

# Оценка экономической целесообразности применения гадоверсетамида (ОптиМАРК) при МРТ с внутривенным контрастированием

Колбин А.С.<sup>1,2</sup>, Вилум И.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П.Павлова

<sup>2</sup> — Санкт-Петербургский государственный университет

**Абстракт.** Гадолиний содержащие контрастные средства применяют при выполнении магнитно-резонансной томографии (МРТ) для диагностики широкого круга заболеваний. Качество получаемых изображений зависит от используемой дозы парамагнетика. Целью настоящего исследования была клиничко-экономическая оценка применения гадоверсетамида (ОптиМАРК, Mallinckrodt Pharmaceuticals) для МРТ с контрастированием. В работе использовали анализ эффективности затрат, анализ минимизации затрат, анализ чувствительности. В результате использование гадоверсетамида является экономически целесообразным по сравнению с гадопентетовой кислотой и гадобутролом.

**Ключевые слова:** МРТ, контрастный препарат, фармакоэкономический анализ, анализ эффективности затрат, анализ минимизации затрат, анализ влияния на бюджет

## Assessment of the economic feasibility of gadoversetamida (OptiMARK) MRI with intravenous contrast

Kolbin A.S., Vilum I.A.

The first St. Petersburg State Medical University named after acad. IP Pavlova  
St. Petersburg State University

**Abstract.** Gadolinium based contrast agents are widely used in MRI in a diagnostic of variety of pathologies. The quality of contrast enhancement depends on the total dose. The aim of the study is to conduct a health economic evaluation of gadoversetamide (OptiMARK, Malickrodt Pharmaceuticals) in contrast enhanced MRI. The cost-effectiveness analysis, cost-minimizing analysis and sensitivity analysis and budget impact analysis were used modeling contrast enhanced MRI. In results, we can say that OptiMARK is cost-effective comparing to gadopentetic acid and gadobutrol.

**Key words:** MRI, contrast enhancement, health economic evaluation, cost-effectiveness analysis, cost-minimizing analysis, budget impact analysis

Автор, ответственный за переписку:

Колбин Алексей Сергеевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. E-mail: alex.kolbin@mail.ru, тел.: +7(921)759-04-49

### Актуальность

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сегодня является одним из наиболее распространённых методов диагностики, позволяющим неинвазивно получать медицинские диагностические изображения. Это один самых перспективных и совершенствующихся

методов лучевой диагностики, который за последнее время стал рутинным. МРТ позволяет получать изображения сравнимые по качеству с гистологическими срезами. Использование контрастных средств расширяет диагностические возможности метода МРТ, позволяя исследовать не только анатомию, но также и функцию органа [1]. Используемые в практи-

ке контрастные препараты представляют собой комплексные соединения тяжёлого металла гадолиния и органических лигандов. Наиболее распространённым является деление контрастных препаратов на внеклеточные и внутриклеточные (органоспецифические). Внеклеточные контрастные агенты имеют наиболее широкий спектр показаний к применению, в том числе МРТ всего тела. К группе внеклеточных контрастных средств относится гадоверсетамид (ОптиМАРК, Mallinckrodt Pharmaceuticals) [1].

### Цель исследования

Целью настоящей работы стала оценка экономической целесообразности применения гадоверсетамид для внутривенного контрастирования при выполнении МРТ при сравнении с гадодиамидом, гадопентетовой кислотой и гадобутролом.

### Методы

При проведении клинико-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты «Клинико-экономического исследования», применяемые в РФ [2]. Перспективой исследования является система здравоохранения, при этом в работе опирались на прямые медицинские затраты в системе здравоохранения. Затраты из личных средств пациентов, не прямые

медицинские затраты и не прямые затраты пациента в настоящем исследовании не учитывали. К прямым затратам относили: стоимость бесконтрастной МРТ, стоимость контрастного препарата, стоимость введения контрастного препарата, затраты системы здравоохранения на купирование нежелательных явлений, вызванных использованием контрастного препарата.

За эффективность (ЭФ) при использовании контрастных средств была взята действенность (efficacy), полученная в условиях клинических исследований (КИ) с оригинальными препаратами. Для этих целей был проведён систематический анализ данных литературы по применению гадоверсетамид, гадопентетовой кислоты, гадобутрола и гадодиамид при МРТ с контрастированием у взрослых. Поиск осуществляли в PubMed по следующим комбинациям ключевых слов: [gadoversetamide AND trial], [gadodiamide AND trial], [gadopentate AND trial], [gadobutrol AND trial], [gadoversetamide AND safety], [gadodiamide AND safety], [gadopentate AND safety], [gadobutrol AND safety]. В анализ вошли сравнительные исследования гадоверсетамид и других парамагнитных контрастных средств, а также исследования безопасности гадолиний содержащих агентов. В анализ не вошли исследования у детей. Вошедшие в анализ исследования приведены в табл. 1. Схематическое сравнение различных парамагнетиков согласно методологии выполнения сетевого мета-анализа [3], представлено на рис. 1.

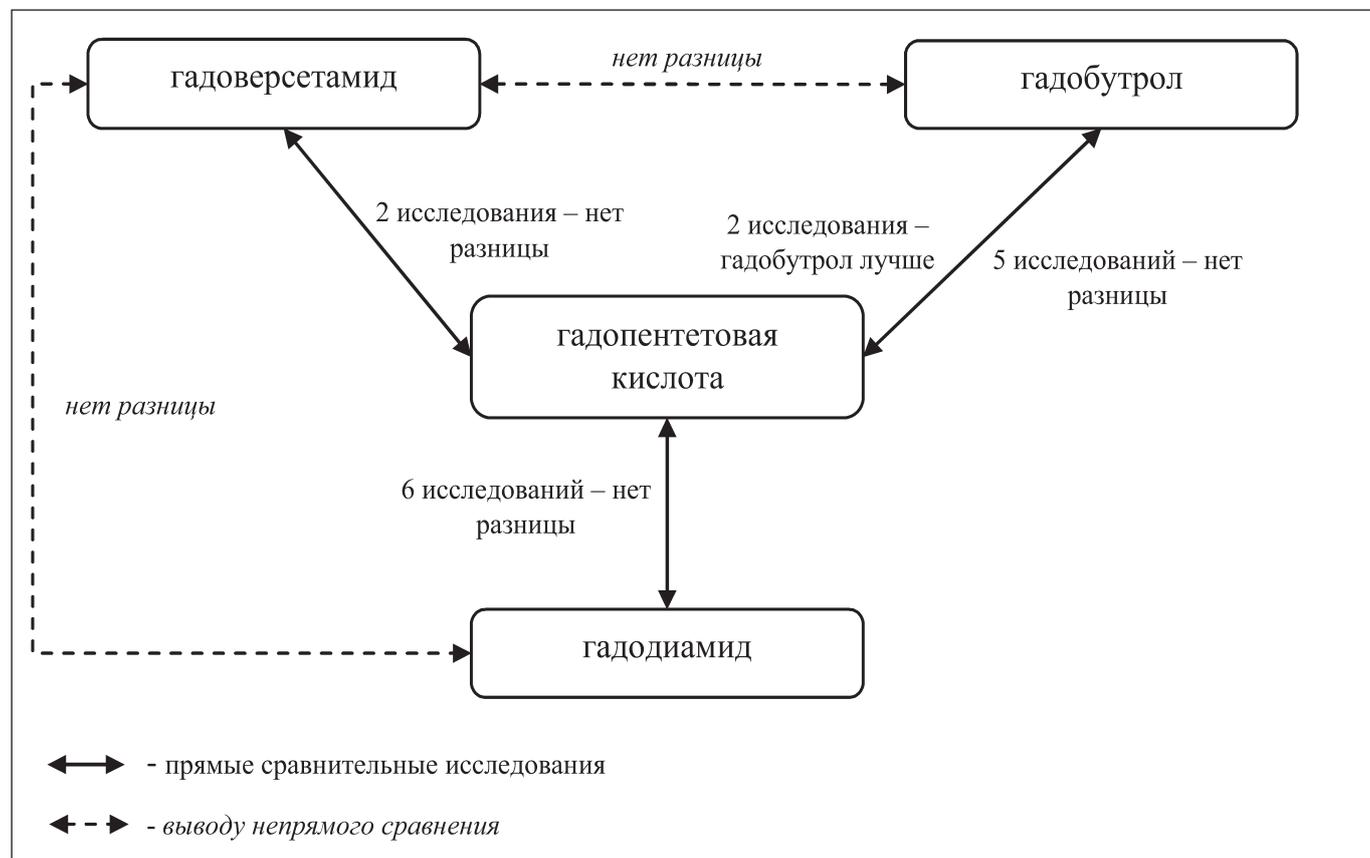


Рис. 1. Схематическое представление сети сравнительных исследований контрастных препаратов для МРТ

Таблица 1

## Исследования эффективности различных парамагнитных контрастных препаратов

Автор, год	Препараты	Вывод
Grossman R et al. [4]	гадоверсетамид, гадопентетовая кислота	нет разницы
Rubin DL et al. [5]	гадоверсетамид, гадопентетовая кислота	нет разницы
Durmus T et al. [6]	гадобутрол, гадопентетовая кислота	нет разницы
Anzalone N et al. [7]	гадобутрол, гадопентетовая кислота	гадобутрол лучше
Giesel FL et al. [8]	гадобутрол, гадопентетовая кислота	гадобутрол лучше
Hammerstingl R et al. [9]	гадобутрол, гадопентетовая кислота	нет разницы
Fink C et al. [10]	гадобутрол, гадопентетовая кислота	нет разницы
Kuwatsuru R et al. [11]	гадобутрол, гадопентетовая кислота	нет разницы
Durmus T et al. [12]	гадобутрол, гадопентетовая кислота	нет разницы
Akeson P et al. [13]	гадодиамид, гадопентетовая кислота	нет разницы
Schaefer PJ et al. [14]	гадодиамид, гадопентетовая кислота	нет разницы
Chanalet S et al. [15]	гадодиамид, гадопентетовая кислота	нет разницы
Vogl TJ et al. [16]	гадодиамид, гадопентетовая кислота	нет разницы
Valk J et al. [17]	гадодиамид, гадопентетовая кислота	нет разницы
Myhr G et al. [18]	гадодиамид, гадопентетовая кислота	нет разницы

Как видно исходя из данных табл. 1 и рис. 1 в большинстве прямых сравнительных исследований различных контрастных препаратов не было обнаружено разницы в эффективности. Прямых сравнительных исследований гадоверсетамида и гадодиамида, гадоверсетамида и гадобутрола нам обнаружить не удалось. Согласно выводам непрямого сравнения гадоверсетамид, гадопентетовая кислота, гадодиамид и гадобутрол не различаются по эффективности.

В соответствии с методологией клинико-экономического анализа используется анализ эффективности затрат с расчётом коэффициента эффективности затрат (CER — cost-effectiveness ratio) и инкрементального коэффициента эффективности затрат (ICER — incremental cost-effectiveness ratio) [19-23], а полученные результаты оцениваются относительно такого показателя, как «порог готовности общества платить» (порог фармакоэкономической целесообразности — cost-effectiveness threshold), который в свою очередь рассчитывают, как трёхкратный внутренний валовой продукт на душу населения [21]. Учитывая равную эффективность всех сравниваемых препаратов в настоящем исследовании применяли анализ минимизации затрат (CMA — cost minimizing analysis).

Исходя из особенностей прямых затрат и показателей эффективности при диагностических исследованиях, которые характеризуются ограничением времени наблюдения за пациентом и длительностью самого МРТ исследования, применяли метод построения дерева принятия решений. Была построена фармакоэкономическая модель для моделирования затрат и эффективности при МРТ с контрастированием (рис. 2). Модель начинали с выбора контрастного препарата для МРТ и его дозы (ммоль/кг массы тела). Понятие «горизонт моделирования» в настоящем исследовании не применимо, т.к. наблюдение за

моделируемыми пациентами заканчивалось после выполнения им магнитно-резонансной томографии.

**Источники данных для математического моделирования.** Оценочная модель позволяет рассчитать стоимость одного МРТ исследования с применением контрастного препарата, а также прямые медицинские затраты на купирование нежелательных явлений при их использовании. Сравнимые в исследовании препараты имеют достаточно долгую историю применения, поэтому при поиске данных о частоте и выраженности НЯ руководствовались следующими критериями включения:

- ретроспективные и/или обсервационные исследования;
- широкие исследования безопасности;
- количество включённых пациентов измеряется тысячами и десятками тысяч.

В анализ безопасности не вошли моноцентровые исследования безопасности и исследования с немногочисленным количеством участников (менее 1000 пациентов). Частота НЯ для сравниваемых препаратов приведена в табл. 2.

Как видно исходя из данных табл. 2 все сравниваемые стратегии характеризуются крайне низкой частотой НЯ, подавляющее большинство из которых являются реакциями лёгкой степени. Большинство такого рода реакций купируются самостоятельно и не требуют активного медицинского вмешательства. Даже если допустить, что коррекция таких реакций требует амбулаторной консультации врача-терапевта (тошнота, рвота) и/или врача-дерматолога (кожная сыпь), то ЛС для коррекции этих НЯ применяются пациентом в амбулаторном режиме, а значит в данном случае отсутствуют затраты системы здравоохранения. Согласно Генерального тарифного соглашения ОМС

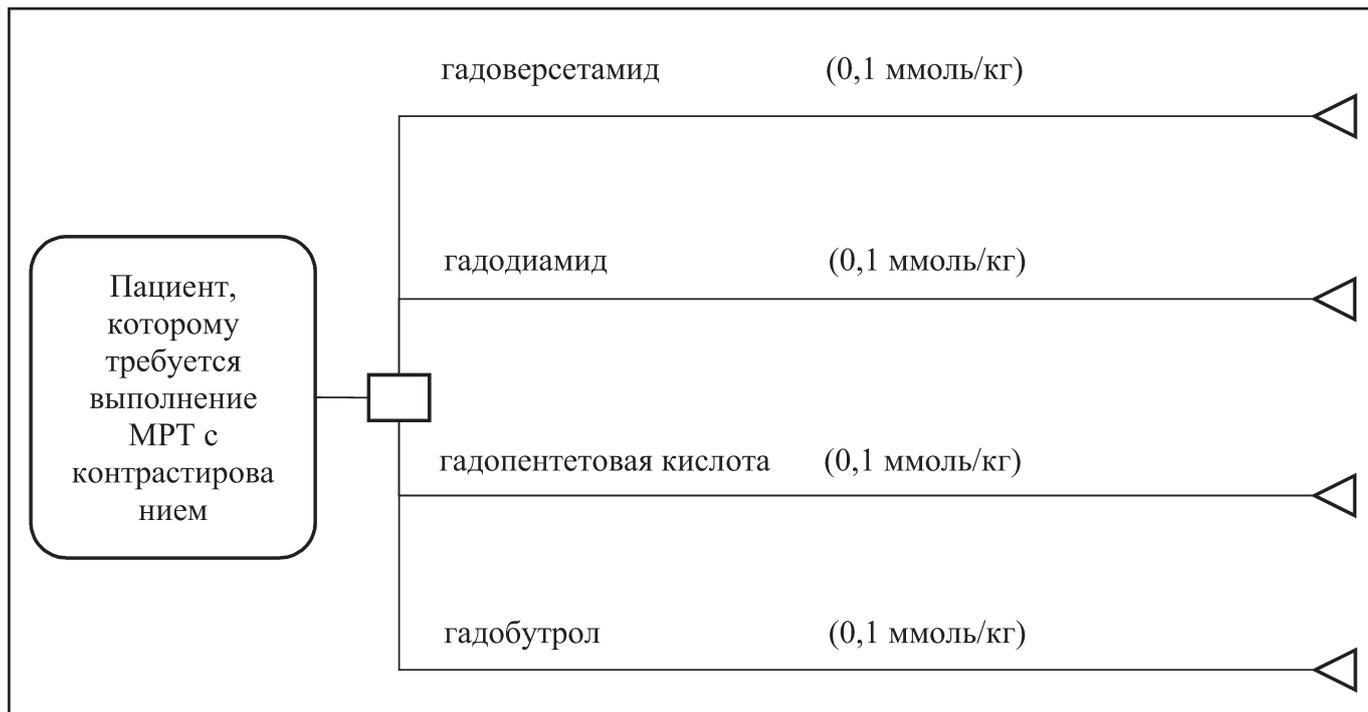


Рис. 2. Древо принятия решений, используемое в модели

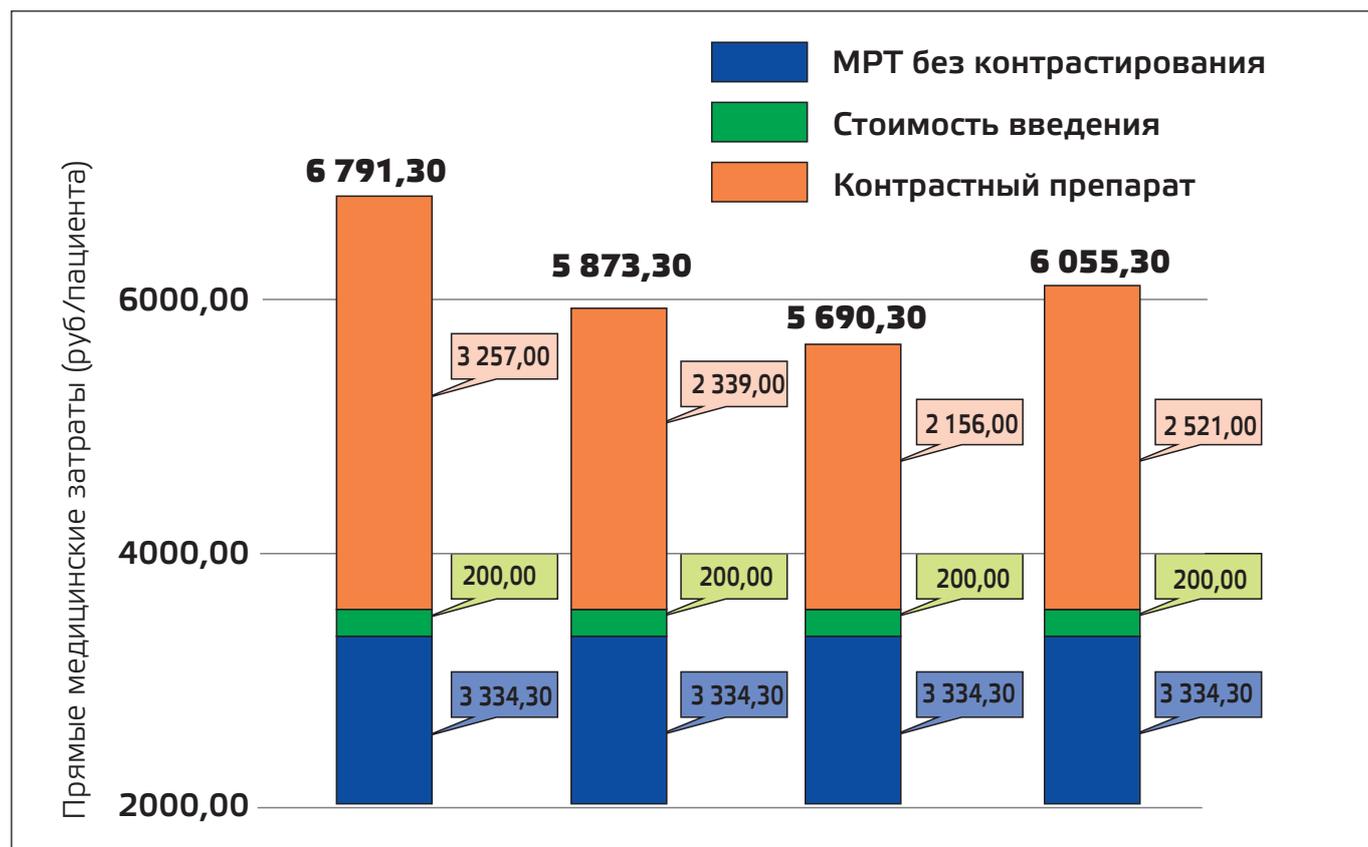


Рис. 3. Суммарные прямые затраты сравниваемых стратегий

Таблица 2

## Частота встречаемости нежелательных явлений для сравниваемых стратегий

Автор	Препарат	Общее число пациентов	Частота НЯ		
			Тошнота	Рвота	Кожная сыпь
Forsting M. et al. [24]	гадобутрол	14 299	0,25%	0,06%	0,1%
Brown J.J. et al. [25]	гадоверсетамид	1 663	2,6%	-	0,9%
Aslanian V. et al. [26]	гадодиамид	2 102	1,8%	-	-
Matsumura T. et al. [27]	гадопентетовая кислота	120 млн.	3,6%	3,0%	3,3%

Таблица 3

## Составляющие прямых затрат сравниваемых стратегий

Стратегия	Препарат	Форма выпуска	Цена, руб. [30]	Стоимость, руб.
гадобутрол	Гадовист	раствор для в/в введения 1,0 ммоль/мл, 7,5 мл	3 257,00	3 257,00
гадоверсетамид	ОптиМАРК	раствор для в/в введения 0,5 ммоль/мл, 15 мл	2 339,00	2 339,00
гадодиамид	Омнискан	раствор для в/в введения 0,5 ммоль/мл, 15 мл	2 156,00 [29]	2 156,00
гадопентетовая кислота	Магневист	раствор для в/в введения 0,5 ммоль/мл, 15 мл	2 521,00 [29]	2 521,00

(г. Санкт-Петербург) стоимость амбулаторной консультации врача-терапевта составляет 338,10 руб., врача-дерматолога — 278,90 руб. [28]. Учитывая крайне низкую частоту проявления таких реакций и невысокую стоимость амбулаторной помощи, затраты на купирование НЯ в абсолютных показателях становятся ниже предела погрешности расчётов и не оказывают влияния на результаты исследования. В этой связи было принято допущение не учитывать затраты на купирование НЯ при проведении дальнейшего анализа.

Прямые медицинские затраты системы здравоохранения включают:

- стоимость МРТ без контрастирования;
- стоимость введения контрастного вещества;
- стоимость контрастного препарата.

Составляющие прямых затрат приведены в табл. 3.

Стоимость МРТ без контрастирования составляет 3334,30 руб. [28], стоимость введения контрастного препарата составляет 200,00 руб. [31].

### Результаты

В соответствии с методологией анализа минимизации затрат [20, 23] для экономической оценки с перспективой системы здравоохранения достаточно определения суммарных прямых затрат. Суммарные прямые затраты сравниваемых стратегий приведены на рис. 3.

Как видно исходя из данных рис. 3. Наименьшие прямые затраты (5 690,30 руб./пац.) характерны для стратегии гадодиамид, которая и является доминирующей. Наибольшими прямыми затратами характеризуется стратегия гадобутрол — 6 791,30 руб./пац.

При этом разница суммарных прямых затрат между стратегиями гадоверсетамид и гадодиамид минимальная и составляет 183 руб./пац. (3,2%). Стратегия гадопентетовая кислота (входит в ПЖНВЛП) дороже стратегий гадодиамид и гадоверсетамид на 365 руб./пац. и 182 руб./пац., соответственно (6,0% и 3,0%, соответственно). Затраты на гадобутрол превышают затраты на гадоверсетамид на 918 руб./пац. (15,6%).

### Анализ чувствительности

Вероятностный анализ чувствительности был выполнен путём многократного одновременного изменения такого показателя как стоимость контрастных препаратов для проверки устойчивости результатов к изменениям входных параметров. Результаты проведённого анализа чувствительности полностью подтверждают выводы исследования.

### Выводы

Исследуемые гадолиний содержащие контрастные препараты обладают одинаковой эффективностью. Различия в безопасности сравниваемых парамагнитных лекарственных препаратов настолько незначительны, что не оказывают влияния на показатели экономической целесообразности.

Использование гадоверсетамида незначительно (3,2%) увеличивает затраты в сравнении с гадодиамидом (входит в ПЖНВЛП), но снижает затраты на 3,1% в сравнении гадопентетовой кислотой (входит в ПЖНВЛП).

Затраты на гадобутрол превышают затраты на гадоверсетамид на 15,6%.

Литература

1. Основы лучевой диагностики и терапии: национальное руководство / гл. ред. тома акад. РАМН С.К. Терновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 992 с. (Серия «Национальные руководства по лучевой диагностике и терапии» / гл. ред.
2. Министерства Здравоохранения Российской Федерации. приказ №163 от 27.05.2011. Об утверждении отраслевого стандарта «клинико-экономические исследования. Общие положения».
3. Piepho H.P. Network-meta analysis made easy: Detection of inconsistency using factorial analysis-of-variance models. BMC Med Res Methodol. 2014 May 10;14(1):61.
4. Grossman R. Magnetic resonance imaging in patients with central nervous system pathology: a comparison of OptiMARK (Gd-DTPA-BMEA) and Magnevist (Gd-DTPA). Invest Radiol. 2000 Jul;35(7):412-9.
5. Rubin D.L., Desser T.S., Semelka R. et al. A multicenter, randomized, double-blind study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of OptiMARK (gadoversetamide injection) compared with Magnevist (gadopentetate dimeglumine) in patients with liver pathology: results of a Phase III clinical trial. J Magn Reson Imaging. 1999 Feb;9(2):240-50.
6. Durmus T., Schilling R., Doebelin P. et al. Gadobutrol for magnetic resonance imaging of chronic myocardial infarction: intraindividual comparison with gadopentetate dimeglumine. Invest Radiol. 2012 Mar;47(3):183-8.
7. Anzalone N., Gerevini S., Scotti R. Detection of cerebral metastases on magnetic resonance imaging: intraindividual comparison of gadobutrol with gadopentetate dimeglumine. Acta Radiol. 2009 Oct;50(8):933-40.
8. Giesel F.L., Mehndiratta A., Risse F. et al. Intraindividual comparison between gadopentetate dimeglumine and gadobutrol for magnetic resonance perfusion in normal brain and intracranial tumors at 3 Tesla. Acta Radiol. 2009 Jun;50(5):521-30.
9. Hammerstingl R., Adam G., Ayuso J.R. et al. Comparison of 1.0 M gadobutrol and 0.5 M gadopentetate dimeglumine-enhanced magnetic resonance imaging in five hundred seventy-two patients with known or suspected liver lesions: results of a multicenter, double-blind, interindividual, randomized clinical phase-III trial. Invest Radiol. 2009 Mar;44(3):168-76.
10. Fink C., Bock M., Kiessling F. et al. Time-resolved contrast-enhanced three-dimensional pulmonary MR-angiography: 1.0 M gadobutrol vs. 0.5 M gadopentetate dimeglumine. J Magn Reson Imaging. 2004 Feb;19(2):202-8.
11. Kuwatsuru R., Takahashi S., Umeoka S. et al. A multicenter, randomized, controlled, single-blind comparison phase III study to determine the efficacy and safety of gadobutrol 1.0 M versus gadopentetate dimeglumine following single injection in patients referred for contrast-enhanced MRI of the body regions or extremities. J Magn Reson Imaging. 2014 Apr 1.
12. Durmus T., Vollnberg B., Schwenke C. et al. Dynamic contrast enhanced MRI of the prostate: comparison of gadobutrol and Gd-DTPA. Rofo. 2013 Sep;185(9):862-8.
13. Akeson P., Jonsson E., Haugen I. et al. Contrast-enhanced MRI of the central nervous system: comparison between gadodiamide injection and gadolinium-DTPA. Neuroradiology. 1995 Apr;37(3):229-33.
14. Schaefer P.J., Boudghene F.P., Brambs H.J. et al. Abdominal and iliac arterial stenoses: comparative double-blinded randomized study of diagnostic accuracy of 3D MR angiography with gadodiamide or gadopentetate dimeglumine. Radiology. 2006 Mar;238(3):827-40.
15. Chanalet S., Masson B., Boyer L. et al. Comparative studies of the tolerability of gadodiamide, dimeglumine gadopentetate and meglumine gadoterate in MRI tests of the central nervous system. J Radiol. 1995 Jul;76(7):417-21.
16. Vogl T.J., Mack M.G., Juergens M. et al. MR diagnosis of head and neck tumors: comparison of contrast enhancement with triple-dose gadodiamide and standard-dose gadopentetate dimeglumine in the same patients. AJR Am J Roentgenol. 1994 Aug;163(2):425-32.
17. Valk J., Algra P.R., Hazenberg C.J. et al. A double-blind, comparative study of gadodiamide injection and gadopentetate dimeglumine in MRI of the central nervous system. Neuroradiology. 1993;35(3):173-7.
18. Myhr G., Rinck P.A., Børseth A. et al. Gadodiamide injection and gadopentetate dimeglumine. A double-blind study in MR imaging of the CNS. Acta Radiol. 1992 Sep;33(5):405-9.
19. Под ред. Воробьева П.А. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи). 2004, Ньюдиамед: М. 404 с.
20. Под ред. Белоусов Ю.Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств 2000, М.: Общество клинических исследователей. 579 с.
21. Gold M.R. Cost-effectiveness in Health and Medicine. 1996, New York: Oxford University Press. 425.
22. Walley T., Haycox A., Boland A. Pharmacoeconomics. 2004: Elsevier Health Sciences. 216.
23. Под общей редакцией Белоусова Ю.Б. Оценка медицинских технологий, Рекомендации 2013 г. М.: Издательство ОКИ. — 2013.-40 с.
24. Forsting M., Palkowitsch P. Prevalence of acute adverse reactions to gadobutrol—a highly concentrated macrocyclic gadolinium chelate: review of 14,299 patients from observational trials. Eur J Radiol. 2010 Jun;74(3):e186-92.
25. Brown J.J., Kristy R.M., Stevens G.R. et al. The OptiMARK clinical development program: summary of safety data. J Magn Reson Imaging. 2002 Apr;15(4):446-55.
26. Aslanian V., Lemaigren H., Bunouf P. Evaluation of the clinical safety of gadodiamide injection, a new nonionic MRI contrast medium for the central nervous system: a European perspective. Neuroradiology. 1996 Aug;38(6):537-41.
27. Matsumura T., Hayakawa M., Shimada F. et al. Safety of gadopentetate dimeglumine after 120 million administrations over 25 years of clinical use. Magn Reson Med Sci. 2013 Dec 25;12(4):297-304.
28. Генеральное тарифное соглашение ОМС, г. Санкт-Петербург, [Электронный ресурс], URL: [http://www.spboms.ru/kiop/main?page\\_id=338](http://www.spboms.ru/kiop/main?page_id=338).
29. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Электронный ресурс], URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>
30. Официальный сайт Российской Федерации в сети Интернет для размещения информации о размещении заказов на поставки товаров, выполнение работ, оказание услуг. Данные мониторинга открытых аукционов за 2013 г. [Электронный ресурс], URL: <http://www.zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>
31. Цены на медицинские услуги СПб ГУЗ «Городская покровская больница». 2014 г. [Электронный ресурс], URL: <http://www.pokrov.spb.ru/stoimostq-uslug.html>