

Экономическая эффективность нескольких атипичных антипсихотиков в виде таблеток для рассасывания по сравнению со стандартной пероральной терапией при лечении шизофрении в США (расширенный реферат*)

Ашер-Сванум Х., Фуриак Н., Лаусон А., Клейн Т., Смолен Л., Конлей Р., Каллер С.

РЕЗЮМЕ. Таблетки для рассасывания (ТДР) – инновационная система доставки лекарственных средств. Авторы статьи представляют результаты сравнительного исследования экономической эффективности ТДР и стандартной пероральной терапии (СПТ) оланзапина (ОЛА) при амбулаторном лечении больных шизофренией, а также сравнение ТДР ОЛА с рисперидоном (РИС) и арипипразолом (АРИ) доступными в формах СПТ и ТДР. В исследовании использовался метод имитирующего моделирования Монте-Карло. По результатам моделирования терапия ОЛА в виде ТДР оказалась дороже, чем терапия ОЛА в виде СПТ, но была более эффективной с точки зрения сокращения частоты госпитализаций и показателя QALY (годы жизни с поправкой на качество). ОЛА в виде ТДР оказался экономически эффективнее ОЛА в виде СПТ, РИС в виде СПТ, а также значительно выгоднее (дешевле и эффективнее) РИС в виде ТДР и АРИ (ТДР и СПТ).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: экономическая эффективность, антипсихотики, таблетки для рассасывания, оланзапин

Введение

Одной из наиболее сложных проблем в лечении шизофрении является некомплаентность, которая наблюдается более чем у половины пациентов [1], считается мощным предиктором рецидива и госпитализации [2–4] и наиболее неблагоприятным экономическим фактором [5].

Успех фармакотерапии зависит не только от клинической эффективности и переносимости препарата, но и от используемой лекарственной формы. Инновационные системы доставки лекарственного средства, такие как таблетки для рассасывания (ТДР), существующие для клозапина, оланзапина (ОЛА), рисперидона (РИС) и арипипразола (АРИ), могут улучшить комплаентность и снизить частоту неблагоприятных исходов [6–8]. ТДР рассасываются через несколько секунд после контакта со слюной, не требуют употребления воды [9] и маскируют вкус лекарственного средства [10]. Биоэквивалентность этой лекарственной формы соответствует таковой при стандартной пероральной терапии (СПТ) в сопоставимой дозе [11].

ТДР может быть дороже, чем СПТ, однако в настоящее время нет опубликованных исследований, сравнивающих их экономическую эффективность. Предыдущие исследования показали, что ОЛА в виде ТДР связан с более благоприятным субъективным отношением пациентов к лечению [11, 12], а также с более высокой комплаентностью как в стационарных, так и в амбулаторных условиях [11–13]. В единственном рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании с двойным плацебо [13] и

прямым сравнением двух лекарственных форм было подтверждено преимущество ОЛА в виде ТДР над ОЛА в виде СПТ по уровню приверженности лечению. В другом рандомизированном перекрестном открытом международном исследовании [14] установлено, что пациенты в 2 раза чаще предпочитали ОЛА в виде ТДР по сравнению с СПТ. Имеющиеся данные позволяют предположить, что комплаентность при использовании ТДР ОЛА выше, чем при СПТ [15], что может снизить риск обострений и уменьшить частоту госпитализаций, повысив тем самым экономическую эффективность терапии. Годовая имитирующая модель [16], в которой сравнивалась экономическая эффективность 5 атипичных антипсихотиков в виде СПТ (ОЛА, РИС, АРИ, кветиапин и zipрасидон) при лечении больных шизофренией в США, показала, что СПТ ОЛА улучшает клиническую эффективность терапии и снижает общие прямые медицинские расходы в большей степени, чем другие препараты и, возможно, является экономически более эффективным средством в лечении пациентов с шизофренией. Настоящее исследование должно было обновить и расширить предшествующую модель [16] путем сравнения экономической эффективности нескольких атипичных антипсихотиков в виде СПТ и ТДР (ОЛА, РИС и АРИ). Основной целью исследования являлось сравнение экономической эффективности ТДР и СПТ ОЛА в стандартном лечении амбулаторных пациентов с шизофренией (с точки зрения плательщиков третьей стороны в системе здравоохранения США). Дополнительной целью исследования являлось сравнение ТДР ОЛА с ТДР и СПТ РИС и АРИ.

*Cost-effectiveness of several atypical anti-psychotics in orally disintegrating tablets compared with standard oral tablets in the treatment of schizophrenia in the United States. H. Ascher-Svanum, N. M. Furiak, A. H. Lawson, T.M. Klein, L. J. Smolen, R.R. Conley, S.D. Culler. J Med Econ. 2012;15(3):531-47. Epub 2012 Feb 21.

Материалы и методы

Обзор модели

Метод имитирующего моделирования Монте-Карло (МКМ) был разработан для сравнения экономической эффективности атипичных антипсихотиков (АА) в виде ТДР и СПТ в стандартном лечении взрослых пациентов с шизофренией (с точки зрения государственных и частных плательщиков третьей стороны в системе здравоохранения США). Модель включала 3 часто используемых АА (ОЛА, РИС и АРИ) в виде ТДР и СПТ. Таким образом, в модель было включено 6 терапевтических когорт. Модель имитирует динамические условия стандартных лечебных мероприятий в течение 1 года. Используются квартальные циклы и различные входные параметры, включая уровень комплаентности, прерывание лечения, нежелательные явления, связанные с лечением, использование ресурсов здравоохранения, риск суицида, а также прямые медицинские расходы (такие как стоимость лекарств). Результаты основаны на имитации 1000 000 пациентов. Основные конечные точки включают годы жизни с поправкой на качество (QALY) и частоту госпитализаций в психиатрические стационары. Затраты приведены в долларах США с учетом ценовых условий 2010 года. В США антипсихотики в виде ТДР стоят дороже, чем СПТ. Модель задействует принцип назначенного лечения (intent-to-treat, ИТТ), в соответствии с которым все прогнозируемые прямые медицинские затраты связываются с первично назначенным лечением. Настоящая модель является обновленной и расширенной версией предыдущей модели авторов [16].

С учетом того, что это модель экономической эффективности, а не анализ фактических данных, полученных на пациентах в клиническом исследовании, в модели не используются р-значения. Для оценки достоверности исходных данных, полученных в ходе 100 000 имитаций для каждой терапевтической группы, использовались односторонний и вероятностный анализы чувствительности. Анализ чувствительности позволил выполнить множество повторений, то есть вероятностных имитаций для каждого из ключевых параметров для 1000 когорт, состоящих из 1000 пациентов. Благодаря этому р-значения оказались гораздо ниже, чем традиционное $p < 0,05$, получаемое в клинических исследованиях на пациентах. Обычно р-значения зависят от размера выборки (n) в той мере, насколько они отражают распределение прогнозируемых результатов. При проведении такого большого числа повторных имитаций размер выборки (n) преобладает над расчетом р-значений (в особенности благодаря тому, что распределение приближается к нормальному и является относительно узким).

Для лучшего понимания модели имитации приведем краткое описание ее первого квартала. В зависимости от уровня комплаентности пациенты могли остаться стабильными (без рецидива) либо у них мог возникнуть рецидив, который либо потребовал, либо не потребовал госпитализации. У пациентов также могли возникнуть нежелательные явления (НЯ), связанные с лечением, в частности экстрапирамидные симптомы (ЭПС), клинически значимая прибавка веса ($\geq 7\%$), сахарный диабет или гиперлипидемия. Прекращение лечения подразумевало замену терапии на другой ан-

типсикотик либо прекращение терапии вообще. Модель учитывала различные шаблоны замены терапии и основную причину прекращения лечения (недостаточная эффективность, плохая переносимость, решение пациента, другие причины). Показатель состояния здоровья пациента в конце каждого квартала использовался в качестве исходного уровня для следующего квартала (всего четыре квартала. 1 год). При возникновении определенных НЯ (например, сахарного диабета или гиперлипидемии), предполагалось, что они сохраняются в течение оставшегося времени исследования и вносят свой вклад в затраты на лечение.

Анализ чувствительности

Сначала использовалась последовательная бифуркация — процесс, в ходе которого многократно отбирался набор входных данных и сравнивалось влияние этого набора данных с учетом предопределенного стоимостного порога [17]. Цель этого процесса заключалась в том, чтобы определить, какие переменные, влияющие на общую стоимость лечения, требуют внимания в ходе анализа чувствительности. Перед отбором переменных для анализа чувствительности в ходе последовательной бифуркации протестировано более 120 входных параметров. Анализ чувствительности не проводился на входных переменных, которые не различались для исследуемых антипсихотиков (например, затраты на большую часть ресурсов здравоохранения). Также проведен многомерный вероятностный анализ чувствительности (ВАЧ) для оценки неопределенности в модели и стабильности результатов (входные значения оценивались по уровню комплаентности, частоте рецидива и частоте прекращения лечения).

Основные клинические и экономические входные значения

Основные клинические и экономические входные значения взяты из исследований, опубликованных в рецензируемых журналах, либо из отчетов группы клинических экспертов. В соответствии с опубликованными сравнительными данными [11–13] авторы предположили, что каждый из трех препаратов в виде ТДР соответствует своему аналогу в виде СПТ по параметрам клинической эффективности за исключением того, что ТДР превосходит СПТ по комплаентности.

Уровень комплаентности

Уровень комплаентности основывался на годовом коэффициенте относительного времени обладания препаратом (ВОП). Этот коэффициент отражает отношение числа дней в году, когда пациент получал назначенный антипсихотик, ко всему году [18–22]. Пациенты категоризовались в одну из трех групп по уровню комплаентности: полная, частичная комплаентность, некомплаентность [23]. В таблице 1 [16, 23–25] приведены исходные уровни комплаентности для каждой группы с указанием источника данных. В соответствии с литературными данными [20, 23, 25] выделены следующие категории комплаентности: комплаентность (ВОП $\geq 80\%$), частичная комплаентность (ВОП $\geq 60\%$, $< 80\%$), некомплаентность (ВОП $< 60\%$).

Модель также включает в себя информацию о комплаентности в последующих циклах после реци-

Таблица 1. Уровни комплаентности для исследуемых АА

Препарат	Полная комплаентность	Частичная комплаентность	Некомплаентность	Источник данных
ОЛА	23 %	43 %	34 %	Ahn et al. [25]
РИС	21 %	39 %	40 %	Ascher-Svanum et al. [23]
АРИ	19 %	39 %	46 %	Предположение: авно кветиапину; Furiak et al. [16]
ОЛА, ТДР	37 %	29 %	34 %	Karagianis et al. [24]
РИС, ТДР	35 %	25 %	40 %	
АРИ, ТДР	33 %	21 %	46 %	

Таблица 2. Уровни комплаентности до и после рецидива

Комплаентность до рецидива	Полная комплаентность после рецидива	Частичная комплаентность после рецидива	Некомплаентность после рецидива	Источник данных
Полная	92,03 %	1,45 %	6,52 %	Ascher-Svanum et al. [23]
Частичная	75,00 %	12,50 %	12,50 %	
Некомплаентность	38,70 %	9,70 %	51,60 %	

ТДР – таблетки для рассасывания (лекарственная форма).

Уровни комплаентности установлены по коэффициенту относительного времени обладания препаратом (ВОП): полная комплаентность (ВОП ≥ 80 %), частичная комплаентность (ВОП ≥ 60 %, < 80 %), некомплаентность (ВОП < 60 %).

дива, который произошел в предыдущем квартальном цикле (данные по США показывают, что уровни комплаентности при шизофрении различаются в периоды до и после рецидива [23]). Эти исходные предположения приведены в таблице 2.

Частота рецидивов

Модель потребовала введения ряда предположений, касающихся частоты рецидивов на основе уровня комплаентности. Авторы использовали данные CATIE (Clinical Anti-psychotic Trials of Intervention Effectiveness, Клиническое исследование эффективности терапевтического вмешательства) [26, 27]. CATIE являлось рандомизированным двойным слепым 18-месячным исследованием антипсихотической терапии шизофрении. Это единственное исследование, проведенное в США, в котором получены сравнительные данные по частоте рецидивов для СПТ ОЛА и РИС. Исходные предположения по риску рецидива, приводящего к госпитализации, взяты из литературных данных [26–28]. Оценка проводилась в 3 этапа. Сначала взята исходная частота рецидивов, сопоставленная по уровню комплаентности (из исследования шизофрении Medicaid [20]). Затем извлекалась частота рецидивов для каждой группы сравнения из 1-й фазы исследования шизофрении CATIE [26, 27]. В соответствии с предыдущей моделью сравнительной экономической эффективности антипсихотиков [29] авторы предположили, что частота рецидива у АРИ соответствует таковой у zipрасидона [28]. Также авторы предположили, что постоянное отношение рецидивов, требующих и не требующих госпитализации, по уровню комплаентности составят: 1,00 для полной комплаентности, 1,13 для частичной комплаентности и 1,11 для некомплаентности для всех исследуемых антипсихотиков [28].

Для установления вероятности рецидива с учетом анамнеза, а также нескольких рецидивов в одном квартале потребовалось внести в модель условные вероятности [30–32]. Авторы предположили, что для всех исследуемых антипсихотиков применяются одинаковые условные вероятности. Эти исходные условные вероятности использованы для определения среднего взвешенного числа рецидивов, которое оказалось почти идентичным общему уровню рецидивов для пациентов, имеющих в анамнезе один ре-

цидив (общий уровень взят из литературы [30, 31]). Кроме того, модель включала риск незавершенного и завершенного суицидов [16, 25, 33]. Незавершенный суицид считался рецидивом, который требовал госпитализации.

Нежелательные явления (НЯ), связанные с лечением

В модель включены вероятности возникновения у пациентов четырех распространенных НЯ, связанных с исследуемыми антипсихотиками: экстрапиримидный синдром, клинически значимая прибавка веса (≥ 7 % от исходного уровня), сахарный диабет и гиперлипидемия. В таблице 3 [26, 30, 34–36] приведены ис-

Таблица 3. Частота НЯ, связанных с лечением

Параметр	Значение (%)	Источник данных
Частота НЯ для ЭПС		
ОЛА	15,5 %	Carlson et al. [36]
РИС	24,7 %	
АРИ	21,0 %	Fleischacker et al. [35]
ОЛА, ТДР	15,5 %	Предполагаемое значение для ТДР равно таковому для СПТ
РИС, ТДР	24,7 %	
АРИ, ТДР	21,0 %	
Частота НЯ для клинически значимой прибавки веса		
ОЛА	30,0 %	Lieberman et al. [26]
РИС	14,0 %	
АРИ	7,3 %	Fleischacker et al. [35]
ОЛА, ТДР	30,0 %	Предполагаемое значение для ТДР равно таковому для СПТ
РИС, ТДР	14,0 %	
АРИ, ТДР	7,3 %	
Частота НЯ для сахарного диабета		
ОЛА	3,3 %	Lambert et al. [34]
РИС	3,2 %	
АРИ	2,0 %	
ОЛА, ТДР	3,3 %	Предполагаемое значение для ТДР равно таковому для СПТ
РИС, ТДР	3,2 %	
АРИ, ТДР	2,0 %	
Частота НЯ для гиперлипидемии		
ОЛА	16,8 %	Lieberman et al. [26]
РИС	14,0 %	Lambert et al. [34]
АРИ	3,6 %	Olson et al. [30]
ОЛА, ТДР	16,8 %	Предполагаемое значение для ТДР равно таковому для СПТ
РИС, ТДР	14,0 %	
АРИ, ТДР	3,6 %	

ходные предположения о НЯ, связанных с исследуемыми препаратами, с указанием источников данных.

Частота прекращения лечения

Годовой показатель прекращения лечения взят из результатов 1-й фазы исследования шизофрении CATIE [26] (за исключением АРИ, который не исследовался в CATIE). Данные по АРИ взяты из сравнительного РКИ АРИ и ОЛА [35]. После прекращения лечения пациенты могли быть переведены на другой антипсихотик. В исходные предположения внесено несколько различных паттернов замены терапии (предполагалось, что пациенты переводились на другой антипсихотик, но в прежней лекарственной форме).

Состояние здоровья и годы жизни с поправкой на качество

Показатели состояния здоровья для 8 болезненных состояний при шизофрении получены из публикации Lenert et al. [37]. Исходные показатели состояния здоровья сопоставлялись с 9 возможными комбинациями 3 уровней комплаентности и 3 типов рецидивов. Экспертный совет, состоящий из 12 специалистов по шизофрении, определил, какие из 8 состояний здоровья [37] лучше соответствуют состоянию пациента с шизофренией для каждого из 9 показателей уровня комплаентности/типа рецидива.

Множители вредности для ЭПС и клинически значимой прибавки веса получены из публикации Lenert et al. [37]. Предположено, что показатели состояния здоровья для сахарного диабета и гиперлипидемии соответствуют таковым для ЭПС (в виду нехватки доказательных данных).

Затраты на лекарственные средства

В таблице 4 [26, 38–41] приведены исходные предположения касательно дозы и стоимости каждого АА, в соответствии с удельными оптовыми ценами 2010 г. по сведениям базы данных Analysource [40].

Таблица 4. Входные экономические параметры: стоимость лечения [26, 38–41]

	Стоимость (долл. США)	Средняя модальная суточная доза (мг)
ОЛА	21,06	15
РИС	0,83	4
АРИ	14,27	15
ОЛА, ТДР	22,04	15
РИС, ТДР	15,46	4
АРИ, ТДР	16,99	15

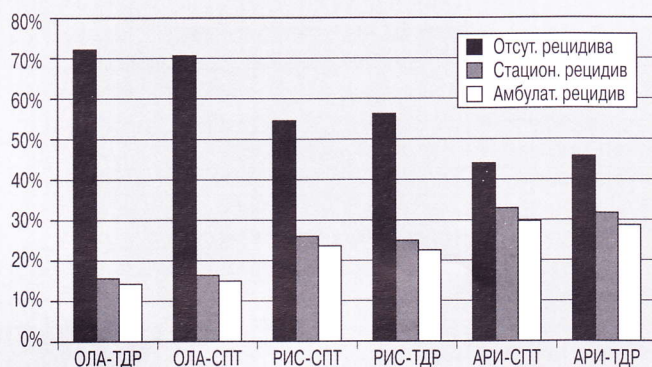


Рисунок 1. Основные клинические конечные точки – частота рецидивов (ось Y – процентное отношение пациентов)

Использование ресурсов здравоохранения

Оценивалось использование 9 различных услуг здравоохранения, сопоставленных по пяти конечным точкам [29, 32]. Данные о продолжительности стационарного психиатрического лечения получены из исследования HCUP [29]. Все остальные исходные предположения об использовании ресурсов здравоохранения согласуются с прошлыми фармакоэкономическими исследованиями, проведенными в США [16, 32].

Затраты на ресурсы здравоохранения

Исходные затраты на каждый из ресурсов здравоохранения взяты из отчетов Бюро трудовой статистики США [42].

Затраты на НЯ

В модель включены прямые медицинские затраты, связанные с 4 основными нежелательными явлениями АА. Данные получены из литературных источников [42–45]. Модель предполагает, что все пациенты подвергались мониторингу метаболических НЯ в соответствии с клиническими рекомендациями ведущих экспертов [44]. Авторы предположили, что у пациентов с клинически значимой прибавкой веса мониторинг проводился каждые 4 месяца.

Конечные точки модели

Клинические конечные точки

Модель включала три основные клинические конечные точки: отношение пациентов с рецидивом, который привел к госпитализации, отношение пациентов с рецидивом в амбулаторных условиях, отношение стабильных пациентов (без рецидива).

Экономические конечные точки

В модели также учитывались общие прямые медицинские затраты для следующих конечных точек: затраты на стабильных пациентов, затраты на пациентов с рецидивом в амбулаторных и стационарных условиях, затраты, связанные с НЯ. Кроме того, в модель была включена общая годовая стоимость лечения тем или иным антипсихотиком.

Информация об экономической эффективности

Основной конечной точкой экономической эффективности являлись затраты на 1 год жизни с поправкой на качество (QALY) для каждого исследуемого препарата. Кроме того, в модели вычислены коэффициенты эффективности дополнительных затрат (ICER). ICER представлял собой разницу по стоимости, деленное на разницу применимых показателей эффективности.

Результаты

Клинические конечные точки

Основные результаты по клиническим конечным точкам приведены на рисунках 1–3. ОЛА в виде ТДР оказался наиболее эффективным в отношении сокращения частоты амбулаторных рецидивов (14%), стационарных рецидивов (15%), а также числа стабильных пациентов в ходе исследования (72%). ОЛА в виде СПТ оказался на втором месте по всем указан-

ным клиническим конечным точкам. Показано, что ОЛА в виде ТДР связан с наиболее низким средним показателем рецидивирования на пациента и наиболее высоким показателем QALY (см. рисунки 2 и 3). Результаты имитации также показывают, что все антипсихотики в виде ТДР превосходят по эффективности соответствующие препараты в виде СПТ.

Экономические конечные точки

На рисунке 4 приведены основные экономические конечные точки для каждой терапевтической группы. Самая низкая общая средняя годовая стоимость лечения показана для РИС в виде СПТ (8881 долл. США), на втором месте ОЛА в виде СПТ (9533 долл. США), на третьем — ОЛА в виде ТДР (9808 долл. США). На рисунке 4 также представлены отдельные компоненты общей стоимости для каждого препарата (затраты на лечение рецидива в амбулаторных и стационарных условиях, затраты на НЯ, прямые затраты на лекарственное средство). Показано, что ОЛА в виде ТДР обладает наименьшей средней годовой стоимостью лечения рецидива как в амбулаторных (432 долл. США), так и в стационарных условиях (3376 долл. США). ОЛА в виде СПТ занимает второе место по этим показателям (449 и 3541 долл. США, соответственно).

Экономическая эффективность

Результаты оценки экономической эффективности базового сценария приведены в таблицах 5 и 6. При сравнении двух лекарственных форм ОЛА (СПТ и ТДР) показано следующее: ТДР чуть дороже СПТ (9808 и 9533 долл. США), однако они более эффективны в отношении приобретенных QALY (0,747 и 0,733) и частоты госпитализации (15% и 16%). При сравнении по коэффициенту эффективности дополнительных затрат (ICER) показано следующее: ОЛА в виде ТДР превосходит ОЛА в виде СПТ (ICER = 19 643 долл. США) и РИС в виде СПТ (ICER = 39 966 долл. США), а также значительно превосходит РИС в виде ТДР и АРИ в обеих лекарственных формах. Преимущество ОЛА в виде ТДР обусловлено низкой частотой рецидивов и высоким процентом стабильных пациентов.

Результаты анализа чувствительности

В ходе одностороннего анализа чувствительности (таблица 7) сравнивались три параметра (комплаентность, стойкость и частота рецидивов) для ОЛА в виде ТДР и СПТ. В анализе учитывались пациенты, которые становились полностью комплаентными после частичной комплаентности и некомплаентности. Результаты анализа показывают, что экономическая эффективность ОЛА в виде ТДР возрастает с увеличением числа полностью комплаентных пациентов. В ходе дополнительного анализа было показано, что ОЛА в виде ТДР экономически эффективен, независимо от того, какой уровень комплаентности наблюдался у пациентов в прошлом: показатель приобретенных QALY для ОЛА в виде ТДР был приблизительно одинаковым, начиная с 23% полностью комплаентных пациентов, независимо от того, из какой категории были взяты полностью комплаентные пациенты (частично комплаентные или некомплаентные).

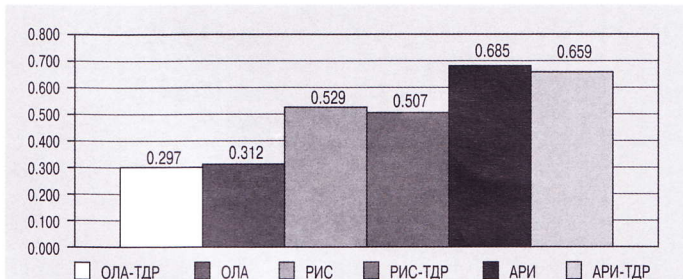


Рисунок 2. Основные клинические конечные точки – стационарные рецидивы (ось Y – среднее число пациентов)

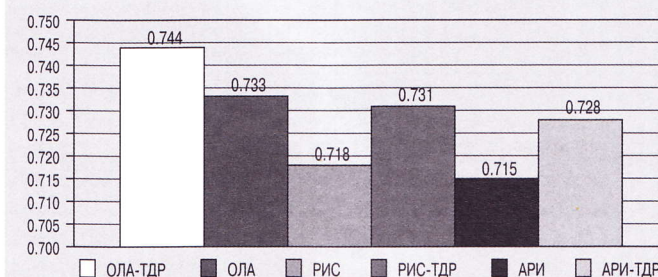


Рисунок 3. Основные клинические конечные точки (ось Y – средний показатель приобретенных QALY (лет жизни с поправкой на качество))

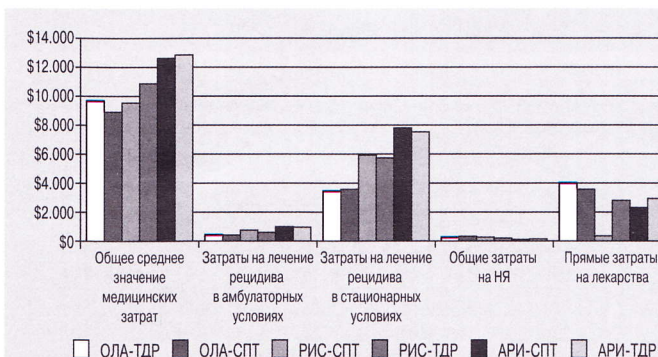


Рисунок 4. Основные экономические конечные точки (ось Y – затраты)

Таблица 5. Результаты оценки экономической эффективности базового сценария

	Общие затраты (долл. США)	Средний показатель QALY	ICER (затраты/QALY)
ОЛА	9533	0,733	19643
РИС	8881	0,718	39966
АРИ	12589	0,715	Значительно превосходит
ОЛА, ТДР	9808	0,747	–
РИС, ТДР	10922	0,731	Значительно превосходит
АРИ, ТДР	12863	0,728	Значительно превосходит

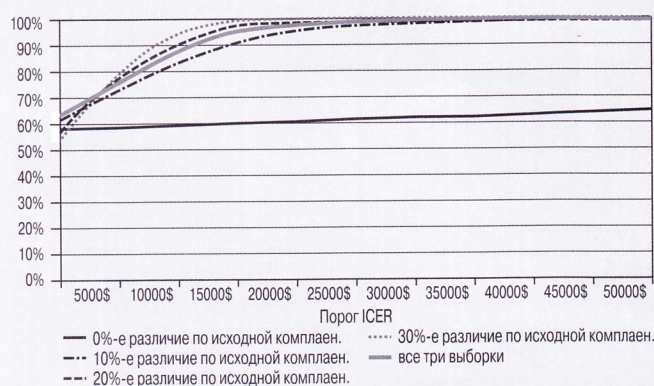
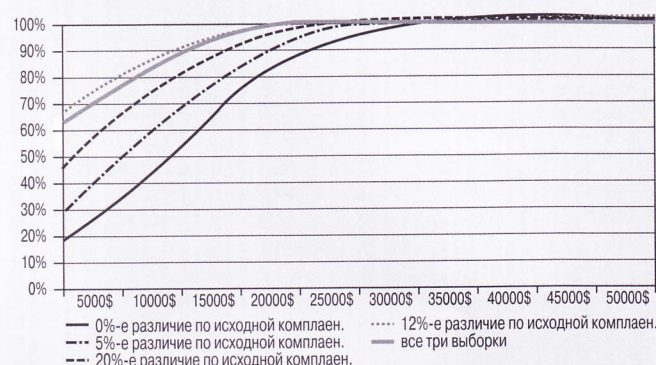
Таблица 6. Частота рецидивов базового сценария

	Частота рецидивов, приводящих к госпитализации	Частота рецидивов, приводящих к амбулаторному визиту	Процент стабильных пациентов	Среднее число стационарных рецидивов на пациента
ОЛА	16%	15%	71%	0,312
РИС	26%	23%	55%	0,529
АРИ	33%	30%	44%	0,685
ОЛА, ТДР	15%	14%	72%	0,297
РИС, ТДР	25%	23%	56%	0,507
АРИ, ТДР	32%	29%	46%	0,659

Таблица 7. Односторонний анализ чувствительности и сравнительные коэффициенты эффективности дополнительных затрат (ICER) для ОЛА в виде ТДР и СПТ

	Значения параметров		ICER (ТДР в сравнении с СПТ), долл. США
	ОЛА-ТДР	ОЛА-СПТ	
Абсолютное число полностью комплаентных пациентов	23%	23%	Значительно превосходит
	33%	23%	27100
	37%*	23%	19643
	53%	23%	8700
Абсолютная годовая частота прекращения лечения	60%	54%	15923
	54%*	54%	19643
	48%	54%	20750
	42%	54%	22942
Относительный риск рецидива	1,00*	1,00	19643
	0,85	1,00	Значительно превосходит
	0,80	1,00	Значительно превосходит
	0,75	1,00	Значительно превосходит
Стоимость лечения (долл. США)	21,06	21,06	8071
	22,04	21,06	19643
	22,04	22,04	8571

* – указывает значение базового сценария модели

**Рисунок 5.** Процент когорты, не превышающих установленные пороговые значения ICER (в зависимости от процента полностью комплаентных пациентов)
Ось Y – процент от 1000 когорты**Рисунок 6.** Процент когорты, не превышающих установленные пороговые значения ICER (в зависимости от абсолютного различия в годовой частоте прекращения лечения)
Ось Y – процент от 1000 когорты

Анализ абсолютных значений годовой частоты прекращения лечения (стойкость) показывает, что ОЛА в виде ТДР является экономически эффективным для частоты, составляющей 54%, и сохраняет экономическую эффективность, когда частота становится меньше таковой для ОЛА в виде СПТ. Результаты одностороннего анализа относительного риска рецидива показывают, что в случае одинаковой частоты рецидивов для СПТ и ТДР ОЛА в виде ТДР оказался более дорогим и более эффективным в отношении порога 50 000 долл./1 QALY. При снижении риска рецидива экономия от использования ТДР возрастает. Кроме того, в случае равной закупочной стоимости ОЛА в виде ТДР и СПТ ICER составляет 8071 на 1 QALY (это в два раза меньше ICER базового сценария).

Результаты вероятностного анализа чувствительности (ВАЧ) приведены на рисунках 5, 6 и 7 (комплаентность, стойкость и относительный риск рецидива, соответственно). Результаты ВАЧ приведены в виде кривых «готовности к оплате» (willingness to pay), основанных на 1000 имитаций когорты из 1000 пациентов. Показано, что число когорты со средней стоимостью на 1 QALY меньше или равно установленным пороговым значениям. Для всех параметров модели, кроме указанных выше, выполнено распределение (бета-распределение для вероятностей, логарифмически нормальное распределение для стоимостных параметров). Проведена корреляция стоимостных параметров, а также параметров, влияющих на частоту рецидивов, комплаентность и стойкость. Затем выполнена имитация с изменением каждого из параметров для четырех значений (одно из которых являлось базовым сценарием). На рисунках 5, 6 и 7 приведены результаты для каждой группы.

При отборе параметров из распределений наибольшее влияние на разброс результатов оказывала комплаентность (рис. 5). Черная линия на рис. 5 указывает на то, что, когда различие между начальным уровнем комплаентности ОЛА в виде ТДР и ОЛА в виде СПТ составляет 30%, процент когорты, не достигающих установленного порога ICER, является относительно постоянным (58–65%). Процент когорты, не достигающих порога ICER, увеличивается по мере увеличения порогового значения.

На рисунке 6 показано, что стойкость (годовая частота прекращения лечения) увеличивает количество экономически эффективных когорты примерно на 10% на каждые 6% абсолютного изменения годового показателя стойкости. Все когорты для всех значений стойкости были экономически эффективными при «готовности к оплате» на 1 QALY, равной 25 000 долл. США.

Наибольший диапазон значений можно получить при манипуляции с относительным риском рецидива. На рисунке 7 черная линия соответствует равной частоте рецидивов для ОЛА-ТДР и ОЛА-СПТ при 100% экономически эффективных имитаций на уровне 40 000 долл. США. Относительный риск, составляющий 0,85 (ТДР в сравнении с СПТ) значительно сдвигает результаты при 100% экономически эффективных имитаций на уровне 5000 долл. США. Все когорты ОЛА-ТДР оказались экономически эффективными, если относительный риск рецидива для ТДР составлял 75% от относительного риска для СПТ (снижение риска на 25%). Кривая «готовности к оплате» отражает вероятность того, что вмешательство окажется экономически эффективным по мере того, как пла-

тельщик третьей стороны изменяет порог экономической эффективности. Например, на кривой «готовности к оплате» на рисунке 7 зависящая ось отражает вероятность того, что ОЛА в виде ТДР окажется экономически эффективным по сравнению с ОЛА в виде СПТ. Черная линия на рисунке 7 показывает, что, если платательщик соглашается с порогом экономической эффективности, равным 50 000 долл. на 1 приобретенный QALY, то все имитации для ОЛА в виде ТДР оказываются экономически эффективными по сравнению с ОЛА в виде СПТ. Если платательщик установит меньший порог экономической эффективности (10 000 долл. на 1 приобретенный QALY), то вероятность того, что ОЛА в виде ТДР окажется экономически эффективным, снизится приблизительно до 0,20 (20% случаев).

Обсуждение

Настоящая работа является первым сравнительным фармакоэкономическим исследованием двух пероральных лекарственных форм ОЛА, а также ОЛА в виде ТДР с РИС и АРИ в обеих лекарственных формах. Авторы обновили и расширили опубликованную ими ранее [16] модель экономической имитации, которая сравнивала стандартные пероральные таблетки ОЛА с другими АА в этой же лекарственной форме. Результаты базового сценария настоящего исследования наряду с результатами анализа чувствительности показывают, что использование ОЛА в виде ТДР несколько дороже, чем СПТ (на 275 долл. США на одного больного в год), однако более эффективен, чем СПТ в отношении частоты госпитализации, частоты рецидивов и показателя QALY (коэффициент ICER составил 19 643 долл. США). ОЛА в виде ТДР оказался более экономически эффективным в сравнении с РИС в виде ТДР (ICER = 31 966 долл. США), а также более дешевым и эффективным, чем РИС в виде СПТ и АРИ в обеих лекарственных формах.

При разработке настоящей модели авторы поставились максимально точно имитировать динамические условия лечения шизофрении в системе здравоохранения США, в которых пациенты часто меняют и прекращают назначенную терапию по различным причинам. Была учтена гетерогенность популяции больных (т. е. различия по уровню комплаентности, состоянию здоровья и др.). Клинические и экономические параметры были взяты из научных публикаций в рецензируемых журналах, а также из отчетов группы экспертов по шизофрении.

Одним из ключевых предположений, использованных в модели, является то, что более высокая комплаентность при приеме ТДР связана с более благоприятными клиническими исходами и, соответственно, с большей экономической эффективностью лечения. Эта взаимосвязь была неоднократно подтверждена в хорошо спланированных РКИ [26], проспективных обсервационных исследованиях [20, 23] и ретроспективных анализах баз данных [3, 4, 31]. Более высокая комплаентность для ОЛА в виде ТДР по сравнению с ОЛА в виде СПТ продемонстрирована в крупном 16-недельном РКИ с двойным плацебо [13]. Несмотря на высокое качество дизайна этого исследования, его результаты нельзя экстраполировать на долгосрочную комплаентность. Для решения этой важной проблемы требуется длительное наблюдение в натуралистических условиях. Кроме этого

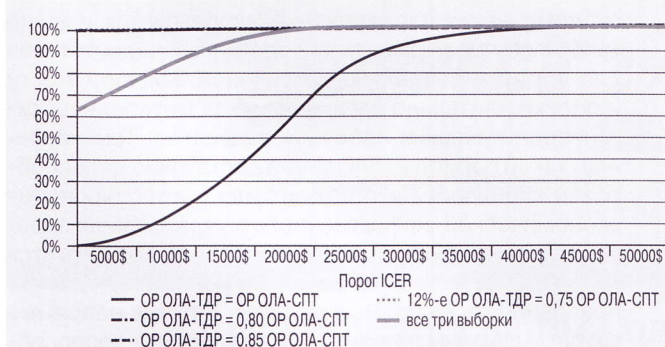


Рисунок 7. Процент когорт, не превышающих установленные пороговые значения ICER (в зависимости от относительного риска рецидива). Ось Y — процент от 1000 когорт ОР — относительный риск; ОЛА — оланзапин; ТДР — таблетки для рассасывания; СПТ — стандартные пероральные таблетки

РКИ в модель были включены данные из других исследований, в которых показано повышение комплаентности и лучшее субъективное отношение пациентов к ТДР по сравнению с СПТ как в стационарных, так и амбулаторных условиях [11, 12, 14].

Для повышения достоверности и прозрачности модели авторы исследовали неопределенность некоторых показателей и стабильность результатов, используя односторонний анализ чувствительности основных предположений по различным уровням комплаентности, стойкости и частоты рецидивов. Показана достоверность находок базового сценария исследования. Комплаентность оказала наибольшее влияние на разброс результатов, однако не менее важным фактором оказалась частота рецидивов, требующих госпитализации — самого дорогостоящего компонента лечения шизофрении. В предыдущих исследованиях шизофрении [3, 4, 20, 23] показано, что некомплаентные пациенты в 2 раза чаще попадают в стационар в течение 1 года по сравнению с комплаентными пациентами. Частота рецидивов, требующих госпитализации, использованная в настоящей модели, взята из исследования CATIE, проведенного Национальным институтом психического здоровья США.

В крупном мета-анализе Leucht et al. [46] (78 исследований с общим числом пациентов, равным 13 558) показано, что ОЛА в виде СПТ превосходит по эффективности другие АА (АРИ, РИС, кветиапин и зипрасидон). Результаты предыдущего фармакоэкономического исследования авторов согласуются с другими литературными данными по ОЛА и АРИ в виде СПТ [47].

Необходимо привести ограничения настоящей модели. Во-первых, в виду недостаточного объема литературных данных по некоторым входным параметрам, авторам пришлось привлечь группу экспертов. Кроме того, нехватка данных о прямом рандомизированном сравнении всех трех исследованных АА потребовала внесения в модель дополнительных неочевидных предположений (например, того, что АРИ и зипрасидон обладают схожей эффективностью и переносимостью). Во-вторых, в модель не включены все АА в виде ТДР, в частности клозапин. Клозапин в виде ТДР не был включен в связи с его ограниченной сферой применения (в США клозапин обычно применяется при терапевтически резистентной шизофрении). В-третьих, модель рассматривает ограниченный период, равный 1 году. В большинстве фармако-

экономических исследований используется именно такой период наблюдения, однако он недостаточен для прогнозирования долгосрочной эффективности и оценки длительно развивающихся метаболических и неврологических побочных эффектов. Тем не менее, такой период наблюдения достаточно целесообразен клинически и подходит для прогнозирования экономической эффективности в учреждениях здравоохранения, бюджет которых обычно формируется на 1 год. Четвертое ограничение модели — ее направленность на прямые затраты. Важные непрямые затраты связаны, например, с потерей трудоспособности и противоправными действиями, которые пациенты совершают в психозе. Можно предположить, что если бы в модель были включены непрямые затраты, ОЛА в виде ТДР по-прежнему сохранил бы свои преимущества, так как большая часть непрямых затрат связана с рецидивом заболевания. Пятым ограничением является то, что в модели использованы цены 2010 г. (за прошедшее время цены на антипсихотики изменились). Авторами проведена повторная имитация с использованием удельных оптовых цен на антипсихотики в октябре – декабре 2011 г., в ходе

которой получены сопоставимые результаты и подтверждено преимущество ОЛА в виде ТДР. Последнее, шестое, ограничение связано с тем, что модель не учитывала уже имеющиеся НЯ и заболевания, которые могли повлиять на стоимость лечения и клинический исход. Для решения этой сложной задачи требуется проведение отдельных исследований.

Выводы

Результаты настоящего имитирующего моделирования показывают, что антипсихотики в виде таблеток для рассасывания являются более экономически эффективным средством лечения шизофрении, чем стандартные пероральные антипсихотики. В частности, ОЛА в виде таблеток для рассасывания обладает большей экономической эффективностью, чем ОЛА в виде СПТ, а также РИС и АРИ в обеих лекарственных формах. Как и в случае любой другой фармакоэкономической модели настоящие результаты не являются окончательными и требуют дальнейшего пересмотра и утверждения по мере накопления новых доказательных данных.

Библиография

- Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv* 1998;49:196-201
- Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D, et al. A comparison of olanzapine and risperidone on the risk of psychiatric hospitalization in the naturalistic treatment of patients with schizophrenia. *Ann Gen Hosp Psychiatry* 2004;3:11
- Law MR, Soumerai SB, Ross-Degnan D, et al. A longitudinal study of medication nonadherence and hospitalization risk in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2008;69:47-53
- Valenstein M, Copeland LA, Blow FC, et al. Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. *Medical Care* 2002;40:630-9
- Marcus SC, Olsson M. Outpatient antipsychotic treatment and inpatient costs of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34:173-80
- Chue P, Jones B, Taylor CC, et al. Dissolution profile, tolerability, and acceptability of the orally disintegrating olanzapine tablet in patients with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2002;47:771-4
- Keith S. Advances in psychotropic formulations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30:996-1008
- Wertheimer AI, Santella TM, Finestone AJ, et al. Drug delivery systems improve pharmaceutical profile and facilitate medication adherence. *Adv Ther* 2005;22:559-77
- Bogner RH, Wilkosz MF. Fast-dissolving tablets: new dosage convenience for patients. *US Pharmacist* 2002;27:34-43
- Kuchekar BS, Badhan AC, Mahajan HS. Mouth dissolving tablets: a novel drug delivery system. *Pharma Times* 2003;35:7-9
- Kinon BJ, Hill AL, Liu H, et al. Olanzapine orally disintegrating tablets in the treatment of acutely ill non-compliant patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:97-102
- Czekalla J, Wagner T, Schact A, et al. Effectiveness and medication acceptance of olanzapine disintegrating tablets compared to standard olanzapine tablets in acutely treated psychiatric patients. *Patient Prefer Adherence* 2007;1:19-27
- Karagianis J, Grossman L, Lee B, et al. A 16-week, randomized, double-blind, double-dummy trial of sublingual orally disintegrating olanzapine vs standard olanzapine tablets in patients who gained weight during olanzapine. *Schizophr Res* 2008;102/1-3(2 Suppl):238
- Ciorabai EM, Offye I, Dilbaz N, et al. Patients' preference of olanzapine orodispersible tablets compared with olanzapine classic oral tablet in a multinational randomized crossover study. *Eur Psychiatry* 2008;23(2 Suppl):S150-1
- San L, Casillas M, Ciudad A, et al. Olanzapine orally disintegrating tablet: a review of efficacy and compliance. *CNS Neurosci Ther* 2008;14:203-14
- Furiak NM, Ascher-Svanum H, Klein RW, et al. Cost-effectiveness model comparing olanzapine and other oral atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia in the United States. *Cost Eff Resour Alloc* 2009;7:4
- Bettonvil B, Kleijnen JPC. Searching for important factors in simulation models with many factors: sequential bifurcation. *Eur J Oper Res* 1997;96:180-94
- Zhao Z. A retrospective economic evaluation of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia. *Manag Care Interface* 2002;15:75-81
- Rascati KL, Johnsrud MT, Crismon ML, et al. Olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia: a comparison of costs among Texas Medicaid recipients. *Pharmacoeconomics* 2003;21:683-97
- Gilmer TP, Dolder CR, Lacro JP, et al. Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among Medicaid beneficiaries with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:692-9
- Gibson PJ, Damler R, Jackson EA, et al. The impact of olanzapine, risperidone, or haloperidol on the cost of schizophrenia care in a medicaid population. *Value Health* 2004;7:22-35
- Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries DE, et al. Adherence and persistence to typical and atypical antipsychotics in the naturalistic treatment of patients with schizophrenia. *Patient Prefer Adherence* 2008;2:67-77
- Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries DE, et al. Medication adherence levels and differential use of mental-health services in the treatment of schizophrenia. *BMC Res Notes* 2009;2:6
- Karagianis J, Grossman L, Landry J, et al. A randomized controlled trial of the effect of sublingual orally disintegrating olanzapine versus oral olanzapine on body mass index: the PLATYPUS Study. *Schizophr Res* 2009;113:41-8
- Ahn J, McCombs JS, Jung C, et al. Classifying patients by antipsychotic adherence patterns using latent class analysis: characteristics of nonadherent groups in the California Medicaid (Medi-Cal) program. *Value Health* 2008;11:48-58
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23
- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia [Erratum]. *N Engl J Med* 2010;363:1082-3
- Zimbardo D, Warrington L, Loebel A, et al. Comparison of ziprasidone and aripiprazole in acutely ill patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, 4-week study. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22:363-70
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). HCUP Nationwide Inpatient Sample (NIS), 2004. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP). Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD: AHRQ, 2004. <http://hcupnet.ahrq.gov/HCUFNet.jsp>. Accessed December 9, 2010
- Olsson M, Mechanic D, Hansell S, et al. Predicting medication noncompliance after hospital discharge among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2000;51:216-22
- Tiihonen J, Wahlbeck K, Lonnqvist J, et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ* 2006;333:224
- Edwards NC, Locklear JC, Rupnow MF, et al. Cost effectiveness of long-acting risperidone injection versus alternative antipsychotic agents in patients with schizophrenia in the USA. *Pharmacoeconomics* 2005;23(1 Suppl):75-89
- Siris SG. Suicide and schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2001;15:127-35
- Lambert BL, Cunningham FE, Miller DR, et al. Diabetes risk associated with use of olanzapine, quetiapine, and risperidone in veterans health administration patients with schizophrenia. *Am J Epidemiol* 2006;164:672-81
- Fleischacker WW, McGuire RD, Marcus RN, et al. A double-blind, randomized comparative study of aripiprazole and olanzapine in patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2009;65:510-7
- Carlson CD, Cavazzoni PA, Berg PH, et al. An integrated analysis of acute treatment-emergent extrapyramidal syndrome in patients with schizophrenia during olanzapine clinical trials: comparisons with placebo, haloperidol, risperidone, or clozapine. *J Clin Psychiatry* 2003;64:898-906
- Lenert LA, Sturley AP, Repaport MH, et al. Public preferences for health states with schizophrenia and a mapping function to estimate utilities from positive and negative symptom scale scores. *Schizophr Res* 2004;71:155-65
- Conley RR, Mahmoud R. A randomized double-blind study of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:765-74
- Kern RS, Green MF, Cornblatt BA, et al. The neurocognitive effects of aripiprazole: an open-label comparison with olanzapine. *Psychopharmacology (Berl)* 2006;187:312-20
- Analysisource Data. AWP/NWP cost of antipsychotics. www.analysisource.com. Accessed December 9, 2010
- Tunis SL, Faries DE, Nyhuis AW, et al. Cost-effectiveness of olanzapine as first-line treatment for schizophrenia: results from a randomized, open-label, 1-year trial. *Value Health* 2006;9:77-89
- Bureau of Labor Statistics. Consumer Price Index - Medical Services Component. United States Department of Labor, 2010. <http://data.bls.gov/cgi-bin/surveymost?ou>. Accessed 6 September 2011
- Vera-Llonch M, Delea TE, Richardson E, et al. Outcomes and costs of risperidone versus olanzapine in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorders: a Markov model. *Value Health* 2004;7:569-84
- Marder SR, Essock SM, Miller AL, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004;161:1334-49
- drugstore.com. <http://www.drugstore.com/pharmacy/prices/drugprice.asp?ndc=0006074954&str=125006>. Accessed 7 September 2011
- Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009;166:152-63
- Ascher-Svanum H, Stensland MD, Peng X, et al. Cost-effectiveness of olanzapine vs. aripiprazole in the treatment of schizophrenia. *Curr Med Res Opin* 2011;27:115-22