



## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАТРАТ НА ИНГИБИТОРЫ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛИ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА

Рудакова А. В.

Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия, г. Санкт-Петербург

### РЕЗЮМЕ

Терапия болезни Крона (БК) — весьма серьезная проблема здравоохранения. Существенный прогресс в данной области обеспечили ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), в частности, инфликсимаб и адалимумаб.

**Цель работы:** оценка эффективности затрат на индукцию ремиссии у пациентов с БК ингибиторами ФНО.

**Методы.** Использовано марковское моделирование на основе исследований ACCENT I и CHARM. Оценка затрат на госпитализацию и хирургическое вмешательство осуществлялась на основе тарифов ОМС по Санкт-Петербургу на 2011 г. Горизонт исследования — 1 год.

**Результаты.** Показано, что коэффициент «затраты/эффективность» (КЗЭ) для адалимумаба ниже по сравнению с инфликсимабом как при БК умеренной тяжести, так и при тяжелой БК. При тяжелой БК КЗЭ для адалимумаба — 903,2 тыс. руб./QALY, то есть не превышает величины утроенного валового внутреннего продукта на душу населения, рассматриваемой в качестве допустимого верхнего предела КЗЭ для бюджетного здравоохранения.

**Выводы.** Для индукции ремиссии у пациентов с БК, резистентной к базисной терапии без ингибиторов ФНО, целесообразно использование адалимумаба, поскольку при равной клинической эффективности с инфликсимабом он требует меньшего объема дополнительных затрат.

**Ключевые слова:** болезнь Крона; ингибиторы ФНО; марковская модель; эффективность затрат.

### SUMMARY

Treatment of Crohn's disease (CD) is a very serious public health problem. Significant progress in this area has been provided by inhibitors of tumor necrosis factor (TNF), in particular, infliximab and adalimumab.

**Objective:** To estimate cost-effectiveness of induction of CD remission with TNF inhibitors.

**Methods.** The study was based on the Markov modeling on the background of ACCENT I and CHARM research. Estimating the cost of hospitalization and surgery was carried out on the basis of tariffs compulsory health insurance at St. Petersburg in 2011. The research horizon was 1 year.

**Results.** It is shown that the «cost/effectiveness» (CE) for adalimumab is lower compared with infliximab both in CD in moderate severity, and in severe CD. In severe CD, CE for adalimumab is 903.2 thousand rubles/QALY, that is, does not exceed the tripled gross domestic product per person, considered as an acceptable upper CE limit for the budget healthcare.

**Conclusions.** For induction of remission in patients with CD resistant to basic therapy without TNF inhibitors, it is advisable to use adalimumab, because with equal clinical efficacy of infliximab, it requires a smaller amount of additional costs.

**Keywords:** Crohn's disease, TNF- $\alpha$  inhibitors, the Markov model, the cost-effectiveness.

**Б**лезнь Крона (БК) оказывает существенное негативное влияние на качество жизни пациентов. Заболеваемость БК — около 150 на 100 тыс. населения (5–400 случаев на 100 тыс. населения). Частота выявления новых случаев — 5 на 100 тыс. населения в год (3,8–10 на 100 тыс. населения). В среднем, у 40% пациентов с БК заболевание имеет умеренно тяжелую и тяжелую форму.

В настоящее время неотъемлемая часть терапии БК — ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) [1]. Из препаратов данного класса, зарегистрированных в РФ, при БК назначают инфликсимаб и адалимумаб, клиническая эффективность и безопасность которых доказаны в исследованиях с надежным дизайном.

Поскольку важнейшей составляющей комплексной оценки любой медицинской технологии является анализ эффективности затрат, целью исследования являлась оценка эффективности за-

трат на индукцию ремиссии при БК адалимумабом и инфликсимабом.

При проведении анализа использовалось марковское моделирование (TreeAge Pro). В основу положена модель, разработанная в рамках Программы по оценке медицинских технологий — The Health Technology Assessment (HTA) programme — в Великобритании (рис.) [2]. Модель представляла собой развернутую версию марковской модели, состоящей из 5 клинических состояний: ремиссии (CDAI<150); пребывания в состоянии рецидива через 4 и 8 недель терапии; хирургического вмешательства и ремиссии после хирургического вмешательства.

При моделировании предполагали, что в начале терапии все пациенты находились в состоянии рецидива, рефрактерного к базисной терапии без ингибиторов ФНО. Предполагали, что пациенты, не перешедшие в состояние ремиссии через 8 недель

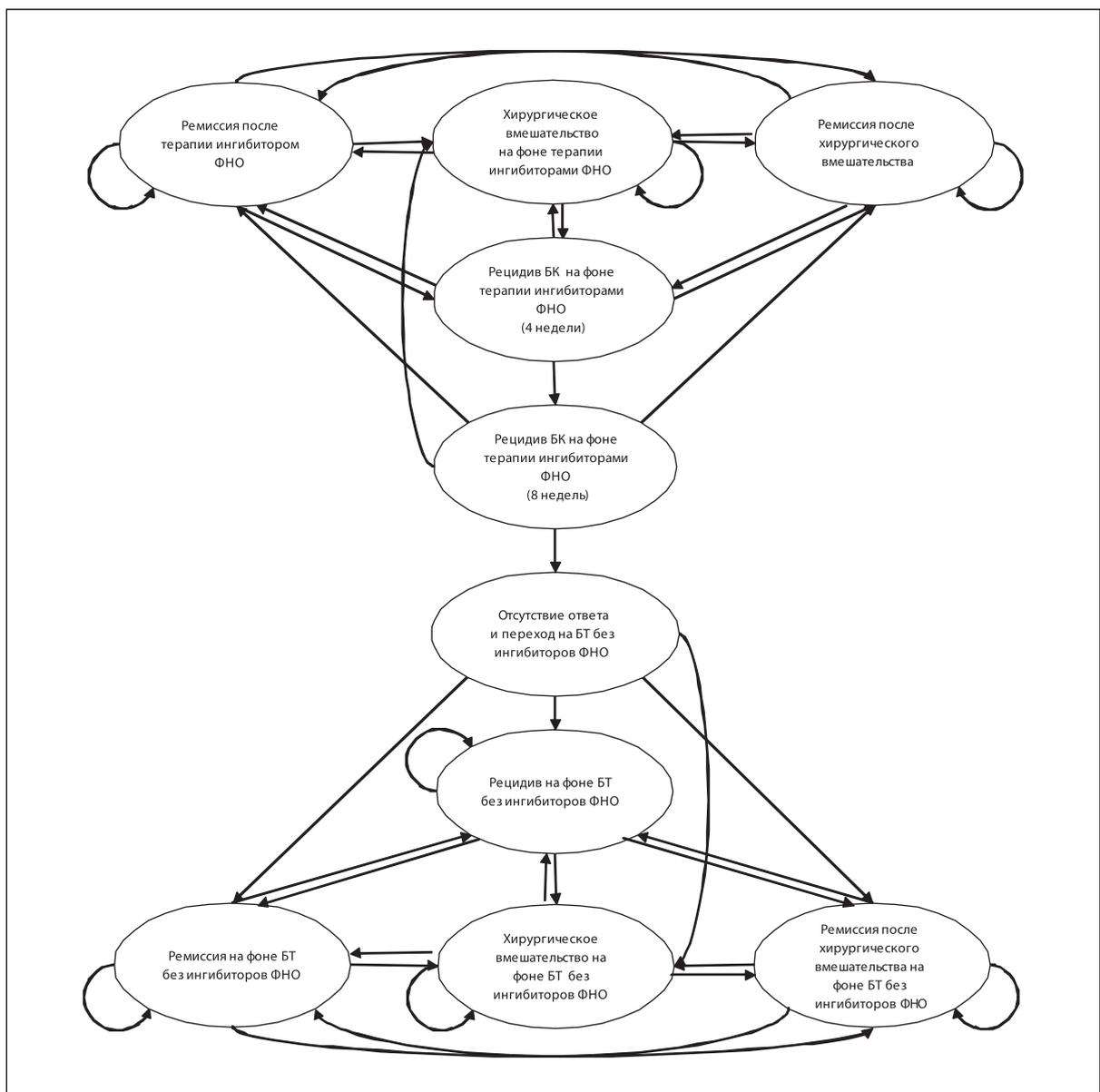


Рис. Модель терапии болезни Крона

терапии, рассматриваются как не ответившие на лечение и переводятся на базисную терапию без ингибиторов ФНО. При последующих рецидивах эти пациенты не получают препараты данного класса, тогда как для пациентов, перешедших в состояние ремиссии после терапии ингибиторами ФНО, предусмотрены повторные курсы данной терапии при рецидивах.

При расчете использованы средневзвешенные цены препаратов по результатам мониторинга государственных закупок (электронная база данных по мониторингу госпитальных закупок и розничных продаж лекарственных препаратов ЦМИ «Фармэксперт») за период с января по июнь 2011 г.: инфликсимаб (Ремикейд) фл. 100 мг — 40544 руб., адалимумаб (Хумира) шприц 40 мг № 2 — 80475 руб.

Ответ на терапию, использованный при моделировании, соответствовал результатам исследований ACCENT I (A Crohn's disease Clinical trial Evaluating infliximab in a New long-term Treatment regimen) для инфликсимаба (55,7%) [3;4] и CHARM (Crohn's Trial of the Fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance) для адалимумаба (55,8%) [5]. Вероятность рецидива в базовом варианте — 0,59% в месяц.

Прогрессирование заболевания в группе базисной терапии соответствовало результатам исследования CLASSICI (CLinical assessment of Adalimumab Safety and efficacy Studied as Induction therapy in Crohn's disease) [6].

Базисная терапия без ингибиторов ФНО предполагала назначение производных 5-аминосалициловой кислоты, иммунодепрессантов (азатиоприна или меркаптопурина), кортикостероидов, антибиотиков, симптоматической терапии.

Поскольку статистически достоверного влияния БК или ее терапии на смертность пациентов при анализе выявлено не было, смертность пациентов при моделировании не учитывалась [2]. В связи с этим, а также из-за отсутствия данных рандомизированных клинических испытаний по эффективности ингибиторов ФНО при более длительном применении, горизонт исследования был принят равным 1 году. Продолжительность марковского цикла — 4 недели.

Режим введения инфликсимаба для индукции ремиссии, использованный при моделировании — 5 мг/кг (расчет проводился для пациента с массой тела 70 кг) в момент выявления рецидива, а затем через 2 и 6 недель после начала терапии.

Адалимумаб с целью индукции ремиссии вводили в момент выявления рецидива в дозировке 80 мг, затем через 2 недели — в дозе 40 мг.

Анализ проводили для тяжелой БК (CDAI > 300) и БК умеренной тяжести (CDAI 220–300) [2]. Предполагали, что при тяжелой

Таблица 1

ЗАТРАТЫ И ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ С УЧЕТОМ КАЧЕСТВА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ТЕРАПИИ БК (ГОРИЗОНТ — 1 ГОД)					
Затраты, тыс. руб.			Продолжительность жизни с учетом качества, QALY		
Базисная терапия без ингибиторов ФНО	Инфликсимаб	Адалимумаб	Базисная терапия без ингибиторов ФНО	Инфликсимаб	Адалимумаб
<b>Тяжелое заболевание</b>					
236,7	785,4	311,2	0,812	0,894	0,894
<b>Заболевание умеренной тяжести</b>					
157,4	746,6	272,4	0,893	0,924	0,924

Таблица 2

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАТРАТ НА ИНГИБИТОРЫ ФНО ПРИ БК					
Дополнительные затраты, тыс. руб.		Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества, QALY		Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY	
Инфликсимаб	Адалимумаб	Инфликсимаб	Адалимумаб	Инфликсимаб	Адалимумаб
<b>Тяжелое заболевание</b>					
548,7	74,4	0,082	0,082	6658,5	903,2
<b>Заболевание умеренной тяжести</b>					
589,2	115,0	0,031	0,031	18763,9	3722,8

БК всех пациентов с рецидивом госпитализировали, при заболевании умеренной тяжести госпитализация требовалась 50% пациентов.

Результаты оценки эффективности затрат представлены в *табл. 1 и 2*.

Очевидно, что индукция ремиссии адалимумабом приводит к существенно более низким дополнительным затратам по сравнению с базисной терапией без ингибиторов ФНО. При этом клиническая эффективность адалимумаба и инфликсимаба практически одинакова. В результате коэффициент «затраты/эффективность» для адалимумаба существенно ниже, то есть данный вариант терапии экономически более эффективен.

Что касается абсолютной величины коэффициента, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, его допустимый уровень — утроенная величина валового внутреннего продукта на душу населения в той или иной стране [7]. По данным за 2010 г., данная величина в РФ составляет около 317 тыс. руб. ([www.gks.ru](http://www.gks.ru)). С учетом предполагаемого роста ВВП в 2011 г. на 4,2% в 2011 г., приемлемый уровень коэффициента «затраты/полезность» — около 1 млн. руб./QALY. Таким образом, при тяжелой БК коэффициент «затраты/эффективность» для адалимумаба находится в допустимых для бюджетного здравоохранения РФ пределах.

Кроме того, необходимо учитывать, что в базовом варианте анализа частота рецидивов при базисной терапии без ингибиторов ФНО достаточно

низка — 0,59% в месяц. Поскольку при тяжелой БК частота рецидивов может быть существенно выше, при анализе чувствительности анализировалась эффективность затрат на адалимумаб при частоте рецидивов, увеличенной в 10 раз по сравнению с базовым вариантом. В данном случае коэффициент «затраты/эффективность» снижается до 766,7 тыс. руб./QALY (дополнительные затраты — 59,8 тыс. руб., дополнительная продолжительность жизни с учетом качества — 0,078 QALY).

Более высокая эффективность затрат на адалимумаб при БК была продемонстрирована и за рубежом. Так, результаты оценки затрат на ингибиторы ФНО в реальной практике США показали статистически достоверное снижение затрат при терапии адалимумабом по сравнению с терапией инфликсимабом (как с учетом затрат на ингибиторы ФНО, так и без них) [8].

Оценка, осуществленная в Великобритании, также продемонстрировала фармакоэкономические преимущества адалимумаба по сравнению с инфликсимабом [2; 9].

Таким образом, проведенный анализ показал, что в РФ, как и в других странах, эффективность затрат на адалимумаб в терапии БК выше по сравнению с инфликсимабом. При тяжелой БК эффективность затрат на индукцию ремиссии адалимумабом находится в приемлемых для российского бюджетного здравоохранения пределах при любой частоте рецидивов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Медикаментозное лечение болезни Крона. Рекомендации European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), 2010 г. // Клиническая фармакология и терапия 2011; 20 (1): 10–16.
2. Dretzke J, Edlin R, Round J, Connock M, Hulme C, Czeczot J, et al. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease // Health Technol Assess 2011;15 (6).
3. Rutgeerts P, Feagan B. G., Lichtenstein G. R., Mayer L. F., Schreiber S., Colombel J. F., et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease // Gastroenterology 2004; 126: 402–13.
4. Hanauer S. B., Feagan B. G., Lichtenstein G. R., Mayer L. F., Schreiber S., Colombel J. F., et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. // Lancet 2002; 359: 1541–9.
5. Colombel J., Sandborn W. J., Rutgeerts P., Enns R., Hanauer S. B., Panaccione R., et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's Disease: The CHARM Trial // Gastroenterology 2007;132: 52–65.
6. Hanauer S. B., Sandborn W. J., Rutgeerts P., et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: The CLASSIC-I trial // Gastroenterology 2006; 130: 323–32.
7. World Health Organization. Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001.
8. Sussman D., Kubiliun N., Chao J., et al. Comparison of medical costs among patients using adalimumab and infliximab: a retrospective study (compairs) // Gut 2011; 60: A136.
9. NICE technology appraisal guidance 187. Infliximab (review) and adalimumab for the treatment of Crohn's disease (including a review of technology appraisal guidance 40). Issue date: May 2010. // [www.nice.org.uk/guidance/TA187](http://www.nice.org.uk/guidance/TA187)