

# Фармакоэкономическая оценка применения апиксабана для лечения и профилактики венозных тромбоемболий в общей популяции и популяции пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями

Колбин А. С.<sup>1</sup>, Касимова А. Р.<sup>1,2</sup>, Гиляревский С. Р.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р. Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва, Россия

**Аннотация.** Цель. Провести фармакоэкономический анализ применения лекарственного средства Эликвис® (апиксабан), относящегося к классу прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК), для лечения и профилактики тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоемболии лёгочной артерии (ТЭЛА), в том числе у пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, по сравнению с применением других антикоагулянтов. *Материалы и методы.* Экономическая оценка выполнена с позиции системы здравоохранения Российской Федерации. Сравнительная оценка эффективности ПОАК проводилась на основании комбинированного показателя частоты развития венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО) и смерти от ВТЭО, а также смерти от любых причин. Оценка безопасности — на основании показателя частоты развития больших кровотечений (БК) и клинически значимых небольших кровотечений (КЗНК). Оценку выполняли на основании данных, полученных в ходе ранее выполненных метаанализов, результаты которых были опубликованы. Суммарные расходы на ведение пациента для каждой из сравниваемых альтернативных тактик лечения оценивали с помощью расчёта стоимости курса лекарственной терапии, а также расходов на купирование нежелательных явлений в горизонте исследования, составившем 12 мес. Вывод о наиболее предпочтительной альтернативе делали на основании данных о соотношении стоимости лечения и эффективности. *Результаты.* Приём апиксабана по сравнению с применением дабигатрана и ривароксабана сопровождался более низким риском развития БК и КЗНК. Кроме того, у пациентов, принимавших апиксабан, установлена тенденция к снижению риска смерти от любой причины по сравнению с пациентами, у которых применяли дабигатран и ривароксабан, не достигшая статистической значимости, что, в свою очередь, обусловило выбор метода фармакоэкономического анализа — «минимизация затрат». Установлено, что наименьшими затратами характеризуется применение апиксабана, расходы на ведение одного пациента составили 59 271,89 руб. в год, что на 28,8% и 27,2% ниже аналогичных затрат на схемы лечения оригинальными лекарственными препаратами дабигатраном и ривароксабаном соответственно. Разница в затратах была обусловлена как стоимостью лечения осложнений (1362,80 руб. против 2536,30 руб. и 3 170,90 руб. для апиксабана, ривароксабана и дабигатрана соответственно), так и стоимостью курса лечения и профилактики ПОАК (31 514,20 руб. против 46 434,8 руб. и 46 790,6 руб. соответственно). Аналогичные результаты были достигнуты в группе пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, где ПОАК также позволяли в 4–5 раз сократить расходы в сравнении с применением низкомолекулярных гепаринов (НМГ). *Заключение.* Среди оригинальных ПОАК и традиционной терапии с применением НМГ, схема лечения, включающая апиксабан, обладает наилучшими показателями соотношения затрат и эффективности и является наиболее предпочтительной альтернативой с точки зрения фармакоэкономического анализа.

**Ключевые слова:** апиксабан; ривароксабан; дабигатран; фармакоэкономический анализ; фибрилляция предсердий; ишемический инсульт; венозные тромбоемболические осложнения; прямые пероральные антикоагулянты; тромбоз глубоких вен; тромбоемболия лёгочной артерии; пероральные антикоагулянты; низкомолекулярные гепарины

**Для цитирования:**

Колбин А. С., Касимова А. Р., Гиляревский С. Р. Фармакоэкономическая оценка применения апиксабана для лечения и профилактики венозных тромбозов в общей популяции и популяции пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями. *Качественная клиническая практика*. 2022;(4):38–49. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-4-38-49>

**Поступила:** 22 ноября 2022 г. **Принята:** 04 декабря 2022 г. **Опубликована:** 25 декабря 2022 г.

**Pharmacoeconomic evaluation of apixaban use for the treatment and prevention of venous thromboembolism in the general population and patients with oncological diseases**

Kolbin AS<sup>1</sup>, Kasimova AR<sup>1,2</sup>, Gilyarevskiy SR<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Academician I. P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> — Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics named after R. R. Vreden” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> — Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia

**Abstract.** *Aim.* To conduct a pharmacoeconomic analysis of the use of the drug Eliquis® (apixaban), belonging to direct oral anticoagulants (DOACs), for the treatment and prevention of deep vein thrombosis (DVT) and/or pulmonary embolism (PE), including in patients suffering from cancer disease compared with other anticoagulants. *Materials and Methods.* The economic assessment was made from the standpoint of the healthcare of the Russian Federation. Comparative evaluation of the effectiveness of DOACs was carried out on the basis of the combined rate of the incidence of VTE and death from VTE, as well as death from any cause. Safety assessment — based on the rate of major bleeding (MB) and clinically significant non-severe bleeding (CSNSB). The evaluation was performed on the basis of data obtained in the course of previously performed meta-analyses, the results of which were published. The total cost of patient management for each of the compared alternative treatment tactics was estimated by calculating the cost of a course of drug therapy, as well as the cost of managing adverse events in the study horizon, which was 12 months. The conclusion about the most preferred alternative was made on the basis of data on the relationship between the effectiveness and cost of treating the patient. *Results.* Apixaban compared with dabigatran and rivaroxaban was associated with a lower risk of developing MB and CSNSB. In addition, in patients taking apixaban, there was a trend towards a decrease in the risk of death from any cause compared with patients who used dabigatran and rivaroxaban, which did not reach statistical significance, which in turn led to the choice of the method of pharmacoeconomic analysis — “cost minimization”. It has been established that the use of apixaban is characterized by the lowest costs, the cost of managing one patient amounted to 59 271,89 rubles per year, which is 28,8 % and 27,2 % lower than similar costs for treatment regimens with the original drugs dabigatran and rivaroxaban, respectively. The difference in costs was due to both the cost of treating complications (1362.8 rubles vs. 2536.3 rubles vs. 3170.9 rubles for apixaban, rivaroxaban and dabigatran, respectively), and the cost of treatment and prophylaxis of DOACs (31 514,20 RUB vs 46 434,8 RUB vs 46 790,6 RUB, respectively). Similar results were achieved in the group of patients suffering from oncological diseases, as DOACs also allowed to reduce costs by 4–5 times compared with the use of LMWH. *Conclusion.* Among the original DOACs and traditional LMWH therapies, the apixaban regimen has the best cost-effectiveness ratio and is the most preferred alternative in terms of pharmacoeconomic analysis.

**Keywords:** apixaban; rivaroxaban; dabigatran; pharmacoeconomic analysis; atrial fibrillation; ischemic stroke; venous thromboembolic complications; direct oral anticoagulants; deep vein thrombosis; pulmonary embolism; oral anticoagulants; low molecular weight heparins

**For citations:** Kolbin AS, Kasimova AR, Gilyarevskiy SR. Pharmacoeconomic evaluation of apixaban use for the treatment and prevention of venous thromboembolism in the general population and patients with oncological diseases. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2022;(4):X38–49. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-4-38-49>

**Received:** November 22, 2022. **Accepted:** December 04, 2022. **Published:** December 25, 2022

## Введение / Introduction

Венозные тромбозы — это осложнения (ВТЭО), включающие тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) и тромбоз глубоких вен (ТГВ), а также бессимптомные ВТЭО, представляют собой тяжелые осложнения, которые отрицательно влияют на течение многих заболеваний, включая сердечно-сосудистые (например, фибрилляция предсердий — ФП) и онкологические заболевания. Кроме того, риск развития

ВТЭО существенно увеличивается в период выполнения хирургических вмешательств, особенно при большом объеме вмешательства.

В России ежегодно регистрируются около 80 000 новых случаев ТГВ. У лиц пожилого и старческого возраста частота развития ТГВ увеличивается в несколько раз и достигает 200 случаев на 100 000 человек в год. Кроме того, у 30–50 % лиц с ТГВ развивается посттромботический синдром, который сопровождается развитием болей и ухудшением качества жизни.

Примерно у 10–30 % пациентов, выживших после развития первого ВТЭО, в течение 5 лет разовьётся ещё один эпизод ВТЭО [1]. Ежегодная частота установления диагноза ТЭЛА достигает 35–40 случаев на 100 000 человек [2]. К факторам риска развития ВТЭО относят пожилой возраст, хирургическое вмешательство, злокачественные новообразования, травмы и беременность [3].

Терапия антикоагулянтами эффективно устраняет клинические проявления заболевания и снижает частоту развития рецидивов ВТЭО и смертность [4]. Основные лекарственные средства для лечения ВТЭО в течение длительного периода включали нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ) в качестве начальной терапии с последующим переходом на приём антагонистов витамина К (АВК), обычно варфарина.

Внедрение в клиническую практику таких ПОАК, как апиксабан, ривароксабан, дабигатрана этексилат (далее дабигатран), существенно изменило возможности лечения ВТЭО. Такие лекарственные средства заменили ранее считавшиеся стандартными подходы к терапии ВТЭО с использованием гепаринов и АВК. В целом у пациентов с острым симптомным ВТЭО эффективность приёма препаратов, относящихся к классу ПОАК, сопоставима с таковой у варфарина, но применение ПОАК в таких случаях сопровождается существенно менее высоким риском развития кровотечений [5, 6]. Надёжность использования ПОАК с целью вторичной профилактики ВТЭО также подтверждена [3].

Наличие злокачественной опухоли влияет на систему гемостаза, что является дополнительным фактором риска развития как тромбозов, так и кровотечений. ВТЭО относят к одному из наиболее частых и опасных осложнений, которые развиваются не менее чем у 4–20 % онкологических пациентов и становятся одной из основных причин их смерти [7]. Пациенты с хирургическими вмешательствами и активными формами рака могут иметь повышенный риск развития ВТЭО, становящихся второй после прогрессирования основного заболевания причиной смерти онкологических пациентов [8–10]. Для лечения ВТЭО, обусловленного раком, в настоящее время рекомендуют несколько тактик лечения, выбор которых зависит от клинической ситуации. Основные применяемые в настоящее время подходы к лечению в таких случаях включают применение НМГ, ПОАК, НФГ, фондапаринукса, АВК и в редких случаях при наличии определённых показаний установку фильтра в нижнюю полую вену [9–11]. Парентеральные препараты обычно не включаются в практические руководства, несмотря на свою эффективность и необходимость снижения риска развития ВТЭО в период применения химиотерапии в условиях амбулаторной практики [12]. Высокая стоимость терапии и необходимость ежедневных инъекций становятся дополнительными факторами, ограничива-

ющими использование указанных средств в такой клинической ситуации. Учитывая представленные данные, оценка экономической эффективности использования различных терапевтических тактик лечения ВТЭО представляет особый интерес. Таким образом, **целью данного исследования стала** клинико-экономическая оценка применения лекарственного препарата Эликвис® (апиксабан) для лечения и профилактики ТГВ и ТЭЛА, в том числе у популяции пациентов с онкологическими заболеваниями.

### Материалы и методы исследования / Materials and methods

Экономическая оценка проводилась с позиции системы здравоохранения Российской Федерации. Все виды клинико-экономического анализа выполнены в соответствии с отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования», применяемым в РФ [15]. Выполнен анализ прямых затрат в системе здравоохранения, анализ «затраты-эффективность» и анализ чувствительности. Анализ «затраты-эффективность» подразумевает расчёт отношения стоимости вмешательства к единице эффективности, что позволяет соотнести расходы и клиническую эффективность сравниваемых тактик лечения. Чем ниже показатель «затраты-эффективность», тем меньше финансовых затрат требуется для достижения эффекта и тем более обоснованным можно считать применение тактики. Частным случаем проведения анализа «затраты-эффективность», в ситуации, когда отсутствуют статистически значимые различия в эффективности сравниваемых альтернатив, является анализ «минимизации затрат».

Для оценки сравнительных данных о клинической эффективности и безопасности рассматриваемых альтернатив, в ходе исследования был выполнен поиск и анализ литературных данных. В базах данных PubMed (MEDLINE), Scopus, eLibrary и «Киберленинка» были сделаны поисковые запросы, по ключевым словам, включавшим название лекарственного средства или общее название группы и слова, описывающие показания к их применению с целью профилактики и лечения пациентов с ВТЭО.

В отсутствие рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), напрямую сравнивающих эффективность и безопасность ПОАК, для проведения данного клинико-экономического анализа были отобраны результаты наиболее полного сетевого метаанализа РКИ, объединившего результаты исследований у взрослых пациентов с объективно подтверждённым диагнозом ТГВ, ТЭЛА или и тем и другим, получавших терапию лекарственными препаратами апиксабаном, дабигатраном, ривароксабаном, в сравнении со стандартными схемами лечения [14]. Метаанализ включал данные 6 РКИ III фазы, в том числе: апиксабана (РКИ, объединившее результаты

5395 пациентов), ривароксабана (два РКИ, включавшие данные 3423 и 4832 пациентов) и дабигатрана (два РКИ, включавшие данные 2539 и 2568 пациентов). В ходе исследования установлено, что у пациентов, принимавших апиксабан, отмечался меньший риск развития БК или клинически значимого нетяжёлого кровотечения (КЗНБК) по сравнению с пациентами, применявшими дабигатран (ОР<sub>БК</sub> = 0,4 (95 % ДИ 0,19–0,81)) или ривароксабан (ОР<sub>кзнбк</sub> = 0,47 (95 % ДИ 0,36–0,62)). Кроме того, у пациентов, принимавших апиксабан, по сравнению с пациентами, принимавшими дабигатран или ривароксабан, отмечалась тенденция к снижению риска смерти от любой причины, однако не достигшая статистически значимых различий. Основные критерии эффективности и безопасности представлены на рис. 1.

В свою очередь, в популяции пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, отношение рисков ВТЭО или гибели от ВТЭО для апиксабана в сравнении со стандартной схемой лечения (НМГ и варфарин) и ривароксабаном составило ОР<sub>ВТЭО</sub> = 0,35 (95 % ДИ 0,04–2,14) и ОР<sub>ВТЭО</sub> = 1,14 (95 % ДИ 0,05–42,1) соответственно, частота больших кровотечений ОР<sub>БК</sub> = 0,65 (95 % ДИ 0,06–2,97) и ОР<sub>БК</sub> = 3,06 (95 % ДИ 0,23–111,05) соответственно, частота клини-

чески значимых нетяжёлых кровотечений ОР<sub>кзнбк</sub> = 1,57 (95 % ДИ 0,28–8,76) и ОР<sub>кзнбк</sub> = 2,56 (95 % ДИ 0,21–32,46) соответственно, частота гибели пациентов от любых причин ОР<sub>смерть</sub> = 1,00 (95 % ДИ 0,63–1,77) и ОР<sub>смерть</sub> = 0,81 (95 % ДИ 0,31–1,82) соответственно.

Учитывая представленные данные, был сделан вывод об отсутствии статистически значимых различий в эффективности рассматриваемых альтернатив по критериям развития ВТЭО и смерти от ВТЭО или смерти от любых причин. В связи с этим в качестве метода клинко-экономического анализа был выбран фармакоэкономический метод анализ «минимизации затрат», подразумевающий в данном случае расчёт разницы в затратах за годовой курс ведения пациента при применении ПОАК или традиционных схем лечения (варфарин и НМГ). Данный показатель был рассчитан по следующей формуле:

$$\text{Минимизация затрат} = \text{Затраты}_a - \text{Затраты}_b, \text{ где}$$

*Затраты<sub>a</sub>* — прямые медицинские затраты за год лечения ЛС апиксабаном;

*Затраты<sub>b</sub>* — прямые медицинские затраты за год, связанные с применением других ПОАК или традиционных схем лечения (варфарин и НМГ).

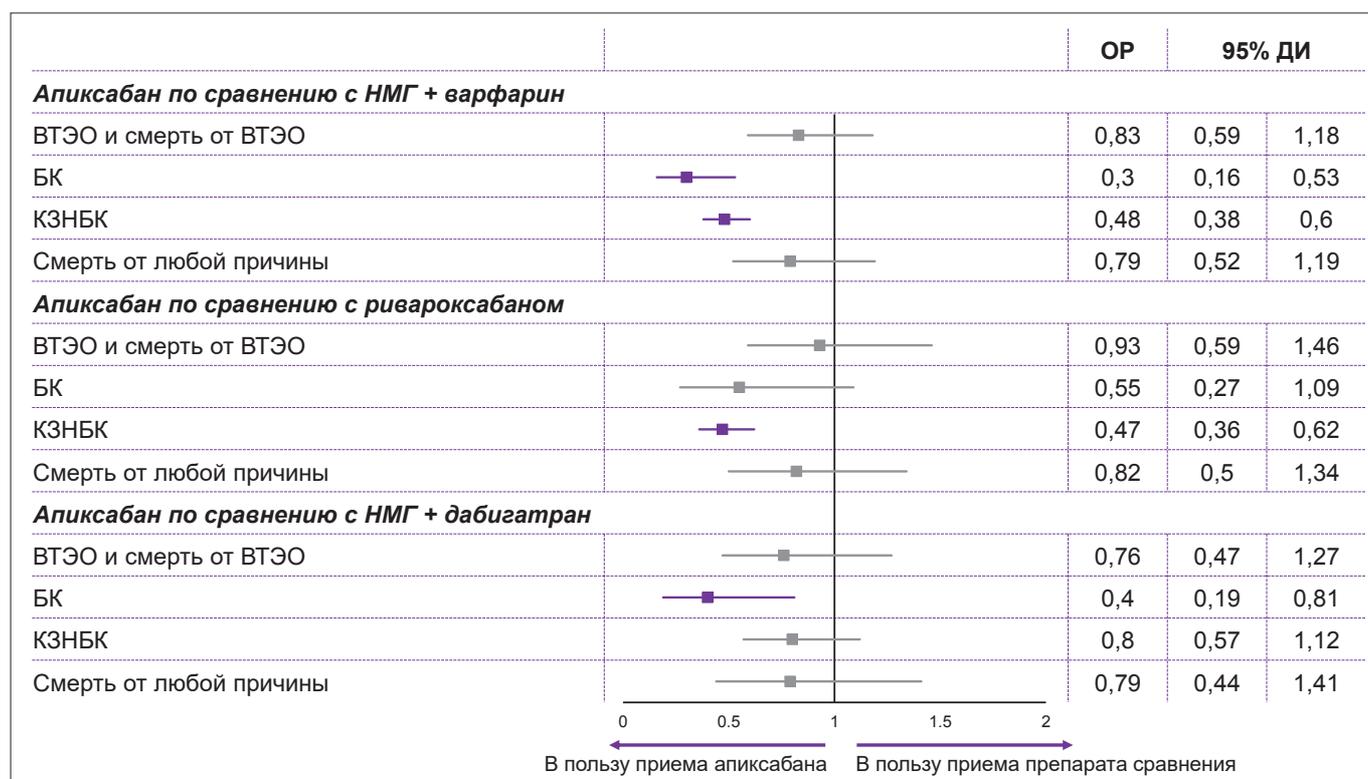


Рис. 1. Эффективность и безопасность применения антикоагулянтов при лечении ТГВ и ТЭЛА

Fig. 1. Efficacy and safety of anticoagulants in the treatment of DVT and PE

Примечания: ВТЭО — венозные тромбозмоболитические осложнения; НМГ — низкомолекулярный гепарин; БК — большие кровотечения; КЗНБК — клинически значимые нетяжёлые кровотечения.

Notes: ВТЭО — VTE — venous thromboembolism; НМГ — LMWH — low molecular weight heparin; БК — MB — major bleeding; КЗНБК — CSNSB — clinically significant non-severe bleeding.

В отсутствие статистически значимых различий в эффективности, с точки зрения анализа «минимизации затрат», фармакоэкономическим преимуществом обладает наиболее экономичная из сравниваемых альтернатив.

### Структура затрат

К прямым затратам относили затраты на лечение и последующую профилактику ВТЭО, затраты на купирование развившихся нежелательных явлений [НЯ] (БК и КЗНБК) и лечение рецидива ВТЭО при неэффективности сравниваемых схем лечения. Структура затрат на курс лекарственной терапии представлена в табл. 1. В ходе исследования рассматривались все торговые наименования оцениваемых ПОАК, входящие в перечень ЖНВЛП, при определении стоимости потребительской упаковки лекарственных препаратов использованы данные о зарегистрированных ценах из Государственного реестра предельных отпускных цен производителя [22]. Стоимость упаковки лекарственного препарата представлена с учётом НДС (10%) и средней предельной оптовой надбавки в субъектах РФ в 2022 году (12,18%). Учитывая многообразие форм выпуска рассматриваемых лекарственных препаратов, при расчётах использовался показатель средней стоимости единицы действующего вещества.

Расчёт частоты БК и КЗНБК основывался на данных об абсолютном риске их развития на фоне терапии апиксабаном 5 мг 2 раза в день — 1,790 и 2,083% пациентов за год соответственно, полученные согласно данным исследования *Cohen AT et al.* [14]. Для расчёта частоты развития кровотечений при использовании дабигатрана (150 мг 2 раза в день) и ривароксабана (20 мг 1 раз в день) это значение делилось на отношение рисков (ОР), полученное в ходе непрямого сравнения [14]:

- ОР для риска развития БК и КЗНБК при терапии апиксабаном 5 мг 2 раза в день по сравнению с дабигатраном 150 мг 2 раза в день — 0,4 (95% ДИ 0,19–0,81) и 0,8 (95% ДИ 0,57–1,12) соответственно;
- ОР для риска развития БК и КЗНБК при терапии апиксабаном 5 мг 2 раза в день по сравнению с ривароксабаном 20 мг 1 раз в день — 0,55 (95% ДИ 0,27–1,09) и 0,47 (95% ДИ 0,36–0,62) соответственно;
- ОР для риска развития БК и КЗНБК при терапии апиксабаном 5 мг 2 раза в день по сравнению с НМГ + варфарин — 0,30 (95% ДИ 0,16–0,53) и 0,48 (95% ДИ 0,38–0,60) соответственно.

Стоимость одного случая лечения клинически значимого кровотечения была принята равной стоимости госпитализации в круглосуточный стационар в связи с желудочно-кишечным кровотечением, стоимость тяжёлого кровотечения — принята за стоимость госпитализации в круглосуточный стационар в связи

с внутричерепным кровоизлиянием, при этом использовалась базовая ставка госпитализации согласно Программе государственных гарантий (ПГГ) в 2022 году, составившая 23 255,40 руб. Стоимость госпитализации была рассчитана по следующей формуле:

$AEC = BC \times KD \times (K3 \times KC \times KUC + KCLP)$ , где

*AEC* (*cost of treatment of adverse events*) — стоимость лечения нежелательных явлений, связанных с применением лекарственного препарата (круглосуточный стационар) для одного больного;

*BC* — средний норматив финансовых затрат на один случай госпитализации в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, за счёт средств ОМС; согласно ПГГ на 2022 год = 23255,4 руб.;

*KD* — коэффициент дифференциации, устанавливаемый для каждого региона в отдельности (среднее значение = 1);

*KC* — коэффициент специфики КСГ (базовый = 1);

*K3* — коэффициент затратоёмкости (составляет 1,42 — лёгочная эмболия, 2,82 — кровоизлияние в мозг, 0,39 — желудочно-кишечное кровотечение, 0,85 — тромбоз глубоких вен);

*KUC* — коэффициент уровня стационара МО (базовый = 1);

*KCLP* — коэффициент сложности лечения пациента (базовый = 0).

Аналогичным образом рассчитывались дополнительные расходы, связанные с эпизодами развития ВТЭО из-за неэффективности сравниваемых схем лечения, при этом предусматривалась возможность развития только одного рецидива ВТЭО у пациента. Частота ВТЭО основывалась на данных об абсолютном риске их развития на фоне терапии апиксабаном 5 мг 2 раза в день — 1,40% пациентов в год, полученные согласно данным исследования *Cohen AT et al.* [14]. Отношение рисков для риска развития ВТЭО при терапии апиксабаном 5 мг 2 раза в день по сравнению с дабигатраном 150 мг 2 раза в день — 0,76 (95% ДИ 0,47–1,27), по сравнению с ривароксабаном 20 мг 1 раз в день — 0,93 (95% ДИ 0,59–1,46) и по сравнению с НМГ + варфарин — 0,83 (95% ДИ 0,59–1,18).

Для подгруппы пациентов с онкологическим заболеванием сравниваемые альтернативы также не продемонстрировали значимых различий в частоте развития ВТЭО и смерти от ВТЭО, смерти от любых причин, применялся метод минимизации затрат и та же методология расчёта суммы прямых затрат на ведение пациента с учётом представленных выше для данной группы пациентов отношений рисков развития кровотечений и рецидивов ВТЭО. Учитывались режимы дозирования лекарственных средств, предусмотренные Практическими рекомендациями по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных (RUSSCO, 2021) [23], представлены в табл. 1.

Таблица 1

Затраты на лечение ТГВ и ТЭЛА

Table 1

Costs of treating DVT and PE

Стратегия	Режим дозирования лечение ВТЭО	Форма выпуска	Цена ЖНВЛП, руб.	Цена с учётом НДС и надбавки, руб.	Средняя стоимость мг/МЕ	Курсовая стоимость ЛС (6 мес.), руб.
Апиксабан (Эликвис)	10 мг 2 раза в сутки (7 дней), далее 5 мг 2 раза в сутки (6 мес.)	Таб. 5 мг № 60	2 070,07	2 554,42	8,52	16 147,34
		Таб. 5 мг № 20	691,04	852,73		
Ривароксабан (Ксарелто)	15 мг 2 раза в сутки 3 недели, далее 20 мг один раз в день (6 мес.)	Таб. 15 мг № 28	2 686,00	3 314,47	8,12	24 670,98
		Таб. 15 мг № 98	9 600,50	11 846,82		
		Таб. 15 мг № 100	10 231,20	12 625,10		
		Таб. 20 мг № 28	2 706,10	3 339,27	6,05	
		Таб. 20 мг № 98	9 575,50	11 815,98		
		Таб. 20 мг № 100	10 000,00	12 339,80		
Дабигатран (Прадакса)	150 мг 2 раза в день (до 6 мес. после предшествующей терапии эноксапарином 40 мг 5 дней)	Капс. 150 мг № 30	1 634,86	2 017,38	0,44	23 292,69
		Капс. 150 мг № 60	3 150,66	3 887,85		
		Капс. 150 мг № 180	9 439,79	11 648,51		
НМГ (эноксапарин)		Р-р, 10000 анти-Ха МЕ/мл, 0,8 мл № 5	1 965,00	2 424,77	0,05	
НМГ (эноксапарин) + варфарин (общая популяция)	НМГ 40 мг 10 дней, далее варфарин 5 мг/сутки 4 дня, далее 2,5–7,5 мг/сутки	Р-р, 10000 анти-Ха МЕ/мл, 0,8 мл № 5	1 965,00	2 424,77	0,05	5 426,35
		Таб. 2,5 мг № 100	135,49	167,19	0,67	
НМГ (эноксапарин) (онкология)	200 МЕ/кг 1 раз в день — 30 дней, затем 150 МЕ/кг 1 раз в день (6 мес.)	Р-р, 10000 анти-Ха МЕ/мл, 0,8 мл № 5	1 965,00	2 424,77	0,05	177 008,26

Примечание: НМГ — низкомолекулярный гепарин.  
 Note: НМГ — LMWH — low molecular weight heparin.

Результаты исследования / Results

Результаты моделирования эффектов терапии, применяемой в течение одного года, являющегося горизонтом планирования государственных закупок для лекарственных средств, в общей популяции пациентов свидетельствовали о том, что среди ПОАК наименьшими затратами характеризуется тактика лечения, основанная на приёме апиксабана, прямые расходы составили 59 272 руб. в год. В то же время суммарные затраты при использовании оригинальных препаратов ривароксабана и дабигатрана были на 27,2 и 28,8 % выше — соответственно 75 366 руб. и 76 356 руб. в расчёте на одного паци-

ента. Применение воспроизведённых препаратов ривароксабана снижало дополнительные расходы до 5,4–8,2 % на пациента. Преимущество апиксабана над другими ПОАК достигалось за счёт меньшей стоимости курса лекарственной терапии [ЛТ] (суммарные расходы на лечение и профилактику ВТЭО в течение года составили 31 514,21 руб. — апиксабан, 46 434,77 руб. — ривароксабан и 46 790,55 руб. — дабигатран) и сокращением дополнительных затрат, связанных с развитием НЯ — БК и КЗНБК (1362,8 руб. на фоне апиксабана в сравнении с 2536,3 руб. и 3170,9 руб. для схем лечения ривароксабана и дабигатрана соответственно) (рис. 2).

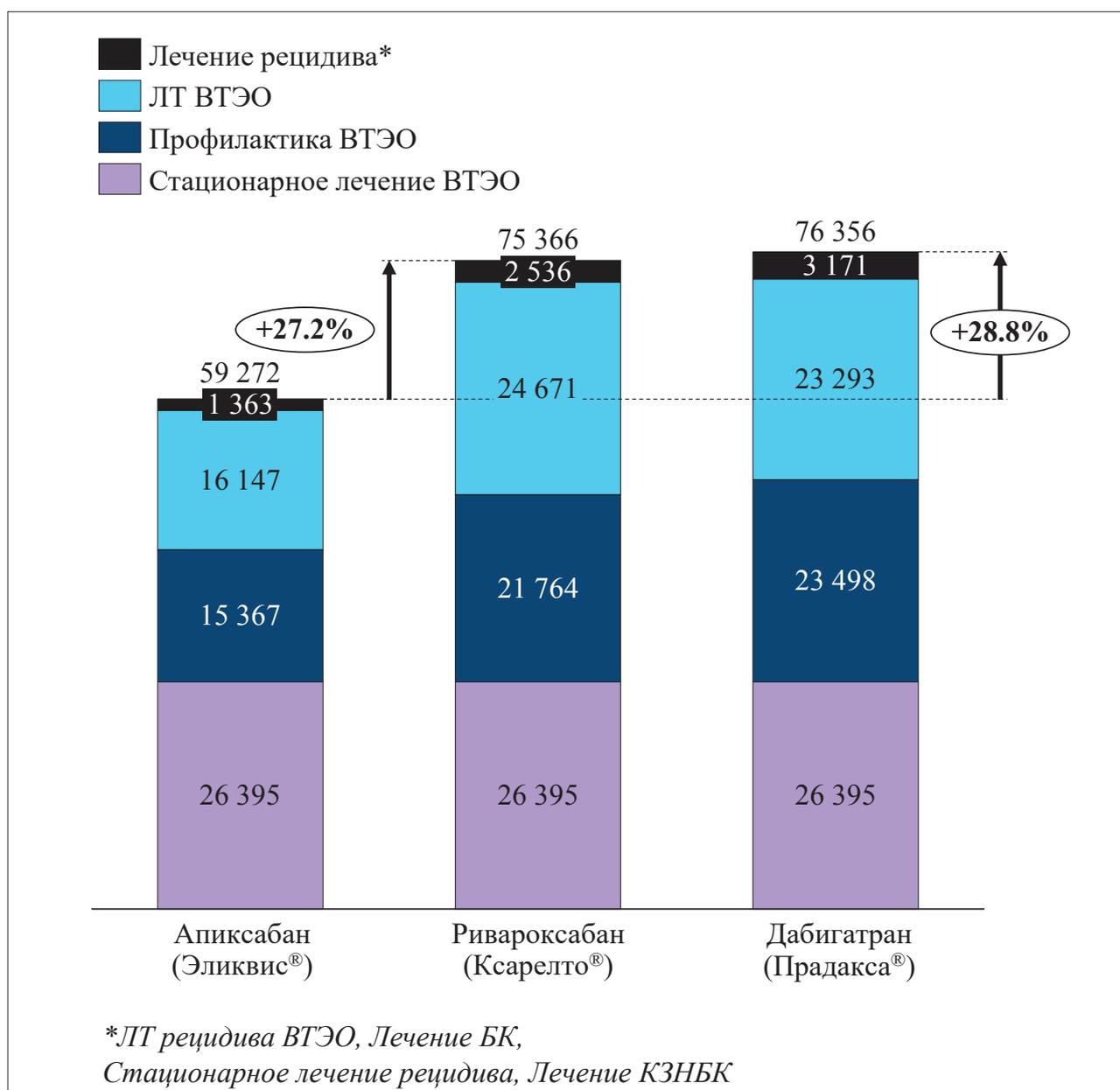


Рис. 2. Сумма затрат на лечение и профилактику ВТЭО в общей популяции пациентов (из расчёта на одного пациента в течение 12 мес.)

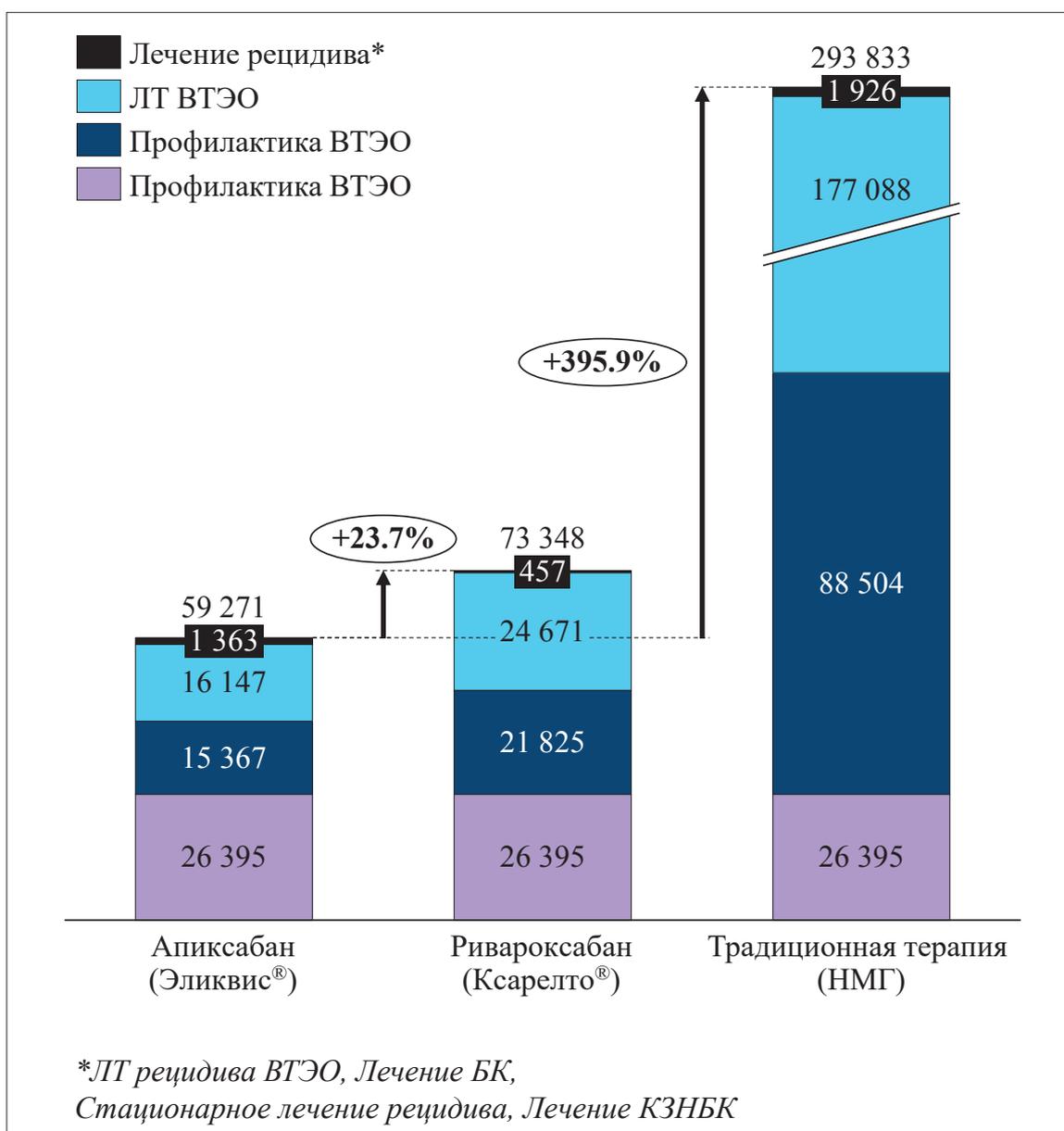
Fig. 2. Costs for the treatment and prevention of VTE in the general population of patients (on one patient for 12 months)

В рамках данной модели отдельно была рассмотрена подгруппа пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, когда для всех сравниваемых тактик лечения рассчитывалась сумма прямых затрат на ведение пациента в течение одного года. Полученные результаты представлены на рис. 3.

Как видно из представленных данных, наименьшими затратами, составившими 59 271,89 руб. в год, характеризовалась схема лечения, включающая апиксабан. В свою очередь, суммарные затраты при использовании оригинальных препаратов ривароксабана достигли 73 348,34 руб. (+23,6%), дополнительные издержки в данном случае были

связаны со стоимостью лекарственной терапии ПООАК. Наибольшими издержками системы здравоохранения у пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, характеризовалась традиционная схема лечения с применением НМГ: расходы на ведение одного пациента достигли 293 833 руб. в год, дополнительные издержки в первую очередь обусловлены высокой стоимостью лекарственной терапии, а также расходами на купирование кровотечений.

Учитывая данные об отсутствии статистически значимых различий с точки зрения эффективности рассматриваемых альтернатив по критериям развития ВТЭО и смерти от ВТЭО или смерти от



**Рис. 3.** Сумма затрат на лечение и профилактику ВТЭО в популяции пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями (из расчёта на одного пациента в течение 12 мес.)

**Fig. 3.** Costs for the treatment and prevention of VTE in the population of patients suffering from oncological diseases (on one patient for 12 months)

любых причин, с точки зрения фармакоэкономического анализа, наилучшими показателями среди ПОАК обладает схема лечения с применением аписабана, требующая наименьших затрат системы здравоохранения.

### Анализ чувствительности / Sensitivity analysis

В отсутствие значимых различий с точки зрения клинической эффективности, вероятностный анализ чувствительности выполняли с помощью многократного одновременного изменения показателя стоимости оцениваемых схем лечения с учётом колебаний предельной оптовой надбавки в субъектах РФ в 2022 году для препаратов стоимостью более 500 рублей в диапазоне от 7 до 20 % и частоты развития нежелательных явлений в пределах показателей 95 % доверительного интервала (см. рис. 1). При изменении указанных параметров тактика, основанная на приёме аписабана, оставалась менее дорогостоящей по сравнению с другими оригинальными ПОАК, возможная экономия ресурсов системы здравоохранения оказывалась в пределах 17,2–40,0 % в сравнении с ривароксабаном и 18,2–43,5 % в сравнении с дабигатраном в общей популяции пациентов и как минимум более 15,1 % в группе пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями.

### Обсуждение / Discussion

В ходе выполнения исследования нами были оценены как затраты на лечение ВТЭО, так и затраты на профилактику рецидива заболевания, также учитывали издержки, связанные с купированием нежелательных эффектов — тяжёлых и клинически значимых нетяжёлых кровотечений для двух популяций пациентов: общей и больных онкологическими заболеваниями. В горизонте исследования, составившем один год, ПОАК с наименьшими затратами являлся аписабан, тогда как суммарные затраты при применении оригинальных препаратов ривароксабана и дабигатрана оказались выше на 27,2 и 28,8 % соответственно, что, в отсутствие значимых различий с точки зрения риска смерти от ВТЭО или смерти от любых причин, свидетельствует о более высокой экономической эффективности применения аписабана. Различия были обусловлены в основном стоимостью лечения развившихся осложнений терапии, а также затратами на лекарственные препараты в период лечения. В свою очередь, применение НМГ у пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, было связано со значительными дополнительными издержками на лекарственную терапию и купирование кровоте-

ний в сравнении с ПОАК и достигало 293,8 тыс. руб. за год ведения пациента против 59,2–73,3 тыс. руб. на фоне применения ПОАК.

Результаты нашего исследования в целом согласуются с результатами аналогичных исследований, однако при сравнении данных, полученных в разных странах, необходимо учитывать и другие факторы. Так, результаты систематического анализа, выполненного в 2021 году и включавшего 15 исследований [16], свидетельствовали о том, что приём ПОАК оказывается более рентабельным для профилактики ВТЭО у онкологических пациентов по сравнению либо с отсутствием вмешательства или использованием плацебо, либо с применением НМГ, но было отмечено, что оценка экономической эффективности определённой тактики может существенно варьироваться в разных странах, так как зависит от риска развития заболевания, особенностей системы оказания медицинской помощи, цен на лекарства, предпочтений пациентов, уровня экономического развития, пороговых критериев пользы от применения вмешательства. В связи с этим целесообразно оценивать экономическую эффективность антикоагулянтных стратегий в каждой стране отдельно. В Испании в 2021 г. применение аписабана для лечения ВТЭО, связанных с онкологическим заболеванием, было более эффективно и рентабельно по сравнению с использованием НМГ, ривароксабана и эдоксабана [17]. Аналогичные результаты были получены при оценке экономической эффективности приёма аписабана по сравнению с применением эноксапарина для предотвращения послеоперационных ВТЭО у пациентов с гинекологическим онкологическим заболеванием в клиниках США [18]. Риск развития рецидива ВТЭО и БК оказывает выраженное влияние на дополнительные затраты и качество жизни пациентов [20]. В связи с этим необходимо оценивать не только затраты на закупку лекарственных препаратов, но также влияние лечения на такие показатели, как качество жизни, увеличение работоспособности и уровень повседневной активности [15, 21].

Учитывая представленные данные в общей популяции пациентов и подгруппе пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, тактика лечения, основанная на приёме ПОАК аписабана, представляется наиболее экономичной по сравнению с другими оригинальными ПОАК и традиционной схемой лечения с применением НМГ, позволяя уменьшить курсовую стоимость лечения и дополнительные расходы, связанные с развитием тяжёлых и клинически значимых нетяжёлых кровотечений. Кроме того, приём аписабана в таких случаях сопровождается тенденцией к уменьшению частоты развития ВТЭО и смертности, связанной с ВТЭО.

### Ограничения исследования / Limitations

Проведённый анализ обладает некоторыми ограничениями, которые необходимо учитывать при интерпретации его результатов. Во-первых, анализ основан на результатах непрямого сравнения с использованием данных РКИ, поэтому унаследовал все ограничения, присущие данному анализу, результаты которого могут отличаться от применения препаратов в реальной клинической практике. Во-вторых, анализ имеет ограничения, связанные с использованием при расчёте дополнительных затрат на госпитализацию пациента по причине ВТЭО и купирования НЯ базовой ставки госпитализации согласно ППГ в 2022 г. Также при расчётах курсовой стоимости лечения и профилактики ВТЭО использовалась средняя предельная оптовая надбавка в субъектах РФ, из-за чего суммарные издержки в различных регионах могут отличаться. Кроме того, при расчётах не рассматривалась ситуация с отменой терапии, так как клинические исходы в данной ситуации не рассмотрены в рамках обнаруженных источников данных о сравнительной эффективности оцениваемых препаратов.

### Заключение / Conclusion

Результаты сравнения эффектов приёма апиксабана как с ривароксабаном и дабигатраном, так и со считавшейся в течение многих лет стандартной терапией НМГ и варфарином для лечения

и профилактики ТГВ и ТЭЛА свидетельствуют о том, что применение апиксабана более обосновано с учётом клинических показателей, так как обладает сопоставимой эффективностью по критериям развития ВТЭО и смерти от ВТЭО или смерти от любых причин, но обладает наименьшим риском развития тяжёлых и клинически значимых кровотечений. В то же время терапия с применением апиксабана характеризуется наименьшими суммарными издержками на ведение пациента, достигаемыми за счёт как меньшей курсовой стоимости лекарственной терапии, так и меньших дополнительных затрат на купирование нежелательных эффектов. Таким образом, среди оригинальных ПОАК и традиционной терапии с применением НМГ, схема лечения, включающая апиксабан, обладает наилучшими показателями соотношения стоимости и эффективности и является наиболее предпочтительной альтернативой с точки зрения фармакоэкономического анализа.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

**Конфликт интересов.** Исследование выполнено при поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации».

**Conflict of interests.** The study was supported by Pfizer Innovations LLC.

**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке компании ООО «Пфайзер Инновации».

**Funding.** The study was supported by Pfizer Innovations LLC.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ  
ABOUT THE AUTHORS**Колбин Алексей Сергеевич**

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

SPIN-код: 7966-0845

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Касимова Алина Рашидовна***Автор, ответственный за переписку*

e-mail: kasi-alina@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>

SPIN-код: 3131-4385

к. м. н., ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; клинический фармаколог ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р. Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

**Гиляревский Сергей Руджерович**ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8505-1848>

SPIN-код: 1683-2709

д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

**Kolbin Alexey S.**

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1919-2909>

SPIN code: 7966-0845

Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia

**Kasimova Alina R.***Corresponding author*

e-mail: kasi-alina@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6284-7133>

SPIN code: 3131-4385

PhD, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine, FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russia; Clinical Pharmacologist, Vreden' National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics of the Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg, Russia

**Gilyarevskiy Sergey R.**ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8505-1848>

SPIN code: 1683-2709

Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Pharmacology and Therapy FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Moscow, Russia

## Список литературы / References

- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med.* 1999 Mar 8;159(5):445–53. doi: 10.1001/archinte.159.5.445. PMID: 10074952.
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозных осложнений (ВТЭО), 2015 г. *Флебология.* 2015;9(2):1–52. [Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC), 2015. *Phlebology.* 2015;9(2):1–52. (In Russ).]. Доступно по: <https://clck.ru/33G6wL>. Ссылка активна на 01.12.2022.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 Feb 21;368(8):699–708. doi: 10.1056/NEJMoa1207541
- Кудыкин М. Н. Механические способы тромбопрофилактики и лечения хронической венозной недостаточности: акцент — компрессионная терапия. *Медицинский совет.* 2017;(12):176–81. [Kudykin MN. Mechanical ways of thromboprophylaxis and therapy of chronic venous insufficiency: accent — compression therapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2017;(12):176–81. (In Russ).]. doi: 10.21518/2079-701X-2017-12-176-181
- van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2014;12(3):320–8. doi: 10.1111/jth.12485
- Mantha S, Ansell J. Indirect comparison of dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis.* 2015 Feb;39(2):155–65. doi: 10.1007/s11239-014-1102-5
- Российские клинические рекомендации по профилактике и лечению венозных тромбозных осложнений (ВТЭО) у онкологических больных, 2015. [Russian clinical guidelines for the prevention and treatment of venous thromboembolic complications (VTEC) in cancer patients, 2015. (In Russ).]. Доступно по: [https://oncology.ru/specialist/treatment/symptomatic/thromboembolic\\_disorders/recommendations.pdf](https://oncology.ru/specialist/treatment/symptomatic/thromboembolic_disorders/recommendations.pdf). Ссылка активна на 01.12.2022.
- Blom JW, Vanderschoot JP, Oostindier MJ, Osanto S, van der Meer FJ, Rosendaal FR. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66,329 cancer patients: results of a record linkage study. *J Thromb Haemost.* 2006 Mar;4(3):529–35. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01804.x
- Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, Ashrani A, Bockenstedt PL, Chesney C et al. NCCN Guidelines® insights cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2018 featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018 Nov 1;16(11):1289-303. doi: 10.6004/jncn.2018.0084
- Farge D, Frere C, Connors JM, Ay C, Khorana AA, Munoz A, Brenner B, Kakkar A, Rafi H, Solymoss S, Brillhante D, Monreal M, Bounameaux H, Pabinger I, Douketis J; International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) advisory panel. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol.* 2019 Oct;20(10):e566-e581. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30336-5
- Shimabukuro-Vornhagen A, Böll B, Kochanek M, Azoulay É, von Bergwelt-Baildon MS. Critical care of patients with cancer. *CA Cancer J Clin.* 2016 Nov 12;66(6):496–517. doi: 10.3322/caac.21351
- Akl EA, Kahale LA, Ballout RA, Barba M, Yosucio VE, van Doormaal FF, Middeldorp S, Bryant A, Schünemann H. Parenteral anticoagulation in ambulatory patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Dec 10;(12):CD006652. doi: 10.1002/14651858.CD006652.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 11;9: CD006652. doi: 10.1002/14651858.CD006652.pub5

13. Омеляновский В. В., Авксентьева М. В., Сура М. В. и др. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата (новая редакция). — М.: ФГБУ «ЦЭКМП», 2018. — 45 с. [Omelyanovskiy VV, Avksentyeva MV, Sura MV et al. Guidelines for comparative clinical-economic drug evaluation (new edition).— Moscow: FGBU, 2018. (In Russ).]. Доступно по: [https://rosmedex.ru/wpcontent/uploads/2019/06/MR-KE\\_I\\_novaya-redaktsiya\\_2018-g..pdf](https://rosmedex.ru/wpcontent/uploads/2019/06/MR-KE_I_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf). Ссылка активна на 01.12.2022.
14. Cohen AT, Hamilton M, Mitchell SA, Phatak H, Liu X, Bird A, Tushabe D, Batson S. Comparison of the Novel Oral Anticoagulants Apixaban, Dabigatran, Edoxaban, and Rivaroxaban in the Initial and Long-Term Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Dec 30;10(12):e0144856. doi: 10.1371/journal.pone.0144856
15. Ryan ES, Havrilesky LJ, Salinaro JR, Davidson BA. Cost-Effectiveness of Venous Thromboembolism Prophylaxis During Neoadjuvant Chemotherapy for Ovarian Cancer. *JCO Oncol Pract*. 2021 Aug;17(8):e1075-e1084. doi: 10.1200/JCO.2020.00783
16. Zhou Q, Gao X, Gao J, Feng Z, Wang M. Pharmacoeconomic Systematic Review of Anticoagulants for the Prevention and Therapy of Venous Thrombo-embolism in Cancer Patients. *China Pharmacy*, 2021:850–9.
17. Lanitis T, Leipold R, Hamilton M, Rublee D, Quon P, Browne C, Cohen AT. Cost-effectiveness of Apixaban Versus Other Oral Anticoagulants for the Initial Treatment of Venous Thromboembolism and Prevention of Recurrence. *Clin Ther*. 2016 Mar;38(3):478–93.e1–16. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.01.020
18. Glickman A, Brennecke A, Tayebnejad A, Matsuo K, Guntupalli SR, Sheeder J. Cost-effectiveness of apixaban for prevention of venous thromboembolic events in patients after gynecologic cancer surgery. *Gynecol Oncol*. 2020 Nov;159(2):476–82. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.07.096
19. Li A, Carlson JJ, Kuderer NM, Schaefer JK, Li S, Garcia DA, Khorana AA, Carrier M, Lyman GH. Cost-effectiveness analysis of low-dose direct oral anticoagulant (DOAC) for the prevention of cancer-associated thrombosis in the United States. *Cancer*. 2020 Apr 15;126(8):1736–48. doi: 10.1002/cncr.32724
20. de Jong IA, van der Velden AWG, Hulst MV, Postma MJ. Cost-effectiveness analysis and budget impact of rivaroxaban compared with dalteparin in patients with cancer at risk of recurrent venous thromboembolism. *BMJ Open*. 2020 Nov 19;10(11):e039057. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039057
21. Ryan E, Salinaro J, Havrilesky LJ, Davidson BA. Venous thromboembolism prophylaxis in ambulatory cancer patients initiating chemotherapy: A cost-effectiveness analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15):7074. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.7074
22. Государственный реестр предельных отпускных цен. [State register of maximum selling prices (In Russ.)]. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx>.
23. Сомонова О. В., Антух Э. А., Варданыан А. В., Громова Е. Г., Долгушин Б. И., Елизарова А. Л., Сакаева Д. Д., Сельчук В. Ю., Трякин А. А., Черкасов В. А. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2021;11(3s2–2):145–55. [Somonova OV, Antukh EA, Vardanyan AV, Gromova EG, Dolgushin BI, Elizarova AL, Sakaeva DD, Selchuk VYu, Tryakin AA, Cherkasov VA. Practical recommendations for the prevention and treatment of thromboembolic complications in cancer patients. *Malignant tumors*. 2021;11(3s2–2):145–55. (In Russ.)]. doi: 10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-47