

# Clinical and economic efficiency of multi-matrix mesalazine in ulcerative colitis treatment in the healthcare system of the Republic of Kazakhstan

Alima Almadiyeva<sup>1</sup>, Venera Almatova<sup>2</sup>, Timur Balabayev<sup>3</sup>, Marat Sultanov<sup>4</sup>, Karlygash Absattarova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Public Healthcare Department, Kazakhstani Agency on Healthcare Technologies Assessment, Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup>Department of Radiodiagnosis and Radiotherapy, Astana Medical University, Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan

<sup>3</sup>Public Healthcare Department, Kazakhstan Association of Healthcare Technologies Assessment, Evidence-based Medicine and Pharmacoeconomics Research "KazSPOR", Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan

<sup>4</sup>Public Healthcare Department, Nazarbayev University, Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan

## Abstract

**Aim:** Clinical and economic evaluation of multi-matrix mesalazine 1200 mg compared with prolonged-release mesalazine at a dose of 500mg for the treatment of patients aged 18 years and older with the diagnosis of ulcerative colitis in the phase of exacerbation and remission.

**Material and methods:** In accordance with the PICOS tool all published literature sources were identified in the electronic resources PubMed/Medline, DARE, Cochrane Central Register of Controlled Trials; the analysis included 5 studies with levels of evidence A and B. Calculations were performed in STATA and Microsoft Excel 10.0

**Results and discussion:** According to the results of clinical and economic analysis, the strategy of using multi-matrix mesalazine is dominant in comparison with prolonged-release mesalazine as a first-line therapy and contributes to the increment of efficiency and leads to the minimization of costs to achieve a QALY unit per patient. Patients receiving multi-matrix mesalazine have a longer duration of remission and less likelihood of re-exacerbations.

**Conclusion:** The use of multi-matrix mesalazine in comparison with prolonged-release mesalazine is an economically feasible alternative in the conditions of health care of the Republic of Kazakhstan – more effective and less financially costly, leading to potential budget savings.

**Key words:** multi-matrix mesalazine, non-specific ulcerative colitis, Crohn's disease, efficacy, QALY



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Received: 2019-04-02

Accepted: 2019-04-26

UDC: 616-03:616-08-035:616-039.78

*J Clin Med Kaz* 2019;2(52):30-36

**Corresponding Author:** Karlygash Absattarova, Public Healthcare Department, Kazakhstani Agency on Healthcare Technologies Assessment, Nur-Sultan city, Republic of Kazakhstan.  
E-mail: info@kazakhta.kz

## ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ ЖАҒДАЙЫНДА СПЕЦИФИКАЛЫҚ ЕМЕС ЖАРАЛЫ КОЛИТ ТЕРАПИЯСЫНДАҒЫ МУЛЬТИМАТРИКАЛЫҚ МЕСАЛАЗИННІҢ КЛИНИКАЛЫҚ-ЭКОНОМИКАЛЫҚ ТИІМДІЛІГІ

Әлмәдиева А. К.<sup>1</sup>, Алматыва В.<sup>2</sup>, Балабаев Т. Ф.<sup>3</sup>, Сұлтанов М.<sup>4</sup>, Әбсаттарова Қ.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Қоғамдық денсаулық сақтау бөлімі, Денсаулық сақтау технологиясын бағалау жөніндегі қазақстандық агенттік, Нұр-Сұлтан қаласы, Қазақстан Республикасы

<sup>2</sup>Сәулелі диагностика және сәулелі терапия бөлімшесі, Астана медициналық университеті, Нұр-Сұлтан қаласы, Қазақстан Республикасы

<sup>3</sup>Қоғамдық денсаулық сақтау бөлімі KazSPOR Денсаулық сақтау технологияларын, дәлелді медицина және фармакоэкономикалық зерттеулерді бағалау Қазақстандық қауымдастығы, Нұр-Сұлтан қаласы, Қазақстан Республикасы

<sup>4</sup>Қоғамдық денсаулық сақтау бөлімі, Назарбаев Университеті, Нұр-Сұлтан қаласы, Қазақстан Республикасы

### ТҰЖЫРЫМДАМА

**Мақсаты:** 1200 мг мультиматрикалық месалазинді (ММХ) 500 мг дозадағы уақытша босауымен (пролонг) месалазинмен салыстырғанда 18 жастан жоғары пациенттерді спецификалық емес жара колиті диагнозымен емдеу үшін, асқыну және ремиссия кезеңдерін салыстырғанда кешенді клиникалық-экономикалық бағалау.

**Материалдар мен әдістер:** PICOS құралына сәйкес, барлық жарияланған әдеби көздер PubMed/Medline, DARE, Cochrane Central Register of Controlled Trials электрондық ресурстарда сәйкестендірілді; талдауға А және В дәлелдеу деңгейлері бар 5 зерттеулер енгізілді. Стандартты есептеулер STATA және Microsoft Excel 10 бағдарламаларында жүргізілді.

**Нәтижелер мен талқылау:** Клиникалық-экономикалық талдау көзінен мультиматриялық месалазинді пролонг месалазин мен салыстырғанда тиімділіктің өсуіне ықпал ететін және бір пациентке есептегенде QALY бірлігіне жету үшін, шығындарды азайтуға әкелетін бірінші желінің терапия ретінде доминантты болып табылады. ММХ месалазинді алатын емделушілерде ремиссия ұзақтығы және қайталап асқыну ықтималдығы аз.

**Корытынды:** Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау жағдайында экономикалық тұрғыдан ММХ месалазинді пролонг месалазинмен салыстырғанда қолдану мерзімін ұзарту орынды балама болып табылады – бюджет қаражатын әлеуетті үнемдеуге алып келетін неғұрлым тиімді препарат.

**Негізгі сөздер:** Мультиматрикалық месалазин, спецификалық емес жаралы колит, Крон ауруы, тиімділігі, QALY

## КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МУЛЬТИМАТРИЧНОГО МЕСАЛАЗИНА В ТЕРАПИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА В УСЛОВИЯХ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Альмадиева А.К.<sup>1</sup>, Алматова В.<sup>2</sup>, Балабаев Т.Ф.<sup>3</sup>, Султанов М.<sup>4</sup>, Абсагтарова К.С.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Департамент общественного здравоохранения, Казахстанское агентство по оценке технологий здравоохранения, город Нур-Султан, Республика Казахстан

<sup>2</sup>Отдел лучевой диагностики и лучевой терапии, Медицинский университет Астана, город Нур-Султан, Республика Казахстан

<sup>3</sup>Департамент общественного здравоохранения, Казахстанская ассоциация оценки технологий здравоохранения, доказательной медицины и фармакоэкономических исследований "KazSPOR", город Нур-Султан, Республика Казахстан

<sup>4</sup>Кафедра общественного здравоохранения, Назарбаев университет, город Нур-Султан, Республика Казахстан

### РЕЗЮМЕ

**Цель:** Комплексная клинико-экономическая оценка мультиматричного месалазина (ММХ) 1200 мг в сравнении с месалазином с времязависимым высвобождением лекарства (пролонг) в дозе 500 мг для лечения пациентов в возрасте от 18 лет и старше с диагнозом НЯК в фазе обострения и ремиссии.

**Материалы и методы:** В соответствии с инструментом PICOS, все опубликованные литературные источники идентифицированы в электронных ресурсах PubMed/Medline, DARE, Cochrane Central Register of Controlled Trials; в анализ включены 5 исследований с уровнями доказательности А и В. Стандартные расчеты производились в программах STATA и Microsoft Excel 10.0.

**Результаты и обсуждение:** Клинико-экономический анализ показал, что применение месалазина ММХ в сравнении с месалазином пролонг в качестве терапии 1 линии способствует приращению эффективности и минимизации затрат для достижения единицы QALY в расчете на 1 пациента. Пациенты, получающие месалазин ММХ, имеют большую продолжительность стадии ремиссии и меньшую вероятность повторных обострений.

**Заключение:** Применение месалазина ММХ по сравнению с месалазином пролонг является экономически целесообразной альтернативой в условиях здравоохранения РК – более эффективной и менее финансово затратной (потенциальная экономия бюджетных средств).

**Ключевые слова:** мультиматричный месалазин, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, эффективность, QALY

## Введение

Этиология неспецифического язвенного колита (НЯК) до сих пор не установлена, однако известно, что заболевание возникает в результате комплексного воздействия нескольких факторов, включающих генетическую предрасположенность, дефекты иммунитета и кишечной микрофлоры и факторы окружающей среды [1]. Месалазин является препаратом 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), производным сульфалазина, история применения которого начинается с 1942 года [2]. Мультиматричный месалазин в дозировке 1200 мг был одобрен FDA (Food and Drug Administration) и EMA (European Medicines Agency) для лечения и поддержания ремиссии неспецифического язвенного колита [2,3].

В настоящее время, исследования по сравнительной экономической оценке различных лекарственных форм, дозировок и режимов применения препаратов 5-АСК имеют высокую актуальность. В частности, подобные исследования проводились в США, Японии, Великобритании, Нидерландах, Испании и других странах [4-12]. Однако, в РК, ранее подобные исследования не проводились, более того, не обнаружено также исследований по сравнительной клинико-экономической оценке стратегий применения месалазина ММХ и месалазина с времязависимым высвобождением лекарства и зарубежом, которые послужили объектом нашего исследования.

Высокие расходы на лечение НЯК, создают потребность в назначении лекарственных препаратов, обеспечивающих оптимальные результаты лечения в рамках имеющихся бюджетных ограничений. В этой связи, в условиях системы здравоохранения РК, принимая во внимание растущую распространенность воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), целью нашего исследования являлась оценка клинической эффективности пролонгированной формы 5-АСК в сравнении с обычной дозировкой, в совокупности с их экономической эффективностью.

## Материалы и методы

Двумя рецензентами была разработана стратегия поиска в соответствии с инструментом PICOS, описывающим критерии включения для исследовательских вопросов. Поиск литературных источников по искомой теме был проведен в базах данных (Medline, Embase, Кокрановская библиотека, Ovid, DARE). Для поиска «серой литературы» использовался ресурс TRIP database ([www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com)), Google Scholar и информационные ресурсы международных организаций The Food and Drug Administration (FDA), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), позволившие определить наличие и/или отсутствие неопубликованных источников информации (отчеты, аналитические справки и т.д.).

Выявлена 371 ссылка, из которых 5 были включены в анализ [13-17], в том числе обнаружены рандомизированные контролируемые клинические исследования с уровнями доказательности А и В, сравнивающие прием месалазина пролонгированного действия 1 р/д, для лечения пациентов с НЯК, в сравнении с месалазином в обычной дозировке (два раза в день). Для анализа считались подходящими, пациенты любого возраста с легкой или средней тяжестью НЯК в активной фазе. Также для данного исследования использовались обзоры и другие метаанализы для получения дополнительной информации в стратегии лечения и поддержания ремиссии НЯК. Основной клинической точкой являлось неспособность вызвать клинической и эндоскопической ремиссии или улучшение, неспособность поддержания ремиссии. Для этого авторами РКИ использовалось определение показателя индекса активности НЯК (UC-DAI Ulcerative Colitis - Disease Activity Index)  $\leq 1$ , с частотой ректального кровотечения и частоты стула. Был проведен вероятностный и однофакторный анализ чувствительности модели к изменению значений входных параметров в пределах 95% доверительного интервала

(ДИ) и в пределах  $\pm 20\%$  отклонений. По результатам этого анализа были определены параметры, к изменению которых модель наиболее чувствительна. Вторичные результаты, которые учитывались, были побочные эффекты, включая долю пациентов, у которых было одно или несколько неблагоприятных событий, серьезные побочные эффекты или отказ от терапии [13-17].

Фармакоэкономический анализ эффективности лечения и поддержания ремиссии НЯК проведен с применением метода затраты-эффективность в соответствии с рекомендациями ISPOR по проведению анализа затраты-эффективность (cost-effectiveness analysis – CEA) [18]. Также выполнены анализ «влияния на бюджет» (budget impact analysis – BIA) и анализ чувствительности. Оценка затрат на оказание медицинской помощи проводилась на основе Приказа Министра здравоохранения и социального развития РК от 16 сентября 2015 года № 725 «Об утверждении тарифов на медицинские услуги в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 15.08.2017 г.) и клинических протоколов диагностики и лечения (одобренного протокольным решением № 23

Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК от 25 мая 2017 года) [19], а также официальной статистической информации Агентства РК по статистике [20].

## Результаты

Результаты сравнительного анализа по клинической эффективности исследований Kruis et al. [13], Geert D’Haens et al. [14], Lichtenstein et al. [15], Flourie et al. [16], Kamm et al. [17], продемонстрировали, что дозировка 1р/д месалазина при терапии индукции ремиссии НЯК, столь же эффективна, как и обычное дозирование (два раза в день) при легкой или средней тяжести активном НЯК. Также не было различий в отношении результатов безопасности между дозировкой 1р/д и обычной дозировкой, включая частоту нежелательных явлений, серьезные побочные эффекты или отказ от лечения из-за неблагоприятных событий. Хотя большинство пациентов предпочитали дозировку 1р/д, для проведения терапии индукции ремиссии, не удалось обнаружить различия в соблюдении режима 1р/д и множественных доз в условиях клинических испытаний.

Мы провели собственный мета-анализ, куда включили все вышеназванные 5 РКИ [13-17] (Таблица 1, Рисунок 1).

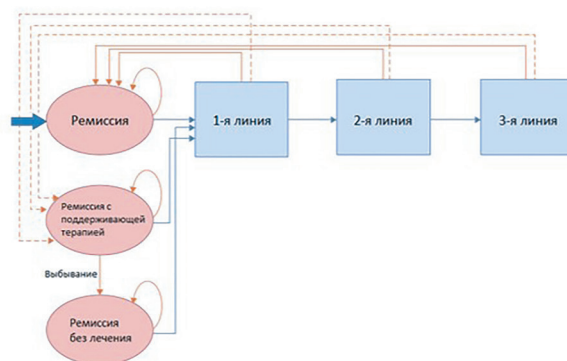
**Таблица 1** Результаты объединенного анализа приема месалазина один раз в день в сравнении с обычной дозировкой

	Дозировка один раз в день		обычная доза (2 раза в день)		вес	Relative Risk (CI)
	событие	всего	событие	всего		
MMX (OD versus BD)						
Lichtenstein et al., 2007	65	94	60	93	10,57%	1.0
Salofalk granules (OD versus TID)						
Kamm et al., 2007	50	85	57	86	9,77%	0.89
MMX (OD) versus Asacol (TID)						
Kruis et al., 2009	40	191	46	189	21,48%	0.86
Pentasa (OD versus BD)						
Flourie et al., 2013	70	102	77	104	11,82%	0.93
1600 mg mesalazine vs 400 mg (OD vs BD)						
Geert D’Haens et al. 2017	370	409	367	408	46,36%	1.00
Всего (95% ДИ)		881		880	100%	0.95
Всего событий	595	-	607	-	-	-
Хи квадрат=1,73; f=1 (p=0,05)	-	-	-	-	-	-



**Рисунок 1** - Объединенный анализ клинических исследований

Объединенный анализ популяции включал 1202 пациентов, где величина относительного риска составила 0,93 (95% ДИ 0,65-1,22) и не показал статистической значимости между дозировками 1 р/д и обычной дозировкой (два раза в день) для индукции ремиссии. Гетерогенность между исследованиями не была статистически значима (Хи



**Рисунок 2** - Модель лечения пациентов

квадрат=1,73, число степеней свободы=1, p=0,05). Ни в одном из включенных в анализ исследований не было каких-либо различий между дозированием месалазина 1 р/д или обычной дозировкой. Неспособность вызвать ремиссию в группе месалазина 1 р/д составило 67,5% (595/881) против 68,9% (607/880) в группе обычного дозирования. В целом 4

рецептуры месалазина были включены в наш мета-анализ. Анализ подгрупп препаратов не показал различий между высокой дозировкой и обычной. Более высокая дозировка не привела к более лучшей эффективности, хотя некоторые исследования имели к этому предпосылки. Из-за дизайна исследований оценку, зависимость от дозы, невозможно было провести. Таким образом, анализ последовательно продемонстрировал, что месалазин в дозировке приема один раз в день, также эффективен, как и традиционная дозировка для лечения легкого и среднетяжелого НЯК. Месалазин в более высокой дозировке также эффективен, как обычное дозирование для индукционной терапии легкого и среднетяжелого НЯК.

В представленной нами модели с позиции системы здравоохранения РК рассчитаны затраты на применение месалазина ММХ у взрослых пациентов с НЯК в сравнении с месалазином пролонг. Структура модели (Рисунок 2) отражает этапы лечения заболевания (фаза индукции в период обострения от начала лечения до 8 недель и фаза поддерживающей терапии в период ремиссии – 44 недели), состояние здоровья пациентов моделировалось с использованием когортного моделирования Марковского типа. Процесс реализован в Microsoft Excel 2017 с инструментом Visual Basic). Пациент входит в эту модель при начале индукционной фазы лечения. Продолжительность цикла составляет 1 неделю.

Пациенты, лечение которых начинают с назначения препаратов 5-АСК в течение 8 недель (индукционная фаза, длительность которой определена по результатам РКИ [13-17]), переходят в другие состояния в зависимости от ответа на терапию. Пациенты, которые не отвечают на лечение в фазе индукции или прекращают лечение, переходят на 2-ю линию терапии системными глюкокортикостероидами (ГКС) и иммуносупрессорами. В модели был проанализирован вариант применения преднизолона совместно с 6-меркаптопурином в дозировке 1 мг/кг/сут, как наименее затратная стратегия терапии, при рассмотрении других вариантов терапии, затраты на 2-й сценарий значительно увеличатся. ГКС назначают в дозе 40 мг/сут, с последующим еженедельным снижением дозы на 5 мг до его полной отмены. Оценка состояния происходит после 4-й недели приема системных ГКС. При успешном исходе и достижении ремиссии начинают поддерживающую терапию меркаптопурином в той же дозировке – 1 мг/кг/сут. При отсутствии эффекта от ГКС-терапии происходит переход на 3-ю линию терапии – биологическую, препаратом инфликсимаб в дозировке 5 мг/кг по соответствующей схеме.

Исходный показатель активности заболевания в соответствии с индексом Мейо или UC-DAI (Ulcerative Colitis - Disease Activity Index) [21] составил от 5 до 7 ( в среднем 6,2), в соответствии с распределением в характеристиках пациентов из вышеупомянутых РКИ. Показателем симптоматического (клинического) ответа считалось уменьшение индекса более чем на 30%, что применялось для ранней оценки эффективности терапии. Показателем достижения ремиссии или полного ответа, рассматривалось значение индекса Мейо (UC-DAI) от 0 до 2 [22].

С учетом того, что побочные эффекты сравниваемых препаратов 5-АСК были незначительны и в количественном и качественном отношении достоверно не отличались друг от друга, было принято решение их не учитывать, при проведении данного анализа.

Итогом анализа экономической эффективности стало сопоставление полученного результата с так называемым порогом готовности платить (ПГП). Суть оценки ПГП заключается в определении порогового значения расходов на один год жизни с учетом ее качества, которые государство или страховой фонд, может позволить при лечении одного пациента.

В Республике Казахстан отсутствует утвержденный порог готовности платить за QALY, однако, согласно рекомендациям ВОЗ, пороговый показатель готовности платить за достижение эффекта можно определять, исходя из трехкратной величины ВВП на душу населения. Трехкратный ВВП на душу населения для РК в 2017 году составил:  $2\,943\,893,00 \times 3 = 8\,831\,679,00$  тенге, согласно данным официальной статистики [23].

Пациенты, получающие месалазин ММХ, имеют большую продолжительность стадии ремиссии и меньшую вероятность повторных обострений. При моделировании с временным горизонтом в 5 лет, стратегия с применением месалазина ММХ демонстрировала более высокую эффективность, в сравнении с месалазином пролонг и выступает доминирующей стратегией: при его применении пациенты дольше находились в состоянии ответа на терапию и ремиссии и, соответственно, имели более высокий показатель QALY; кроме того, данная стратегия лечения является менее затратной, что связано с более высокой стоимостью месалазина пролонг. Приращение QALY на 1 пациента для стратегии с применением месалазина ММХ в сравнении со стратегией применения месалазина пролонг составило 0,015 (3,323 против 3,208). Вместе с тем применение месалазина ММХ снижало затраты на лекарственную терапию пациентов с НЯК при моделировании с горизонтом 5 лет на 193 662 тенге (на 4,6% меньше, чем при применении месалазина пролонг) на ведение одного пациента (Таблица 2).

**Таблица 2** Результаты модели затрато-эффективности лечения пациентов с НЯК

Стратегия	Затраты на 1 пациента, тенге	QALYs на 1 пациента	Приращение затрат на 1 пациента	Приращение QALY на 1 пациента	Затраты за добавленное QALY
Марковское моделирование с горизонтом 5 лет					
Месалазин ММХ	4 252 443	3,323	-193 662	0,015	не применимо
Месалазин пролонг	4 446 105	3,308			
Марковское моделирование с горизонтом 30 лет					
Месалазин ММХ	28 390 803	14,334	-1 066 659	0,038	не применимо
Месалазин пролонг	29 457 462	14,296			



В связи с тем, что НЯК является, как правило, пожизненным заболеванием, дополнительное моделирование с 30-летним временным горизонтом продемонстрировало экспоненциальное уменьшение затрат для стратегии с применением месалазина ММХ в долгосрочной перспективе, позволяя снизить затраты на 1 пациента на 1 066 659 тенге, при этом приращение QALY на 1 пациента для стратегии применения месалазина ММХ составила 0,038.

Месалазин ММХ может считаться затратно-эффективной технологией, поскольку его применение не вызывает дополнительных затрат на 1 QALY для месалазина ММХ в сравнении с месалазином пролонг (включенным в настоящее время в список Единого дистрибьютора). И в этой связи, не рассчитывался коэффициент приращения затрат (ICER) и не производилось сравнение с порогом готовности платить, в силу отсутствия методологической необходимости.

## Обсуждение

Исходя из нашего анализа: месалазин в дозировке 1 р/д в день (ММХ), имеет эффективность сопоставимую, а в некоторых случаях, превосходящую по исходам традиционную дозировку для лечения среднетяжелого НЯК; месалазин в более высокой дозировке также эффективен, как обычное дозирование для индукционной терапии легкого и среднетяжелого НЯК; анализ результатов клинической эффективности препаратов из анализа подгрупп не показал различий между высокой дозировкой и обычной. Более высокая дозировка не повысила эффективности. Таким образом, объединенный анализ клинических исследований показал, что существенных различий между дозированием 1 р/д и обычным дозированием нет (Таблица 1). Кроме того, анализ подгрупп по различным рецептурам месалазина не выявил различий в эффективности дозирования 1 р/д и обычным дозированием препарата.

Приверженность пациентов является важной проблемой

в попытке улучшить терапию НЯК. Упрощение графика приема месалазина и адаптация его к требованиям пациента может быть одним из элементов улучшения приверженности препарата. Отсутствие четкой зависимости доза-эффект и исследования, продемонстрировавшие отсутствие различий между дозировкой 1 р/д и традиционным дозированием, а также общую хорошую переносимость соединений 5-ASA, позволяют врачам придерживаться способу дозирования 1р/д в терапии НЯК [24].

В проведенном нами моделировании имелись ограничения, обусловленные рядом объективных факторов. Главное ограничение связано с тем, что были учтены только прямые медицинские затраты, тогда как прямые немедицинские (выплаты пособий по временной утрате трудоспособности и пенсий по ин-валидности) и косвенные затраты (недопроизведенный ВВП) остаются неопределенными. Не учитывались также затраты, обусловленные последствиями длительного приема кортикостероидов, биологических препаратов, использование которых может привести к серьезным, требующим дорогостоящего лечения заболеваниям, поскольку основной задачей исследования было сравнение препаратов 5-АСК.

Для нужд анализа влияния на бюджет был построен аналитический сценарий, в рамках которого каждый год от 10% до 20% пациентов, ранее получающих месалазин пролонг в рамках ГОБМП и системе ОСМС переходят на месалазин ММХ. В качестве исходных значений было использовано допущение, что 100% пациентов в рамках ГОБМП и системе ОСМС получают в настоящее время месалазин пролонг. В качестве значений затрат на лечение препаратами 5-АСК были использованы результаты моделирования, описанные выше. Горизонт аналитического сценария составил 5 лет. При расчёте учитывалась ставка дисконтирования, равная 5% в год. Результаты анализа приведены в Таблице 3.

**Таблица 3** Результаты анализа влияния на бюджет

Показатели	Применение месалазина пролонг, тг	Ежегодный перевод 10% пациентов на применение месалазина ММХ, тг	Ежегодный перевод 20% пациентов на применение месалазина ММХ, тг
Расходы бюджета 1 г.	2 511 054 950	2 498 466 220	2 485 877 490
Расходы бюджета 2 г.	4 274 841 219	4 235 090 987	4 195 340 755
Расходы бюджета 3 г.	6 056 265 351	5 974 562 252	5 892 859 154
Расходы бюджета 4 г.	7 855 503 724	7 716 834 889	7 578 166 054
Расходы бюджета 5 г.	9 672 734 481	9 461 862 582	9 250 990 683
Итого за 5-летний период	30 370 399 723	29 886 816 930	29 403 234 136

Как видно из результатов анализа влияния на бюджет (Таблица 3), переход с применения месалазина пролонг на месалазин ММХ сопряжён с экономией бюджетных средств в 5-летний период от 483,5 млн тенге до 967,2 млн тенге, в зависимости от доли переведенных пациентов.

Таким образом, результаты проведенного комплексного анализа клинико-экономической эффективности показали, что применение месалазина в усовершенствованной дозировке один раз в день является по эффективности эквивалентной опцией, как и обычная дозировка для индукции ремиссии НЯК. Об этом свидетельствует также проведенный нами и описанный выше в тексте объединенный анализ по клинической эффективности и безопасности, согласно которому дозирование один раз в

день имеет превосходство при лечении пациентов с НЯК, с точки зрения удобства приема для пациентов и сохранения их приверженности лечению, поскольку данный факт является одним из основных для укрепления ремиссии заболевания.

Также имеет значение вариабельность различных разработанных рецептур месалазина, каждый из которых отличается способом высвобождения лекарственного средства. Если одна из рецептур не приводит к быстрому эффекту, то это не может отрицать эффективность всего класса 5-аминосалицилатов. Отсутствие сравнительных исследований различных рецептур месалазина не позволяет четко выявить преимущество конкретного препарата месалазина. Однако A. Robinson et al., 2013.

[25] в ретроспективном исследовании, обнаружили, что пациенты, находящиеся в ремиссии, и переходившие с одной рецептуры месалазина на другую имели риск рецидива в 3,5 раза больше, чем те, кто не переходил. Это указывает на то, что следует избегать замены одного препарата месалазина на другой в период лечения и для последующего поддержания ремиссии. Однако этот анализ проводился только по одной рецептуре месалазина (в частности, наиболее часто назначаемой композиции Asacol®, чтобы свести к минимуму смещение, для обеспечения достаточной статистической мощности).

Учитывая все вышеизложенное, выбор дозировки и рецептуры месалазина должен быть индивидуален для каждого пациента, с учетом тяжести заболевания, эффективности лечения, переносимости препарата и экономической эффективности. Анализируя все вышесказанное можно заключить, что доза месалазина пролонгированного действия может быть основной терапевтической стратегией активной фазы течения НЯК. Также если возникает рецидив НЯК, то к поддерживающей терапии врач может выбрать удвоенную дозу пролонгированного месалазина.

## Заключение

Имеющийся на сегодня в Казахстане выбор препаратов 5-АСК достаточен для того, чтобы успешно контролировать течение НЯК у подавляющего большинства больных. Залогом успеха является правильный выбор препарата и режима его применения [26,27].

Более поздние сравнительные исследования, в частности исследование Ogata et al (2018) [28], сравнивающее различные дозировки мультиматричного месалазина (ММХ)

и месалазин с времязависимым высвобождением лекарства (пролонг), показало высокую эффективность месалазина ММХ 4,8 г/день, чем 2,4 г/день, без каких-либо проблем с безопасностью, в тоже время клиническая эффективность месалазина пролонг была несколько ниже (noninferiority).

Результаты проведенного нами комплексного анализа клинико-экономической эффективности показали, что применение месалазина в усовершенствованной дозировке один раз в день является по эффективности эквивалентной опцией, как и обычная дозировка для индукции ремиссии НЯК. Важно то, что дозирование 1р/д имеет превосходство при лечении пациентов с НЯК, с точки зрения удобства приема для пациентов и сохранения их приверженности лечению, поскольку данный факт является одним из основных для укрепления ремиссии заболевания, способствуя приращению эффективности и приводя к минимизации затрат для достижения единицы QALY в расчете на одного пациента. Пациенты, получающие месалазин ММХ, имеют большую продолжительность стадии ремиссии и меньшую вероятность повторных обострений, соответственно, имеют более высокий показатель качества жизни QALY.

Таким образом, в условиях здравоохранения Республики Казахстан применение месалазина ММХ по сравнению с месалазином пролонг является экономически целесообразной альтернативой, являясь более эффективной и менее финансово затратной, приводящей к потенциальной экономии бюджетных средств, что подтверждается результатами анализа влияния на бюджет.

**Disclosures:** There is no conflict of interest for all authors.

## Литература

1. Burisch, J., & Munkholm, P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2015; 50(8):942-951. <https://doi.org/10.3109/00365521.2015.1014407>
2. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 10:CD000543. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000543.pub3>
3. Feagan BG, et al. Are there any differences in the efficacy and safety of different formulations of oral 5-ASA used for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis? Evidence from cochrane reviews. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19:2031-2040. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e3182920108>
4. Prenzler A, et al. Cost effectiveness of ulcerative colitis treatment in Germany: A comparison of two oral formulations of mesalazine. *BMC Health Services Research*. 2011; 11. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-11-157>
5. Nishikawa A. M., Paladini L., Delfini R., Kotze P. G., Clark O. Decision tree construction and cost-effectiveness analysis of treatment of ulcerative colitis with pentasa ® mesalazine 2 g sachet. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2013; 50(4):297-303. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032013000400011>
6. Yen, E. F., et al. Cost-Effectiveness of 5-Aminosalicylic Acid Therapy for Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2008; 103(12):3094-3105. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2008.02130.x>
7. Brereton N, et al. A cost-effectiveness analysis of ММХ mesalazine compared with mesalazine in the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis from a UK perspective. *Journal of Medical Economics*. 2010; 13(1):148-61. <https://doi.org/10.3111/13696990903562861>
8. Buckland A., Bodger K. The cost-utility of high dose oral mesalazine for moderately active ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2008; 28(11-12):1287-1296. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03856.x>
9. Saini S. D., et al. Cost Utility of Inflammation-Targeted Therapy for Patients with Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2012; 10(10):1143-1151. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.05.003>
10. Connolly MP, et al. The economics of mesalazine in active ulcerative colitis and maintenance in the Netherlands. *Netherlands Journal of Medicine*. 2012; 70(6):272-7.
11. Tappenden P, Ren S, Archer R, Harvey R, James MM, Basarir H, et al. A Model-Based Economic Evaluation of Biologic and Non-Biologic Options for the Treatment of Adults with Moderately-to-Severely Active Ulcerative Colitis after the Failure of Conventional Therapy. *Pharmacoeconomics*. 2016; 34(10):1023-38. <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0409-9>

12. J. P. Gisbert, F. et al. Evaluación de coste-efectividad mediante análisis teórico de minimización de costes del uso de dos mesalazinas gastroresistentes de liberación prolongada en el manejo de la colitis ulcerosa. en *España Gastroenterología y Hepatología*, 2016; 39(3):199-212 <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.04.014>
13. Kruis W, et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut*. 2009; 58:233-240. <https://doi.org/10.1136/gut.2008.154302>
14. G.R. D'Haens, et al. Randomised non-inferiority trial: 1600 mg versus 400 mg tablets of mesalazine for the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 1-11. <https://doi.org/10.1111/apt.14164>
15. Lichtenstein GR, et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderate active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5:95-102. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.10.025>
16. Flourie B, et al. Randomised clinical trial: once- vs twice-daily prolonged-release mesalazine for active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37:767-775. <https://doi.org/10.1111/apt.12266>
17. Kamm MA, et al. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut*. 2008; 57:893-902. <https://doi.org/10.1136/gut.2007.138248>
18. Scott D. et al. Good Research Practices for Cost-Effectiveness Analysis alongside Clinical Trials. The ISPOR RCT-CEA Task Force Report. *Value in Health*. 2005; 8:521-533. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2005.00045.x>
19. Prikaz Ministra zdravoohraneniya i social'nogo razvitiya RK ot 16 sentjabrja 2015 goda № 725 «Ob utverzhdenii tarifov na medicinskie uslugi v ramkah rekomendacij klinicheskogo protokola diagnostiki i lecheniya «Jazvennyj kolit» (odobrennogo protokol'nym resheniem № 23 Ob#edinennoj komissiej po kachestvu medicinskih uslug MZ RK ot 25maja 2017 goda) [in Russian]. <https://diseases.medelement.com/disease/язвенный-колит/15033>
20. Ministerstvo nacional'noj jekonomiki RK. Komitet po statistike. Dinamika osnovnyh social'no-jekonomicheskikh pokazatelej. [in Russian]. Dostupno na [www.stat.gov.kz](http://stat.gov.kz) <http://stat.gov.kz/getImg?id=ESTAT101987>
21. Schroeder K. W., Tremaine W. J., Ilstrup D. M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987; 317:1625-1629. <https://doi.org/10.1056/NEJM198712243172603>
22. Ko, C.W., Singh, S., Feuerstein, J.D., Falck-Ytter, C., Falck-Ytter, Y., Cross, R.K. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2019; 156(3):748-764. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.009>
23. Valovoi vnutrennii product na dushu naseleniya. Komitet po statistike Ministerstva natsionalnoi ekonomiki RK. Dostupno na <http://stat.gov.kz/getImg?id=ESTAT101987>
24. Matsuoka K., Kobayashi T., Oeno F., Matsui T., Hirai F., Inoue N., Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2018; 53(3):305-353 <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1439-1>
25. Robinson A, Hankins M, Wiseman G, Jones M. Maintaining stable symptom control in inflammatory bowel disease: a retrospective analysis of adherence, medication switches and the risk of relapse. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38:53-538 <https://doi.org/10.1111/apt.12396>
26. Danese S, Banerjee R, Cummings JF, et al. Consensus recommendations for patient-centered therapy in mild-to-moderate ulcerative colitis: the i Support Therapy-Access to Rapid Treatment (iSTART) approach. *Intest Res*. 2018; 16(4):522-528. <https://doi.org/10.5217/ir.2018.00073>
27. Jeon SR. Is once daily multimatrix mesalazine therapy effective regardless of the dose in patients with mild to moderate ulcerative colitis? *Intest Res*. 2018; 16(2):163-165. <https://doi.org/10.5217/ir.2018.16.2.163>
28. Ogata H, Yokoyama T, Mizushima S, Hagino A, Hibi T. Comparison of efficacy of once daily multimatrix mesalazine 2.4 g/day and 4.8 g/day with other 5-aminosalicylic acid preparation in active ulcerative colitis: a randomized, double-blind study. *Intest Res*. 2018;16(2):255-266. <https://doi.org/10.5217/ir.2018.16.2.255>

**How to cite this article:** Alima Almadiyeva, Venera Almatova, Timur Balabayev, Marat Sultanov, Karlygash Absattarova. Clinical and economic efficiency of multi-matrix mesalazine in ulcerative colitis treatment in the healthcare system of the Republic of Kazakhstan [in Russian]. *J Clin Med Kaz*. 2019; 2(52):30-36