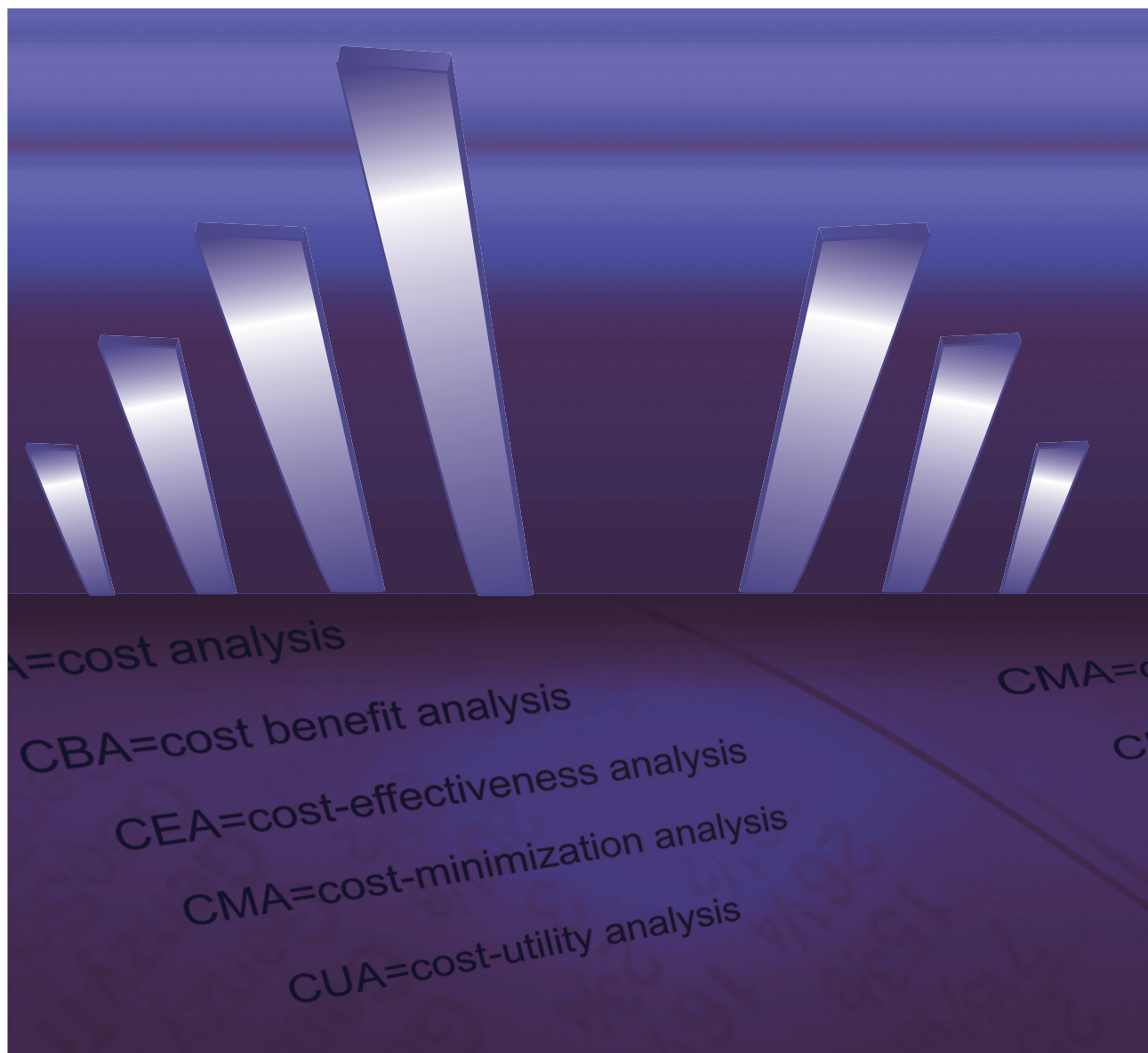


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomic and Pharmacoepidemiology

2018 Vol. 11 No4

www.pharmacoeconomics.ru

- Калькулятор прямых медицинских расходов, связанных с применением энзалутамида и абиратерона у больных метастатическим кастрационно-резистентным раком предстательной железы, ранее не получавших химиотерапию
- Моделирование влияния ферментозаместительной терапии на развитие жизнеугрожающих исходов у пациентов с болезнью Фабри

№4

Том 11

2018

Моделирование влияния ферментозаместительной терапии на развитие жизнеугрожающих исходов у пациентов с болезнью Фабри

Игнатъева В. И.¹, Моисеев С. В.², Буланов Н. М.²,
Каровайкина Е. А.², Моисеев А. С.³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации» (просп. Вернадского, д. 82, Москва 119571, Россия)

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ул. Россолимо, д. 11/5, Москва 119435, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» (Ленинские горы, д. 1, Москва 119991, Россия)

Для контактов: Игнатъева Виктория Игоревна, e-mail: ignatjeva@hta-rus.ru.

Резюме

Болезнь Фабри (БФ) – тяжелое орфанное прогрессирующее наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, характеризующееся риском развития почечной недостаточности и тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой и центральной нервной систем, причиной которого является врожденный дефицит фермента α -галактозидазы А. По имеющимся на настоящий момент сведениям, раннее назначение препаратов ферментозаместительной терапии (ФЗТ) приводит к значительному улучшению исходов для пациентов. Цель исследования – оценить число предотвращенных случаев тяжелых осложнений БФ в зависимости от наличия ФЗТ и времени ее начала. Материалы и методы. В модели, построенной на основании опубликованных результатов длительного наблюдения за пациентами с БФ, получающими в качестве ФЗТ агалсидазу альфа (аналогичных данных для агалсидазы бета найдено не было), было рассчитано ожидаемое число случаев развития жизнеугрожающих осложнений в зависимости от сроков назначения и длительности проведения ФЗТ. Результаты. Проведение ФЗТ у пациентов с БФ в течение пяти лет позволяет сократить на 25% число тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и почек. Раннее начало ФЗТ позволяет дополнительно (по сравнению с более поздним началом) предотвратить осложнения более чем в 20% случаев. Заключение. Раннее начало ФЗТ у пациентов с БФ позволяет существенно замедлить развитие у них тяжелых, жизнеугрожающих осложнений, увеличить продолжительность и повысить качество их жизни.

Ключевые слова

Болезнь Фабри, лизосомные болезни накопления, редкие заболевания, агалсидаза альфа, агалсидаза бета, ферментозаместительная терапия.

Статья поступила: 28.11.2018 г.; в доработанном виде: 10.12.2018 г.; принята к печати: 28.12.2018 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Игнатъева В. И., Моисеев С. В., Буланов Н. М., Каровайкина Е. А., Моисеев А. С. Моделирование влияния ферментозаместительной терапии на развитие жизнеугрожающих исходов у пациентов с болезнью Фабри. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018; 11 (4): 038-046. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.4.038-046.

Modeling the effect of enzyme replacement therapy on life-threatening complications in patients with Fabry disease

Ignatyeva V. I.³, Moiseev S. V.², Bulanov N. M.², Karovajkina E. A.², Moiseev A. S.³

¹ Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Federal State Educational Institution of Higher Professional Education (82 Vernadskogo prospect, Moscow 119571, Russia)

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (11/5 Rossolimo Str., Moscow 119435, Russia)

³ Lomonosov Moscow State University (1 Leninskie gory, Moscow 119991, Russia)

Corresponding author: Viktoria I. Ignatyeva, e-mail: ignateva@hta-rus.ru.

Summary

*Fabry disease (FD) is a severe lysosome storage disease caused by congenital deficiency of the enzyme α -galactosidase A and characterized by the risk of renal failure combined with cardiovascular and CNS complications. According to the currently available information, the early start of enzyme replacement therapy (ERT) leads to a significant improvement in patient's condition. The aim of the study is to assess whether the timely ERT prevents severe FD complications and to calculate the number of prevented cases as depending on the time of ERT start. **Materials and methods.** The proposed model is based on the published results in patients with FD, receiving agalsidase alpha as ERT (no data for agalsidase beta was found). The expected number of cases with life-threatening complications was calculated for different starting time-points and durations of the ERT. **Results.** In patients with FD, continuous ERT during five years reduces the number of serious cardiovascular and renal complications by 25%. An early start of ERT makes it possible to additionally (as compared with a late start) prevent the complications in more than 20% of cases. **Conclusion.** The early initiation of RPT in patients with FD can significantly reduce the occurrence of severe life-threatening complications, increase the patients' survival and improve their quality of life.*

Keywords

Fabry disease, lysosomal storage diseases, rare diseases, agalsidase alpha, agalsidase beta, enzyme replacement therapy.

Received: 28.11.2018; **in the revised form:** 10.12.2018; **accepted:** 28.12.2018.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Ignatyeva V. I., Moiseev S. V., Bulanov N. M., Karovajkina E. A., Moiseev A. S. Modeling the effect of enzyme replacement therapy on life-threatening complications in patients with Fabry disease. FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya]. 2018; 11 (4): 038-046 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.4.038-046.

Введение / Introduction

Болезнь Фабри (БФ), или болезнь Андерсона-Фабри, – тяжелое прогрессирующее наследственное заболевание из группы лизосомных болезней накопления, причиной которого является врожденный дефицит фермента α -галактозидазы А (α -gal A) [1,2]. Наследование БФ сцеплено с X-хромосомой, в связи с чем, как правило, проявления БФ более выражены и чаще встречаются у мужчин.

Дефицит фермента α -gal A приводит к прогрессирующему отложению в лизосомах клеток органов и тканей метаболита глоботриаозилцерамида (Gb-3). Он накапливается в эндотелиальных, периваскулярных и гладкомышечных клетках кровеносных сосудов, ганглиоцитах вегетативной нервной системы, эпителиальных клетках почечных клубочков и канальцев, кардиомиоцитах, а также в роговице, гистиоцитарных и ретикулярных клетках соединительной ткани [3,4].

Первые клинические признаки БФ обычно появляются в подростковом и юношеском возрасте, хотя иногда симптомы заболевания могут дебютировать в 3-4 года или, наоборот, отсутствуют вплоть до 3-го десятилетия жизни [5-7]. Чаще всего полная клиническая картина наблюдается у взрослых пациентов [3,4]. По данным международных клинических исследований, в среднем от дебюта до установления диагноза проходит около 12 лет [8].

Ранняя диагностика данного заболевания осложнена из-за полиморфной клинической картины, неспецифичности многих начальных симптомов, а также малой осведомленности медицинских работников о данном заболевании [3,4]. Частым симптомом является нейропатическая боль, частота встречаемости которой достигает 76% у мужчин и 64% у женщин с болезнью Фабри [9].

По мере прогрессирования основного заболевания происходят необратимые изменения органов-мишеней, прежде всего почек с формированием хронической болезни почек, требующей гемодиализа и почечной трансплантации; поражение сердца с развитием гипертрофии миокарда; поражение центральной нервной системы [5-7,10]. Возникающие на фоне основного заболевания жизнеугрожающие осложнения существенно ухудшают качество жизни и значительно сокращают ее продолжительность, медиана которой у пациентов с БФ менее 60 лет [10]. Выделяют две формы болезни – классическую и атипичную (позднее начало, изолированное поражение головного мозга, сердца или почек) [11].

Таким образом, БФ является заболеванием, затрагивающим социально-значимую группу пациентов трудоспособного возраста. Жизнеугрожающие осложнения БФ, такие как почечная недостаточность, болезни сердца или инсульт, приводят к преждевременной смерти пациентов [10]. Ухудшение качества жизни вызвано

не только последствиями поражения органов-мишеней, но и спектром других симптомов: хроническая боль в конечностях, нарушение функций желудочно-кишечного тракта, кожи, слуха, депрессия [10,12].

По данным проведенных в различных странах исследований, распространенность БФ составляет от 1:117 000 до 1:476 000 [3]. То есть, можно ожидать, что в Российской Федерации (РФ) при численности населения 146,8 млн человек популяция пациентов с БФ составляет 308-1 254 человека. Вместе с этим количество пациентов с установленным диагнозом БФ значительно ниже расчетных цифр, и в 2018 г. в РФ зарегистрировано только порядка 200 пациентов.

В клинике им. Е. М. Тареева за последние 5 лет было обследовано 98 взрослых пациентов с болезнью Фабри. Средний возраст составил 39,8 лет. У большинства пациентов (87,7%) наблюдался классический фенотип заболевания, характеризовавшийся нейропатической болью (79,6%), ангиокератомами (43,9%), вихревидной кератопатией (53,1%). У 82% пациентов имелись признаки поражения почек, в т.ч. у 31,6% – хроническая терминальная почечная недостаточность, у 57,1% – гипертрофия миокарда, у 47,9% – очаги в головном мозге, выявленные при магнитно-резонансной томографии. У всех пациентов диагноз был установлен поздно, а средний срок от появления первого симптома до установки диагноза составил 19,0 лет.

В России БФ включена в перечень жизнеугрожающих и хронических прогрессирующих редких (орфанных) заболеваний, приводящих к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности (перечень «24 нозологии»). Лекарственное обеспечение пациентов с заболеваниями, включенными в данный перечень, сопряжено с рядом обязательств, возложенных на субъекты РФ. Одним из них является ведение региональных сегментов Федерального регистра пациентов (согласно Постановлению Правительства от 26 апреля 2012 г. № 403), являющегося основой для закупок лекарственного обеспечения. Также Постановлением Правительства РФ от 08.12.2017 г. N 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов» и Федеральным законом от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» зафиксировано обязательство региональных Министерств Здравоохранения обеспечивать данную группу пациентов за счет бюджетных ассигнований бюджетов субъектов РФ. Вместе с этим, согласно Определению Конституционного Суда РФ от 02.07.2013 N 1054-О, «в случае недостаточности собственных средств для покрытия расходов на обеспечение лекарственными препаратами для лечения заболеваний, включенных в Перечень ..., субъекты Российской Федерации вправе рассчитывать на оказание им Российской Федерацией в той или иной форме финансовой помощи целевого характера».

С 2001 г. в медицинской практике для лечения БФ используют специфическую патогенетическую ферментозаместительную терапию (ФЗТ), которая на настоящий момент считается наиболее эффективным методом лечения БФ. В РФ зарегистрированы два рекомбинантных ферментных препарата ФЗТ для лечения пациентов с БФ:

- агалсидаза альфа (Реплагал®, Shire), полученный с использованием культивированных фибробластов кожи человека;
- агалсидаза бета (Фабразим®, Genzyme), произведенный с помощью технологии рекомбинантной ДНК с использованием клеток китайского хомячка.

Оба препарата для ФЗТ согласно инструкциям по медицинскому применению предназначены для регулярного пожизненного внутривенного введения. Агалсидаза альфа вводится внутривенно капельно в течение 40 мин. в дозе 0,2 мг/кг массы тела 1 раз в 2 недели. Агалсидаза бета также вводится 1 раз в 2 недели, но в дозе 1 мг/кг и начальная скорость инфузии не должна превышать

15 мг/ч, после установления толерантности она может быть повышена.

В настоящий момент оба препарата включены в перечень ЖНВЛП и являются единственной зарегистрированной патогенетической терапией для БФ в РФ. Вместе с этим ФЗТ в РФ получают менее 50% пациентов с диагностированной БФ, при этом большинство из них находится на терапии агалсидазой альфа.

Данные по клинической эффективности и безопасности препаратов ФЗТ, предназначенных для лечения пациентов с БФ, были обобщены в систематизированном обзоре Cochrane [13], включавшем семь клинических исследований [14-20]. Авторы данного обзора пришли к выводу, что ФЗТ по сравнению с плацебо статистически значимо влияет на эндотелиальные депозиты глобтриаозилцерамида, что подтверждает возможность влияния ФЗТ на последующее развитие жизнеугрожающих осложнений, а также предполагает большую эффективность ФЗТ в случае более раннего ее начала. Помимо этого, было продемонстрировано улучшение качества жизни пациентов за счет уменьшения боли. Каких-либо данных, которые указывали бы на статистически значимое превосходство одного из препаратов для ФЗТ, получено не было.

В силу ограничений дизайна РКИ, в частности их краткосрочности, для подтверждения влияния ФЗТ на развитие осложнений и выживаемость пациентов необходимо проведение длительных когортных исследований, в т.ч. на основании регистров. В рамках одного из таких исследований (289 взрослых пациентов и 22 пациента детского возраста с БФ) было показано статистически значимое положительное влияние длительного приема препаратов ФЗТ на снижение уровня гипертрофии левого желудочка (оценивалась на основании изменения индекса массы левого желудочка) и улучшение почечной функции (оценивалась на основании изменения скорости клубочковой фильтрации и риска протеинурии) [21]. Статистически значимых различий между группами пациентов, получавших агалсидазу альфа и агалсидазу бета, выявлено не было. В исследовании, сравнивавшем результаты 5-летнего лечения агалсидазой альфа 740 пациентов¹ с опубликованными данными для пациентов, не получающих ФЗТ, было показано замедление ухудшения функции почек и развития гипертрофии левого желудочка у пациентов, получавших терапию. Также для этих пациентов был ниже риск развития жизнеугрожающих осложнений, а продолжительность жизни значительно выше (медиана 77,5 лет у мужчин, получавших терапию, по сравнению с 60 годами у не получавших терапию) [22] (рис. 1). Еще один анализ базы данных FOS показал, что раннее начало ФЗТ агалсидазой альфа после манифестации симптомов БФ (менее 24 мес.) было связано со статистически значимо меньшей частотой неблагоприятных событий со стороны сердечно-сосудистой системы и почек по сравнению с отложенным началом ФЗТ (24 мес. и более после манифестации симптомов БФ): относительный риск (ОР) – 0,48 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,38-0,70) и ОР 0,54 (95% ДИ 0,37-0,79) соответственно [23] (рис. 2-3).

Согласно «Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению болезни Фабри» мужчинам с БФ заместительная терапия показана сразу после установления диагноза, а у женщин показаниями к лечению считают выраженные симптомы или признаки прогрессирующего поражения органов-мишеней, в т.ч. хроническая невропатическая боль в кистях и стопах, резистентная к стандартной терапии [11]. Однако ферментозаместительная терапия в настоящее время проводится только у трети больных с БФ. Особенностью терапии БФ в РФ является то, что значительная часть пациентов диагностируется на поздних стадиях от начала заболевания, а начало терапии не-

¹ Формирование базы данных «Изучение исходов болезни Фабри» (Fabri Outcome Survey, FOS), из которой извлекались данные, поддерживается компанией Шайер.

Таблица 1. Функции распределений и значения параметров, использованные при моделировании исходов.

Table 1. Distribution functions and parameter values used in the modeling.

Параметр Parameter	Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы / Cardiovascular complications		Осложнения со стороны почек / Renal complications		Комбинированный исход / Combined outcome	
	Группа / Group	Раннее начало ФЗТ / Early start of ERT	Отложенное начало ФЗТ / Delayed start of ERT	Раннее начало ФЗТ / Early start of ERT	Отложенное начало ФЗТ / Delayed start of ERT	Без ФЗТ / No ERT
Распределение / Distribution	Вейбулла / Weibull	Гамма / Gamma	Вейбулла / Weibull	Логнормальное / Log normal	Экспоненциальное / Exponential	Экспоненциальное / Exponential
Shape	0,565	3,530	0,675	4,331	0,025	0,013
Scale	376,085	2,117	354,702	2,004	0,000	0,000
q	0,000	-0,340	0,000	0,000	0,000	0,000

редко откладывается еще на несколько лет в зависимости от региона, что значительно ухудшает прогноз течения заболевания и результаты лечения.

Учитывая, что в настоящий момент в РФ имеется выраженная тенденция к позднему началу или отказу от проведения ФЗТ у пациентов с БФ, целью настоящего исследования была оценка числа предотвратимых в результате проведения ФЗТ случаев жизнеугрожающих осложнений.

Материалы и методы / Materials and Methods

Нами была построена математическая модель, позволяющая рассчитать число пациентов, у которых происходят неблагоприятные события со стороны сердечно-сосудистой системы и почек, в зависимости от срока назначения препаратов ФЗТ после установления диагноза БФ и длительности терапии (наблюдения). Для построения модели и использовалась программа EXCEL из пакета Microsoft Office (Microsoft, США) и среда статистических вычислений R (факультет статистики университета Мельбурна, Австралия).

В основе модели лежат опубликованные данные о частоте развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и почек в зависимости от длительности ФЗТ у пациентов с ранним и отложенным началом терапии агалсидазой альфа после установления диагноза БФ [23]. Дополнительно нами была рассчитана вероятность наступления комбинированного исхода (смерть, инсульт, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы или почек) для пациентов с БФ, получающих и не получающих агалсидазу альфа, также на основании опубликованных результатов долгосрочного наблюдательного исследования [22]. Аналогичных опубликованных данных для агалсидазы бета найдено не было.

Для построения модели на основании оцифрованных опубликованных кривых выживаемости (до времени наступления изучаемого события) в среде статистических вычислений R были реконструированы индивидуальные данные для пациентов с БФ и построены параметрические модели функций выживаемости [24,25]. Соответствие полученных моделей выживаемости кривым выживаемости, полученным в исследованиях, можно оценить по представленным графикам (см. рис. 1-3). Методика расчетов приведена в формулах 1-11.

Конкретные виды распределения для каждого изучаемого исхода были выбраны на основании наличия статистической значимости параметров распределения (табл. 1).

Для расчета вероятности сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов с БФ при раннем начале ФЗТ была использована формула (1):

$$SurvFunc = \exp(-\lambda * t^q)$$

где *SurvFunc* – это вероятность нахождения в состоянии; *t* – время; λ – параметр, определяющий масштаб распределения, рассчитываемый по формуле (2):

$$\lambda = \exp(-scale * shape),$$

где λ – параметр, определяющий форму распределения, рассчитываемый по формуле (3):

$$\lambda = scale.$$

Вероятность осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с БФ при отложенном начале ФЗТ была рассчитана по формуле (4):

$$SurvFunc = 1 - \text{НормРаспр}((\log(t) - \mu) / \sigma),$$

где *SurvFunc* – это вероятность нахождения в состоянии; *t* – время; μ – параметр, определяющий масштаб распределения, рассчитываемый по формуле (5):

$$\lambda = shape,$$

где σ – параметр, определяющий форму распределения, рассчитываемый по формуле (6):

$$\sigma = scale.$$

Расчет вероятности осложнений со стороны почек у пациентов с БФ при отложенном начале ФЗТ проводился по формуле (7):

$$SurvFunc = 1 - \text{НормРаспр}((\log(t) - \lambda) / \gamma),$$

где *t* – время; λ – параметр, определяющий масштаб логнормального распределения, рассчитываемый по формуле (8):

$$\lambda = shape,$$

где γ – параметр, определяющий форму распределения, рассчитываемый по формуле (9):

$$\lambda = scale.$$

Расчет вероятности комбинированных исходов у пациентов с БФ, получающих и не получающих ФЗТ, проводился по формуле (10):

$$SurvFunc = \exp(-\lambda * t),$$

где *t* – время; λ – параметр, определяющий масштаб логнормального распределения, рассчитываемый по формуле (11):

$$\lambda = \exp(-shape).$$

При моделировании выживаемости без комбинированного исхода у пациентов с БФ, получающих ФЗТ, по сравнению с пациентами, не получающими терапию, был выбран несколько отличающийся подход. Выживаемость без изучаемого исхода для группы пациентов, не получающих ФЗТ, была смоделирована на основании кривой выживаемости так, как было описано выше. Исходно эти данные были получены для группы пациентов, получавших плацебо в исследовании Vanikazemi, 87% в группе составляли мужчины [16]. В когорте FOS (получавшие ФЗТ) доля мужчин

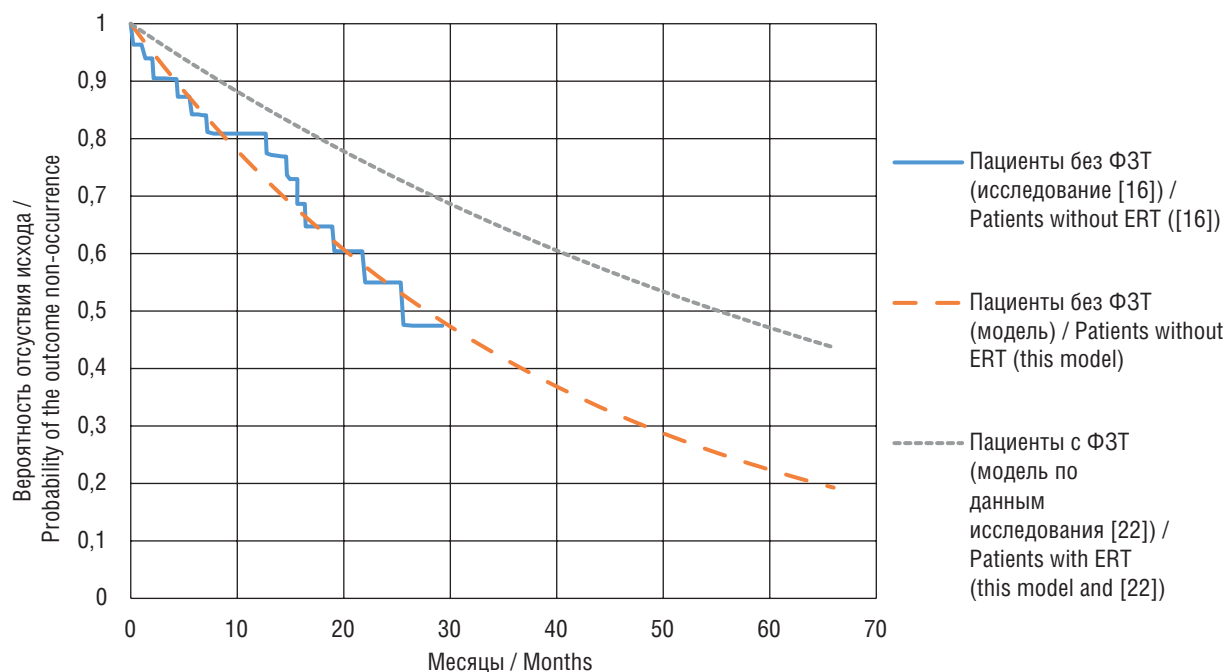


Рисунок 1. Вероятность отсутствия комбинированного исхода в зависимости от давности наблюдения у пациентов, получающих и не получающих ферментозаместительную терапию (ФЭТ), в исследовании [16] и в модели.

Figure 1. Probability of the combined outcome non-occurrence in patients receiving and not receiving enzyme replacement therapy (ERT) over the observation period; Data from [16] and from the proposed model.

была значительно ниже – всего 48%. Поскольку известно, что прогноз БФ для женщин более благоприятен, чем для мужчин, в нашей модели для сравнения были использованы данные по выживаемости только для мужчин из когорты FOS. Так как в публикации была приведена кривая выживаемости для всей когорты FOS, наша модель была построена на приведенной частоте комбинированного исхода у мужчин (26% после 2-летнего периода терапии)

и предположении, что вероятность данного исхода остается все время одинаковой и не зависит от продолжительности терапии (то есть было использовано экспоненциальное распределение).

Горизонт моделирования составил 10 лет для оценки числа неблагоприятных исходов у пациентов с ранним и поздним началом ФЭТ. Для оценки числа исходов у пациентов, получающих и не получающих ФЭТ (агалсидазу альфа), был выбран горизонт 5 лет,

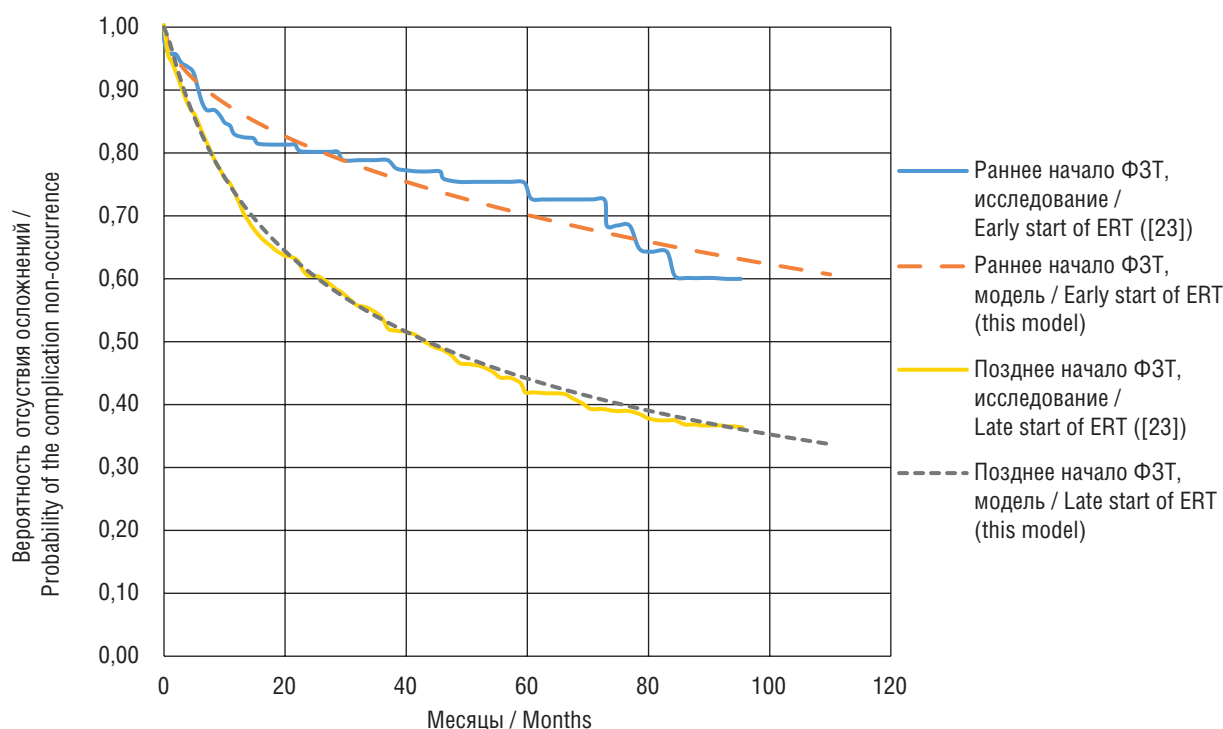


Рисунок 2. Вероятность отсутствия осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы в зависимости от давности наблюдения у пациентов с ранним (до 2 лет с момента постановки диагноза) и поздним (2 года и позже) началом ферментозаместительной терапии (ФЭТ) в исследовании [23] и в модели.

Figure 2. Probability of the cardiovascular complication non-occurrence in patients with early (up to 2 years from the time of diagnosis) and late (2 years and later) start of enzyme replacement therapy (ERT); Data from [23] and from the proposed model.

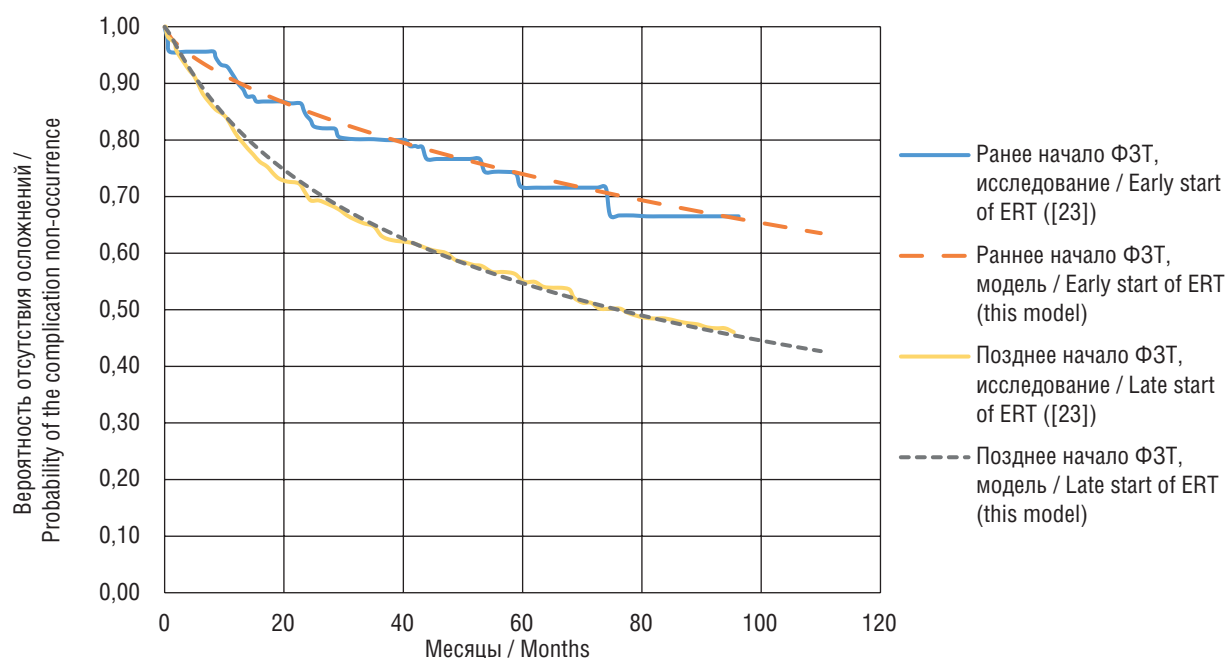


Рисунок 3. Вероятность отсутствия осложнений со стороны почек в зависимости от давности наблюдения у пациентов с ранним (до 2 лет с момента постановки диагноза) и поздним (2 года и позже) началом ферментозаместительной терапии (ФЭТ) в исследовании [23] и в модели.

Figure 3. Probability of the renal complication non-occurrence in patients with early (up to 2 years from the time of diagnosis) and late (2 years and later) start of enzyme replacement therapy (ERT); Data from [23] and from the proposed model.

так как реальный период наблюдения, на основании которого строилась модель, был значительно короче, чем в исследовании, изучавшем исходы в зависимости от времени начала терапии.

Исходы моделировались для условной когорты в 100 человек. В построенных моделях для каждого года нахождения в модели определялось число пациентов, у которых развились изучаемые жизнеугрожающие исходы, и рассчитывалась разница между сравниваемыми группами.

Результаты / Results

В результате моделирования были рассчитано число пациентов с БФ, у которых развились жизнеугрожающие осложнения в зависимости от срока начала терапии агалсидазой альфа (табл. 2-3).

В **таблице 4** представлены полученные нами результаты дополнительного моделирования, в котором сравнивались исходы для пациентов, получавших агалсидазу альфа и не получавших препараты ФЭТ.

Как видно из таблицы 2, раннее (в первые два года после появления симптомов) назначение агалсидазы альфа позволяет дополнительно предотвратить неблагоприятные сердечно-сосудистые события у 26,9% пациентов в течение 10 лет проведения ФЭТ. Также раннее начало ФЭТ позволяет дополнительно предотвратить неблагоприятные почечные события у 20,8% пациентов в течение 10 лет терапии.

Следует отметить, что по результатам моделирования частота неблагоприятных событий со стороны сердечно-сосудистой системы

Таблица 2. Число пациентов с осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы с момента начала наблюдения.

Table 2. The number of patients with cardiovascular complications over the observation period.

Годы в модели / Years as modeled	При позднем начале ФЭТ / Late start of ERT	При раннем начале ФЭТ / Early start of ERT	Число предотвращенных осложнений / The number of prevented complications
1	27	13	-13
2	39	19	-20
3	47	23	-23
4	52	27	-25
5	56	30	-26
6	59	33	-27
7	62	35	-27
8	64	37	-27
9	66	39	-27
10	68	41	-27

Примечание. ФЭТ – ферментозаместительная терапия.

Note. ERT – enzyme replacement therapy.

Таблица 3. Число пациентов с осложнениями со стороны почек с момента начала наблюдения.

Table 3. The number of patients with renal complications over the observation period.

Годы в модели / Years as modeled	При позднем начале ФЭТ / Late start of ERT	При раннем начале ФЭТ / Early start of ERT	Число предотвращенных осложнений / The number of prevented complications
1	18	10	-8
2	28	15	-13
3	36	19	-16
4	41	23	-18
5	45	26	-19
6	49	29	-20
7	52	32	-21
8	55	34	-21
9	57	36	-21
10	59	38	-21

Примечание. ФЭТ – ферментозаместительная терапия.

Note. ERT – enzyme replacement therapy.

Таблица 4. Число комбинированных исходов (смерть, инсульт, сердечно-сосудистые или почечные осложнения) с момента начала наблюдения.

Table 4. The number of combined outcomes (death, stroke, cardiovascular or renal complications) over the period of observation.

Годы в модели / Years as modeled	Пациенты без ФЗТ / Patients without ERT	Пациенты на ФЗТ / Patients with ERT	Предотвращенные события / Prevented outcomes
1	26	14	-12
2	45	26	-19
3	59	36	-23
4	70	45	-25
5	83	53	-25

Примечание. ФЗТ – ферментозаместительная терапия.

Note. ERT – enzyme replacement therapy.

и почек различается в группах пациентов приблизительно в 2 раза, при этом данная тенденция более выражена в первые 5 лет.

Результаты моделирования, представленные в таблице 4, позволяют сделать вывод о том, что назначение агалсидазы альфа в течение 5 лет позволяет предотвратить инсульт, сердечно-сосудистые, почечные осложнения, или смерть у 25% пациентов.

Обсуждение / Discussion

В результате моделирования было продемонстрировано, что проведение ФЗТ в течение 5 лет может сократить число жизнеугрожающих осложнений у пациентов с БФ на 25%. Также было показано, что раннее назначение препаратов ФЗТ (в течение двух лет после появления симптомов) позволяет значительно улучшить исходы пациентов с БФ и дополнительно (по сравнению с более поздним началом терапии) предотвратить основные осложнения более, чем у 20% пациентов. Существуют основания полагать, что помимо снижения частоты неблагоприятных событий, также будет наблюдаться повышение качества жизни пациентов, в т.ч. за счет снижения болевых ощущений.

Следует отметить, что в нашем исследовании мы вынуждены были опираться на данных зарубежных регистров, а российская популяция может значительно отличаться из-за гораздо большего числа пациентов с уже развившимися осложнениями, в т.ч. из-за поздней постановки диагноза.

В настоящее время существуют очевидные сложности, связанные с несовершенством процесса выявления пациентов – проявления БФ при отсутствии осведомленности о заболевании легко принять за симптомы иных заболеваний. Таким образом можно предполагать, что многие пациенты с БФ в РФ не имеют установленного диагноза и не получают адекватного лечения. Для совершенствования процесса диагностики и увеличения доли пациен-

тов, заболевание у которых выявляется на ранних стадиях, необходимо повышение осведомленности врачей о БФ.

Проблема ведения пациентов с БФ в России связана с целым рядом причин, среди которых – низкая осведомленность врачей первичного звена о болезни Фабри, связанная с этим поздняя диагностика, отсутствие единой маршрутизации на региональном и федеральном уровне. Рекомендованная в федеральных центрах терапия БФ часто оспаривается либо не выполняется в регионах, что может быть связано с недостатком понимания проблемы БФ и дефицитом региональных бюджетов.

Пример с рядом других редких, хронических дорогостоящих заболеваний, включенных в 2008 г. в программу «7 нозологий», расширенную в 2018 г. еще на пять заболеваний, подтверждает, что доступ к дорогостоящей, но эффективной патогенетической терапии можно улучшить, перенеся финансирование лекарственного обеспечения на федеральный уровень.

В настоящем исследовании не проводились ни оценка затрат на проведение ФЗТ, ни сравнение затрат на ФЗТ с использованием одного или другого препарата в силу того, что затраты на терапию во многом определяются массой тела пациента. Так, у пациентов с массой тела от 52,5 до 70 кг затраты за год терапии агалсидазой альфа составят 11,12 млн руб.², а агалсидазой бета – 9,62 млн руб. В то же время у пациента с массой тела более 70, но менее 87,5 кг менее затратным является использование агалсидазы альфа: год терапии будет стоить 13,91 млн руб. по сравнению с 14,43 млн руб. при назначении агалсидазы бета. Таким образом, при отсутствии доказательных данных о клиническом преимуществе одного или другого препарата лечащий врач должен индивидуально выбирать препарат для пациента.

Проведение ФЗТ, как и любого другого патогенетического лечения при орфанных заболеваниях, требует значительных финансовых затрат, которые в настоящий момент возложены на ограниченные региональные бюджеты. Как следствие, для многих пациентов с БФ ограничивается доступ к ФЗТ, что приводит к тому, что терапия если и начинается, то со значительным опозданием, когда ее ценность для пациента снижается. При этом следует отметить, что поскольку большинство пациентов с БФ являются лицами трудоспособного возраста, в т.ч. в возрасте до 40 лет, задачу обеспечения доступа пациентов к лечению можно отнести к стратегическим задачам системы здравоохранения РФ.

Заключение / Conclusion

Раннее начало ферментозаместительной терапии у пациентов с болезнью Фабри позволяет существенно замедлить развитие у них тяжелых, жизнеугрожающих осложнений, увеличить продолжительность и повысить качество их жизни.

² Все расчеты основаны на зарегистрированных инструкциях по медицинскому применению препаратов и ценах в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, без учета торговых надбавок и НДС.

Литература:

- Brady R. O., Gal A. E., Bradley R. M., Martensson E., Warshaw A. L., Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. N Engl J Med. 1967; 276 (21): 1163-7.
- Kint J. A. Fabry's disease: alpha-galactosidase deficiency. Science. 1970; 167 (3922): 1268-9.
- Мухин Н., Моисеев В., Моисеев С., Фомин В., Кобалава Ж., Пулин А. Диагностика и лечение болезни Фабри. Клиническая фармакология и терапия. 2013; 22 (2): 11-20.
- Кузенкова Л. М., Намазова-Баранова Л., Подклетнова Т., Геворкян А., Вашакмадзе Н., Савостьянов К., Студеникин В., Пушков С. Болезнь Фабри: особенности заболевания у детей и подростков. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14 (3): 341-8.
- Warnock D. G., West M. L. Diagnosis and management of kidney involvement in Fabry disease. Adv Chronic Kidney Dis. 2006; 13 (2): 138-47.
- Basic-Jukic N., Kes P., Coric M., Basic-Kes V. Renal complications of Fabry disease. Curr Pharm Des. 2013; 19 (33): 6046-50.
- Desnick R., Ioannou Y., Eng C. α -galactosidase A deficiency: Fabry disease. The metabolic and molecular bases of inherited disease. (eds Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D.) p3733-3774. Book α -galactosidase A deficiency: Fabry disease. The metabolic and molecular bases of inherited disease. (eds Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D.) p3733-3774. Editor McGraw-Hill. New York. 2001.
- Beck M. Demographics of FOS – the Fabry Outcome Survey. Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS. Mehta A. et al. Oxford. 2006.

9. Ginsberg L. Nervous system manifestations of Fabry disease: data from FOS – the Fabry Outcome Survey. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Mehta A. et al. Oxford. 2006.

10. Schiffmann R., Warnock D.G., Banikazemi M., Bultas J., Linthorst G.E., Packman S., Sorensen S.A., Wilcox W.R., Desnick R.J. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24 (7): 2102-11.

11. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Фабри. 2015 [Электронный ресурс] URL: <http://morozdgbk.rf/wp-content/uploads/2017/03/Федеральные-клинические-рекомендации-по-диагностике-и-лечению-болезни-Фабри-2015г.pdf>. Дата обращения: 06.06.2018.

12. Mehta A., Beck M., Eyskens F., Feliciani C., Kantola I., Ramaswami U., Rolfs A., Rivera A., Waldek S., Germain D.P. Fabry disease: a review of current management strategies. *Qjm*. 2010; 103 (9): 641-59.

13. El Dib R., Goma H., Carvalho R.P., Camargo S.E., Bazan R., Barretti P., Barreto F.C. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 7: Cd006663.

14. Schiffmann R., Kopp J.B., Austin H.A., 3rd, Sabnis S., Moore D.F., Weibel T., Balow J.E., Brady R.O. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *Jama*. 2001; 285 (21): 2743-9.

15. Hughes D.A., Elliott P.M., Shah J., Zuckerman J., Coghlan G., Brookes J., Mehta A.B. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart*. 2008; 94 (2): 153-8.

16. Banikazemi M., Bultas J., Waldek S., Wilcox W.R., Whitley C.B., McDonald M., Finkel R., Packman S., Bichet D.G., Warnock D.G., Desnick R.J. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 146 (2): 77-86.

17. Bierer G., Balfe D., Wilcox W.R., Mosenifar Z. Improvement in serial cardiopulmonary exercise testing following enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Inher Metab Dis*. 2006; 29 (4): 572-9.

References:

1. Brady R.O., Gal A.E., Bradley R.M., Martensson E., Warshaw A.L., Laster L. Enzymatic defect in Fabry's disease. Ceramidetrihexosidase deficiency. *N Engl J Med*. 1967; 276 (21): 1163-7.

2. Kint J.A. Fabry's disease: alpha-galactosidase deficiency. *Science*. 1970; 167 (3922): 1268-9.

3. Muhin N., Moiseev V., Moiseev S., Fomin V., Kobalava Zh., Pulin A. Diagnosis and treatment of Fabry disease. *Klinicheskaja farmakologija i terapija* (in Russian). 2013; 22 (2): 11-20.

4. Kuzenkova L.M., Namazova-Baranova L., Podkletnova T., Gevorkjan A., Vashakmadze N., Savost'janov K., Studenikin V., Pushkov S. Fabry disease: features of the disease in children and adolescents. *Voprosy sovremennoj pediatrii* (in Russian). 2015; 14 (3): 341-8.

5. Warnock D.G., West M.L. Diagnosis and management of kidney involvement in Fabry disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2006; 13 (2): 138-47.

6. Basic-Jukic N., Kes P., Coric M., Basic-Kes V. Renal complications of Fabry disease. *Curr Pharm Des*. 2013; 19 (33): 6046-50.

7. Desnick R., Ioannou Y., Eng C. α -galactosidase A deficiency: Fabry disease. The metabolic and molecular bases of inherited disease. (eds Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D.) p3733-3774. Book α -galactosidase A deficiency: Fabry disease. The metabolic and molecular bases of inherited disease. (eds Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D.) p3733-3774. Editor McGraw-Hill. New York. 2001.

18. Eng C.M., Guffon N., Wilcox W.R., Germain D.P., Lee P., Waldek S., Caplan L., Linthorst G.E., Desnick R.J. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med*. 2001; 345 (1): 9-16.

19. Sirrs S.M., Bichet D.G., Casey R., Clarke J.T., Lemoine K., Doucette S., West M.L. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Mol Genet Metab*. 2014; 111 (4): 499-506.

20. Vedder A.C., Linthorst G.E., Houge G., Groener J.E., Ormel E.E., Bouma B.J., Aerts J.M., Hirth A., Hollak C.E. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS One*. 2007; 2 (7): e598.

21. Wyatt K., Henley W., Anderson L., Anderson R., Nikolaou V., Stein K., Klinger L., Hughes D., Waldek S., Lachmann R., Mehta A., Vellodi A., Logan S. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health Technol Assess*. 2012; 16 (39): 1-543.

22. Beck M., Hughes D., Kampmann C., Larroque S., Mehta A., Pintos-Morell G., Ramaswami U., West M., Wijatyk A., Giugliani R. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Genet Metab Rep*. 2015; 3: 21-7.

23. Linhart A., Hughes D., Gurevich A., Joseph A., Kerstens R., Feriozzi S. (2017) Prompt agalsidase alfa therapy initiation after symptom onset is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in the Fabry Outcome Survey. Presented at: 13th Annual Research Meeting on We're Organizing Research for Lysosomal Diseases (WORLD), San Diego, CA.

24. Diaby V., Adunlin G., Montero A.J. Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial. *Pharmacoeconomics*. 2014; 32 (2): 101-8.

25. Guyot P., Ades A.E., Ouwens M.J., Welton N.J. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012; 12: 9.

8. Beck M. Demographics of FOS – the Fabry Outcome Survey. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Mehta A. et al. Oxford. 2006.

9. Ginsberg L. Nervous system manifestations of Fabry disease: data from FOS – the Fabry Outcome Survey. *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS*. Mehta A. et al. Oxford. 2006.

10. Schiffmann R., Warnock D.G., Banikazemi M., Bultas J., Linthorst G.E., Packman S., Sorensen S.A., Wilcox W.R., Desnick R.J. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24 (7): 2102-11.

11. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry disease. 2015 (in Russian) [Electronic resource] URL: <http://morozdgbk.rf/wp-content/uploads/2017/03/Federal'nye-klinicheskie-rekomendacii-po-diagnostike-i-lecheniju-bolezni-Fabri-2015g.pdf>. Accessed: 06.06.2018.

12. Mehta A., Beck M., Eyskens F., Feliciani C., Kantola I., Ramaswami U., Rolfs A., Rivera A., Waldek S., Germain D.P. Fabry disease: a review of current management strategies. *Qjm*. 2010; 103 (9): 641-59.

13. El Dib R., Goma H., Carvalho R.P., Camargo S.E., Bazan R., Barretti P., Barreto F.C. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 7: Cd006663.

14. Schiffmann R., Kopp J.B., Austin H.A., 3rd, Sabnis S., Moore D.F., Weibel T., Balow J.E., Brady R.O. Enzyme replacement therapy in Fabry disease: a randomized controlled trial. *Jama*. 2001; 285 (21): 2743-9.

15. Hughes D. A., Elliott P. M., Shah J., Zuckerman J., Coghlan G., Brookes J., Mehta A. B. Effects of enzyme replacement therapy on the cardiomyopathy of Anderson-Fabry disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial of agalsidase alfa. *Heart*. 2008; 94 (2): 153-8.
16. Banikazemi M., Bultas J., Waldek S., Wilcox W. R., Whitley C. B., McDonald M., Finkel R., Packman S., Bichet D. G., Warnock D. G., Desnick R. J. Agalsidase-beta therapy for advanced Fabry disease: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007; 146 (2): 77-86.
17. Bierer G., Balfe D., Wilcox W. R., Mosenifar Z. Improvement in serial cardiopulmonary exercise testing following enzyme replacement therapy in Fabry disease. *J Inherit Metab Dis*. 2006; 29 (4): 572-9.
18. Eng C. M., Guffon N., Wilcox W. R., Germain D. P., Lee P., Waldek S., Caplan L., Linthorst G. E., Desnick R. J. Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med*. 2001; 345 (1): 9-16.
19. Sirrs S. M., Bichet D. G., Casey R., Clarke J. T., Lemoine K., Doucette S., West M. L. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Mol Genet Metab*. 2014; 111 (4): 499-506.
20. Vedder A. C., Linthorst G. E., Houge G., Groener J. E., Ormel E. E., Bouma B. J., Aerts J. M., Hirth A., Hollak C. E. Treatment of Fabry disease: outcome of a comparative trial with agalsidase alfa or beta at a dose of 0.2 mg/kg. *PLoS One*. 2007; 2 (7): e598.
21. Wyatt K., Henley W., Anderson L., Anderson R., Nikolaou V., Stein K., Klinger L., Hughes D., Waldek S., Lachmann R., Mehta A., Vellodi A., Logan S. The effectiveness and cost-effectiveness of enzyme and substrate replacement therapies: a longitudinal cohort study of people with lysosomal storage disorders. *Health Technol Assess*. 2012; 16 (39): 1-543.
22. Beck M., Hughes D., Kampmann C., Larroque S., Mehta A., Pintos-Morell G., Ramaswami U., West M., Wijatyk A., Giugliani R. Long-term effectiveness of agalsidase alfa enzyme replacement in Fabry disease: A Fabry Outcome Survey analysis. *Mol Genet Metab Rep*. 2015; 3: 21-7.
23. Linhart, A; Hughes, D; Gurevich, A; Joseph, A; Kerstens, R; Feriozzi, S; (2017) Prompt agalsidase alfa therapy initiation after symptom onset is associated with improved renal and cardiovascular outcomes in the Fabry Outcome Survey. Presented at: 13th Annual Research Meeting on We're Organizing Research for Lysosomal Diseases (WORLD), San Diego, CA.
24. Diaby V., Adunlin G., Montero A. J. Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial. *Pharmacoeconomics*. 2014; 32 (2): 101-8.
25. Guyot P., Ades A. E., Ouwens M. J., Welton N. J. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 2012; 12: 9.

Сведения об авторах:

Игнатьева Виктория Игоревна – научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ. E-mail: ignatjeva@hta-rus.ru.

Моисеев Сергей Валентинович – д.м.н., заведующий кафедрой внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Буланов Николай Михайлович – ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>; Scopus Author ID: 43461093400.

Каровайкина Екатерина Александровна – ассистент кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0621-7054>.

Моисеев Алексей Сергеевич – клинический ординатор факультета фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4390-4467>.

About the authors:

Viktoria I. Ignatyeva – Researcher at the Center for Health Technology Assessment, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. E-mail: ignatjeva@hta-rus.ru.

Sergey V. Moiseev – MD, Doctor of Medical Science, Head of the Department of Internal & Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare of Russia.

Nikolay M. Bulanov – MD, Assistant, Department of Internal & Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare of Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3989-2590>; Scopus Author ID: 43461093400.

Ekaterina A. Karovaikina – MD, Assistant, Department of Internal & Occupational Diseases and Rheumatology, Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Healthcare of Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0621-7054>.

Alexey S. Moiseev – Clinical Intern, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4390-4467>.