учетом гипотетической оценки степени имплементации новой технологии лечения по годам, при коэффициенте дисконтирования 3%, без учета снижения приверженности пациентов лечению.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

В регистрационных клинических исследованиях инклизиран продемонстрировал способность существенно снижать уровни ХС ЛПНП, предопределяя тем самым возможность клинически значимого уменьшения сердечно-сосудистых осложнений. Очевидно, что целевая популяция для применения данного инновационного лекарственного препарата будет состоять из пациентов с уже существующими сердечно-сосудистыми заболеваниями или с высоким риском их развития. Насколько

нам известно, настоящее фармакоэкономическое исследование является первым анализом экономической эффективности применения инклизирана в режиме монотерапии у пациентов с невозможностью медицинского применения статинов (вследствие их непереносимости).

Поскольку в клиническом исследовании инклизирана ORION-10 не сообщалось о долгосрочных клинических сердечно-сосудистых исходах, мы экстраполировали сердечно-сосудистые преимущества от изменения уровня ХС ЛПНП, как это делалось во многих других работах [1, 3]. Этот подход подтверждается следующим наблюдением: взаимосвязь между снижением уровня ХС ЛПНП и снижением сердечно-сосудистого риска является (1) линейной; (2) независимой от исходного уровня LDL-C; (3) применимой как к статинам, так и к иной гиполипидемической терапии [1].

Потенциальным ограничением сопоставления результатов исследования группы СТТС и исследования инклизирана ORION-10 с целью определения риска развития сердечно-сосудистых событий в нашей модели является то, что исходные характеристики исследуемых популяций СТТС и ORION-10 не были идентичными. Исследование СТТС является крупнейшим метаанализом, который провел корреляцию снижения уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л с долгосрочными клиническими исходами. Более того, несмотря на разницу в исходных характеристиках, популяция участников исследования СТТС имела более низкий профиль риска, следовательно, риски потенциально недооценены в нашем исследовании, что делает проведенную оценку консервативной. Учитывая, что выводы исследований СТТС использовались для определения риска при обеих сравниваемых стратегиях (применение инклизирана vs отсутствие гиполипидемической терапии), абсолютная разница является одинаковой.

Опубликованы результаты метаанализа трех завершенных к настоящему времени рандомизированных клинических исследований инклизирана, в котором было показано, что данный лекарственный препарат снижал ХС ЛПНП на 51% (95% ДИ 48; 53), что соответствовало снижению на 24% основных сердечно-сосудистых осложнений (OR 0,76; 95% ДИ 0,61; 0,92) [22]. Однако в данной работе по обобщению имеющихся данных не удалось оценить влияние инклизирана на смертность. Поэтому избранный в нашем исследовании подход к оценке влияния инклизирана на твердые конечные клинические точки является обоснованным и единственно возможным в настоящее время.

Следует также отметить, что в клинических исследованиях инклизирана изучаемый препарат добавлялся к максимально переносимым режимам применения статинов и сравнивался с такими же режимами статинотерапии, что может обуславливать более высокую гиполипидемическую активность монотерапии инклизираном по сравнению с плацебо (или в отсутствие медицинской возможности применения статинов), однако данные подобных клинических исследований отсутствуют.

Наша модель не рассматривала инсульт как состояние здоровья, учитывая недостаток литературы о взаимосвязи между ХС ЛПНП и возникновением инсульта. В настоящее время нет единого мнения относительно корреляции между уровнями ХС ЛПНП, статин-опосредованным снижением липидов и риском инсульта. В объединенном анализе Deedwania и соавт. продемонстрировали, что исходные уровни ХС ЛПНП не являются предикторами риска инсульта [31]. Однако снижение уровня липидов с помощью статинов для предотвращения цереброваскулярных событий,



напротив, хорошо обосновано [32]. К сожалению, нет данных, подтверждающих, достигается ли улучшение исходов инсульта за счет снижения уровня ХС ЛПНП или за счет альтернативных механизмов, связанных с терапией статинами (например, за счет влияния на толщину интимы сонной артерии) [31]. Следовательно, трудно экстраполировать исходные уровни ХС ЛПНП или абсолютное снижение ХС ЛПНП на риск инсульта, поскольку снижение риска может полностью зависеть от выбранного гиполипидемического средства. Эти данные могут быть получены только в ходе исследования с оценкой твердых конечных точек, и в настоящее время исследование таких эффектов инклизирана (ORION-8) продолжается [33]. Следовательно, до тех пор, пока результаты этого исследования не станут доступными, принятое нами решение об исключении инсульта из состояний здоровья, рассматриваемых в модели, является оправданным.

Нежелательные явления, наблюдаемые в исследовании ORION-10, статистически значимо не отличались для применения инклизирана и статина по сравнению с применением только статина [9]. Это позволило нам не включать в модель проблемы развития нежелательных явлений.

Стоит отметить уникальный способ применения инклизирана как гиполипидемического средства. Инклизиран натрия 300 мг применяют два раза в год, после введения первой и повторной дозы через 3 месяца. Существует общее мнение о том, что при менее частом дозировании улучшается приверженность лечению [34]. Таким образом, кратность применения инклизирана предпочтительнее рекомендованному для других ингибиторов PCSK9, которые вводят раз в две недели [35], а также гиполипидемическим препаратам для приема внутрь, требующих ежедневного приема. В случае если пациенты не соблюдают рекомендованный режим терапии, эффекты инклизирана на ХС ЛПНП восстанавливаются примерно на 2% в месяц, что означает, что некоторые эффекты инклизирана могут сохраняться до 2 лет [9]. Эти соображения позволяют обосновать отсутствие необходимости включения в модель влияния степени приверженности лечению для препарата, вводимого парентерально 2 раза в год под контролем медицинского персонала.

В исследовании ORION-10 было отмечено, что инклизиран снижает уровень триглицеридов и липопротеина на 14,9% и 25,6% соответственно и повышает уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) на 7,5% [9]. В нашей модели не учитывалось влияние динамики этих показателей на сердечно-сосудистые исходы, так как причинно-следственная связь между изменениями этих параметров и сердечно-сосудистым риском точно не установлена [36]. Поскольку мы не рассматривали другие потенциальные терапевтические преимущества инклизирана, наш анализ был консервативным.

Еще одно ограничение нашей модели связано с потенциальной неточностью оценок уровня здоровья, полученных на зарубежных популяциях пациентов, которые могут быть источником существенной гетерогенности. Чтобы учесть эту неоднородность, мы использовали диапазон значений утилит, полученный по данным литературы, в нашем анализе чувствительности.

Иные препараты – ингибиторы PCSK9 в Республике Беларусь на момент проведения нашего исследования не были зарегистрированы, что делает проведение анализа экономической эффективности, сравнивающего профиль инклизирана и других ингибиторов PCSK9, преждевременным.

Использование марковской модели перехода состояний имеет неотъемлемое ограничение, связанное с ее неспособностью учесть предшествующие события (так называемое отсутствие «памяти» на происходившие в предыдущих циклах события). Учитывая отсутствие доступа к индивидуальным данным пациентов из исследований, использованных при построении модели, выполнить микросимуляционное моделирование не представляется возможным. Классический марковский подход, тем не менее, остается информативным, предоставляя обзор среднего профиля моделируемых показателей экономической эффективности. В настоящем исследовании использована достаточно простая базисная модель Маркова, ограниченная тремя основными состояниями здоровья. Мы целенаправленно выбрали такой подход, полагая, в свете современных рекомендаций по проведению фармакоэкономического моделирования, что увеличение количества состояний при отсутствии точных данных (прежде всего вероятностей марковского перехода) предоставит менее ценную информацию [12, 19].

Наши результаты моделирования базового сценария показывают, что при гипотетической цене инклизирана 1000 USD за упаковку, использованной в базовом сценарии модели, коэффициент эффективности дополнительных затрат ICER составляет 34 628 USD/QALY. Эта величина превышает расчетную величину WTP при использовании разработанного ВОЗ подхода [13], выраженную как трехкратная величина валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения страны (20 517 USD по данным 2019 г.). Чтобы соответствовать данному критерию экономической эффективности, в базовом сценарии модели необходимо снизить гипотетическую стоимость инклизирана для одного пациента в год на 39%, что соответствует 1220 USD на одного пациента в год. Следует отметить, что данный подход к определению эффективности затрат с ориентацией на показатель ВВП хотя и получил в последнее время известность в странах СНГ, но официально в Беларуси не принят. Сами эксперты ВОЗ предостерегают от механистического использования данного подхода как правила для принятия решений в сфере возмещения затрат на медицинские технологии [26]. Наоборот, они напоминают, что этот метод следует использовать как прозрачный и адаптированный к локальным условиям способ сопоставления экономической эффективности различных медицинских технологий в различных сферах / терапевтических областях. Российские эксперты Ягудина Р.И. и соавт. предлагают дифференцированную градацию оценок лекарственного препарата по результатам инкрементального анализа эффективности затрат [38]. Они предлагают расценивать препарат, имеющий показатель ICER, не превышающий значение принятого в стране WTP, как «затратно-эффективный», а препарат с ICER в пределах интервала от одного до двух WTP – как «погранично-приемлемый». Очевидно, что при принятии решения о возмещении затрат на внедрение в практику медицинских технологий, включая лекарственные, следует учитывать в том числе такие важные факторы, как социально-экономическая значимость патологии для конкретной страны, наличие/отсутствие терапевтических альтернатив, инновационность лекарственного препарата.

С учетом особенностей и ограничений исследования, обсуждаемых выше, можно полагать, что наша модель является в целом консервативной оценкой экономической эффективности инклизирана при лечении пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска, которые не имеют иных альтернатив проведения эффективной гиполипидемической терапии.

Наконец, наш анализ проведен исходя из перспективы белорусской системы здравоохранения, которая универсальна по своему охвату и преимущественно финансируется государством; следовательно, результаты нашего анализа могут быть неприменимы к другим рынкам. При использовании перспективы анализа с позиций общественных затрат / пользы результаты анализа базового сценария модели и анализа чувствительности могут быть иными, что требует проведения отдельного исследования.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инклизиран может являться клинико-экономически приемлемой лекарственной технологией, исходя из перспективы системы здравоохранения Республики Беларусь, при долгосрочном применении у пациентов с ИБС, у которых имеются непереносимость и/или противопоказания к применению статинов. Внедрение препарата в клиническую практику Республики Беларусь в этой когорте пациентов позволит оказать положительное воздействие на сердечно-сосудистый риск и продолжительность жизни у лиц, не имеющих иных альтернатив эффективной гиполипидемической терапии. Проведенное моделирование эффективности затрат применения инклизирана позволяет поддерживать прозрачное принятие решений по возмещению затрат, соответствующее локальным экономическим условиям. При покрытии расходов на приобретение инклизирана у рассмотренной популяции пациентов с ИБС влияние на бюджет лекарственного обеспечения является ограниченным и предсказуемым.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Available at: <http://www.cardio.by/otcheti-o-rabote-kardiologicheskikh-služhb-za-2019-god>
2. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2017;38(32):2459–72.
3. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Baigent C., Blackwell L., Emberson J. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670–81.
4. Koskinas K.C., Siontis G.C.M., Piccolo R. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2018;39(14):1172–80.
5. Grigorenko E., Shalimova A., Rummo O., Mitkovskaya N. Dyslipidemia in liver transplant recipients. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks.* 2021;5(2):1270–1273. (in Russian)
6. Zhang H., Plutsky J., Skentzos S. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;158(7):526–34.
7. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713–22.
8. Ray K.K., Landmesser U., Leiter L.A. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1430–40.
9. State registration of medicinal preparations of the Republic of Belarus. Available at: https://www.rceth.by/Refbank/reestr_lekarstvennih_sredstv/results. (in Russian)
10. Ray K.K., Wright R.S., Kallend D. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2020;382(16):1507–19.
11. Simons L.A. An updated review of lipid-modifying therapy. *Med J Aust.* 2019;211(2):87–92.
12. Briggs A., Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics.* 1998;13(4):397–409.
13. Caro J.J., Briggs A.H., Siebert U., Kuntz K.M. Force I-SMGRPT. Modeling good research practices – overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. *Value Health.* 2012;15(6):796–803.
14. Tan-Torres Edejer T., Baltussen R., Adam T. (eds.) *WHO. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis.* Geneva: WHO. 2003; 318 p.
15. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366:1267–78.
16. Thune J.J., Signorovitch J.E., Kober L. Predictors and prognostic impact of recurrent myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction, heart failure, or both following a first myocardial infarction. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(2):148–53.
17. Wilson P.W., D'Agostino R. Sr, Bhatt D.L. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med.* 2012;125(7):695–703.e1.
18. Gidwani R., Russell L.B. Estimating transition probabilities from published evidence: a tutorial for decision modelers. *Pharmacoeconomics.* 2020;38:1153–1164.

19. Lewis E.F., Li Y., Pfeffer M.A. Impact of cardiovascular events on change in quality of life and utilities in patients after myocardial infarction: a VALIANT study (valsartan in acute myocardial infarction). *JACC Heart Fail.* 2014;2(2):159–65.
20. Briggs A., Claxton B., Sculpher M. *Decision modelling for health economic evaluation.* Oxford: Oxford University Press; 2006.
21. Basu A., Ganiats T.G. *Discounting in cost-effectiveness analysis.* Cost-effectiveness in health and medicine. 2nd ed. New York: Oxford University Press. 2016;277–288.
22. Husereau D., Drummond M., Augustovski F. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *Value Health.* 2022;25(1):3–9.
23. Khan S.A., Naz A., Masood M.Q., Shah R. Meta-analysis of inclisiran for the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Cardiol.* 2020;134:69–73.
24. *Guide to the Methods of Technology Appraisal Report.* London: National Institute for Health and Care Excellence; 2013.
25. Lindgren P., Kahan T., Poulter N. Utility loss and indirect costs following cardiovascular events in hypertensive patients: the ASCOT health economic substudy. *Eur J Health Econ.* 2007;8(1):25–30.
26. Available at: <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/gho-ghe-life-tables-by-country>
27. Bertram M.Y., Lauer J.A., Stenberg K., Edejer T.T.T. Methods for the economic evaluation of health care interventions for priority setting in the health system: an update from WHO CHOICE. *Int J Health Policy Manag.* 2021;10(11):673–677.
28. Shalnova S.A., Deev A.D., Metelskaya V.A. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2016;15(4):29–37. (in Russian)
29. Shalnova S.A., Belov V.N., Valiakhmetov M.N. Approaches to statin therapy adherence improvement. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2018;17(2):81–87. (in Russian)
30. Alonso R., Cuevas A., Cafferata A. Diagnosis and management of statin intolerance. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26:207–215.
31. Zhang H., Plutzky J., Skentzos S. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;158:526–534.
32. Deedwania P.C., Pedersen T.R., DeMicco D.A. Differing predictive relationships between baseline LDL-C, systolic blood pressure, and cardiovascular outcomes. *Int J Cardiol.* 2016;222:548–56.
33. Nassief A., Marsh J.D. Statin therapy for stroke prevention. *Stroke.* 2008;39(3):1042–8.
34. ClinicalTrials.gov. *Trial to Assess the effect of long term dosing of inclisiran in subjects with high CV risk and elevated LDL-C (ORION-8).* Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03814187> (accessed 3 February 2022).
35. Coleman C.I., Limone B., Sobieraj D.M. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J Manag Care Pharm.* 2012;18(7):527–39.
36. Kosmas C.E., Silverio D., Ovalle J. Patient adherence, compliance, and perspectives on evolocumab for the management of resistant hypercholesterolemia. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:2263–6.
37. Pradhan A., Bhandari M., Vishwakarma P., Sethi R. Triglycerides and cardiovascular outcomes – can we REDUCE-IT? *Int J Angiol.* 2020;29(1):2–11.
38. Stevanović J., Pechlivanoglou P., Kampinga M.A. Multivariate meta-analysis of preference-based quality of life values in coronary heart disease. *PLoS One.* 2016;11(3):e0152030.
39. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Serpik V.G. *Pharmacoeconomics. Tutorial (Ed. 2).* Rostov-on-Don: Phoenix, 2018. (in Russian)