

# Фармакоэкономический анализ применения биологических препаратов в лечении ревматоидного артрита

Дьяков И.И.<sup>1</sup>, Горячев Д.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>«Ремедиум», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

<sup>1</sup>105082, Москва, Бакунинская ул., 71, стр. 10;

<sup>2</sup>115522, Москва, Каширское ш., 34А

Учитывая наличие нескольких альтернативных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) для лечения ревматоидного артрита (РА), стоимость годового курса терапии которыми превышает затраты на высокотехнологичные хирургические вмешательства, проведено фармакоэкономическое исследование, обосновывающее оптимальный выбор конкретного препарата. Как показал фармакоэкономический анализ, применение ГИБП этанерцепт (ЭТЦ) позволяет уменьшить стоимость годового курса лечения каждого больного РА в среднем на 84 764–481 622 руб., значительно увеличить число пациентов, обеспеченных современной терапией без выделения дополнительных ресурсов. Перевод 100 больных РА на схему лечения, включающую ЭТЦ, дает возможность дополнительно пролечить 14–78% пациентов с РА в рамках того же бюджета. Представленные результаты с учетом данных об отсутствии значимых различий в эффективности и безопасности ГИБП, применяемых для лечения РА (Национальные рекомендации по лечению РА, рекомендации EULAR, ряд метаанализов рандомизированных клинических контролируемых исследований), позволяют заключить, что схема лечения, включающая ЭТЦ, является наиболее предпочтительной. Аналогичные результаты получены и при анализе эффективности затрат, основанием для которого послужил единственный метаанализ G.J. Bergman и соавт., продемонстрировавший различия в эффективности ГИБП. В данном случае применение ЭТЦ также являлось наиболее предпочтительным, поскольку позволяет минимизировать издержки системы здравоохранения на достижение ответа по критериям ACR20 и ACR50. Это преимущество ЭТЦ приведет к максимальному сокращению числа госпитализаций, социальных выплат и иных расходов, связанных с ведением больных РА.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; лечение; генно-инженерные биологические препараты; фармакоэкономический анализ.

**Контакты:** Дмитрий Владимирович Горячев; [dmgory@yandex.ru](mailto:dmgory@yandex.ru)

**Для ссылки:** Дьяков ИИ, Горячев ДВ. Фармакоэкономический анализ применения биологических препаратов в лечении ревматоидного артрита. Современная ревматология. 2014;(3):82–88.

## Pharmacoeconomic analysis of using biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis

Dyakov I.I.<sup>1</sup>, Goryachev D.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Remedium, Moscow, Russia; <sup>2</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

<sup>1</sup>71, Bakuninskaya St., Build. 10, Moscow 105082; <sup>2</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115552

By taking into account the fact that there are a few alternative biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis (RA), the cost of an annual therapy cycle using the agents is greater than that of high-technology surgical interventions, and a pharmacoeconomic study substantiating the optimal choice of a specific drug has been conducted. The pharmacoeconomic analysis has indicated the use of the biological agents etanercept (ETC) can decrease the cost of an annual therapy cycle for each patient with RA by an average of 84,764–481,622 rubles and considerably increase the number of patients receiving the current therapy without allocating additional resources. Switching 100 patients with RA to a treatment regimen including ETC enables 14–78% of the patient with this condition to be additionally treated within the framework of the same budget. The given results with regard to the data that there are significant differences in the efficacy and safety of biological agents used to treat RA (National and EULAR guidelines for the treatment of RA, a number of meta-analyses of randomized controlled clinical trials) may conclude that the treatment regimen incorporating ETC is most preferential. The cost-effectiveness analysis based on the single meta-analysis proposed by G.J. Bergman et al., which had demonstrated differences in the efficacy of biological agents, also yielded the similar results. In this case, the administration of ETC is also more preferential because it can minimize expenditures of the health care system to achieve ACR20 and ACR50 responses. This advantage of ETC will cause the highest reduction in the number of hospital admissions, social benefits, and other expenses associated with the management of patients with RA.

The authors are aware of the disadvantages of the performed trial, which cannot fully interpret uniquely the findings: the results of meta-analyses have limitations due to its low sensitivity in assessing the differences between the drugs; the virtually complete absence of published data on the direct comparison of the drugs, by employing sufficient patient samples, makes it necessary to use the data of the meta-analyses and to state that biological agents have similar efficacy and safety within the clinically permissible limit to recognize their equivalence; the trial has considered only an annual perspective to use the agents without regard for their therapy discontinuation rate and remission rate that requires that treatment should not be continued.

**Key words:** rheumatoid arthritis; treatment; biological agents; pharmacoeconomic analysis continued.

**Contact:** Dmitri Vladimirovich Goryachev; [dmgory@yandex.ru](mailto:dmgory@yandex.ru)

**For reference:** Dyakov II, Goryachev DV. Pharmacoeconomic analysis of using biological agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Modern Rheumatology Journal. 2014;(3):82–88.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-82-88>

Ревматоидный артрит (РА) — одно из самых распространенных и тяжелых ревматических заболеваний. Сегодня значительно расширились возможности лечения таких пациентов, что связано с появлением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), к которым относятся ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , блокаторы ко-стимуляции Т-лимфоцитов, анти-В-клеточные препараты, блокаторы рецепторов интерлейкина (ИЛ). Использование ГИБП позволяет не только снизить активность болезни и уменьшить процесс суставной деструкции, но и добиться стойкой ремиссии заболевания [1], снизить показатели смертности [2], а также уменьшить потребность пациентов в срочной медицинской помощи и повысить их трудоспособность [3]. Цель терапии РА — снижение активности заболевания и достижение стойкой ремиссии. ГИБП в комбинации с базисными противоревматическими препаратами (БПВП) быстро подавляют симптомы воспаления и воздействуют на все основные проявления РА. Однако высокая стоимость такой терапии существенно ограничивает ее доступность.

Учитывая наличие нескольких альтернативных ГИБП для лечения РА, стоимость годового курса терапии которыми превышает затраты на высокотехнологичные хирургические вмешательства, возрастает значение фармакоэкономических исследований, обосновывающих оптимальный выбор конкретного препарата.

#### Анализ эффективности и безопасности ГИБП

В ходе этого анализа проведен поиск данных о сравнительной эффективности и безопасности ГИБП, используемых для лечения РА. Изучены Национальные рекомендации по лечению РА [4], в которых дается заключение об отсутствии значимого различия в эффективности [1–3, 5–25] и токсичности [26–29] различных ГИБП. Сообщается, что у пациентов с РА, резистентных к стандартным БПВП, препаратами выбора являются ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$ , однако в качестве первого ГИБП возможно назначение абатацепта (АБЦ), ритуксимаба (РТМ) и тоцилизумаба (ТЦЗ), которые, согласно результатам систематических обзоров, не отличаются по эффективности и безопасности от ингибиторов ФНО $\alpha$  (уровень доказательности А) [2, 3, 5–8, 16–25]. Аналогичные выводы о равной эффективности ГИБП, применяемых в лечении РА у пациентов, резистентных к терапии метотрексатом (МТ) и другими БПВП [29, 30], сделаны отечественными авторами [31].

Нами проведена оценка метаанализов клинических исследований, в которых сравнивали эффективность и безопасность ГИБП для лечения РА. Наиболее полный и часто цитируемый метаанализ рандомизированных клинических контролируемых исследований (РКИ) представлен в рекомендациях по лечению РА, подготовленных EULAR. Систематический обзор публикаций на основании баз данных PubMed, Embase и Кокрейновской библиотеки включал 87 статей и 40 абстрактов. Результаты анализа эффективности ГИБП продемонстрировали, что у пациентов, резистентных к терапии МТ или другими БПВП, все ГИБП обладают равной эффективностью за исключением анакинры, при использовании которой получены несколько худшие результаты [7].

В метаанализе М. Gallego-Galisteo и соавт. [22], посвященном эффективности различных ГИБП у больных РА, для непрямого сравнения эффективности этих препаратов отобраны 10 рандомизированных плацебоконтролируемых исследова-

ний, демонстрирующих частоту ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) к 24–30-й неделе лечения. Авторами сделано заключение об отсутствии различий в эффективности ГИБП, применяемых для лечения РА.

Е.В. Devine и соавт. [20] для долгосрочной оценки эффективности ГИБП у больных РА использовали два горизонта исследования: 6 и 12 мес после начала лечения. Авторами отобрано 23 РКИ, включавших 11 589 пациентов, в которых продемонстрирована эффективность ГИБП при 6-месячном горизонте исследования, а также 10 РКИ, объединивших 6051 пациентов, получавших годовой курс лечения. На основании 45 парных сравнений не установлено статистически достоверного преимущества какого-либо ГИБП независимо от горизонта исследования.

Иные результаты получены при непрямом сравнении ГИБП в метаанализе, проведенном G.J. Bergman и соавт. [18] и включавшем 18 РКИ, в которых оценивалась эффективность ГИБП ТЦЗ, АБЦ и ингибиторов ФНО $\alpha$  адалимумаба (АДА), этанерцепта (ЭТЦ) и инфликсимаба (ИНФ). Этот метаанализ, в котором использован метод сравнения разнородных исследований, продемонстрировал клиническое преимущество ТЦЗ, выражавшееся в большей частоте достижения ответа по критериям ACR70, а также отсутствие статистически достоверного различия в частоте достижения критериев ACR20 и ACR50. Так, по данным G.J. Bergman и соавт. [18], частота ответа по критериям ACR20 на фоне терапии ТЦЗ, АБЦ и ингибиторами ФНО $\alpha$  составила 65; 59 и 63% соответственно; ACR50 — 44; 33 и 39%; ACR70 — 29; 15 и 16%.

В последнем опубликованном метаанализе, посвященном сравнительной оценке эффективности терапии ТЦЗ с ингибиторами ФНО $\alpha$ , Т. Tanaka и соавт. [32] на основании результатов многочисленных систематических обзоров литературы и метаанализов РКИ, касающихся оценки эффективности применения ТЦЗ и других ГИБП [17, 18, 22, 24, 33–36], сделали заключение об отсутствии различий в их эффективности, если ГИБП применялись в комбинации с МТ. Также авторы отмечают, что ТЦЗ может быть более эффективен, чем ингибиторы ФНО $\alpha$ , в режиме монотерапии, когда сопутствующая терапия БПВП не применяется.

#### Методы фармакоэкономического исследования

В данном фармакоэкономическом исследовании с учетом Национальных рекомендаций по лечению РА и ряда метаанализов РКИ (продемонстрировавших отсутствие значимых различий в эффективности и безопасности ГИБП) [1–3, 5–29, 32], а также метаанализа, выполненного G.J. Bergman (показавшего преимущества применения ТЦЗ) [18], для получения наиболее разносторонних и достоверных результатов было использовано два альтернативных метода:

1) «минимизация затрат» — сравнительная оценка двух и более вмешательств, характеризующихся идентичной эффективностью и безопасностью, но разной стоимостью. Показатель «минимизации затрат» (cost-minimization ratio — CMR) рассчитывали по формуле:

$$CMR = DC_1 - DC_2, \text{ где}$$

CMR — разница затрат;

DC<sub>1</sub> — прямые затраты при применении более затратной медицинской технологии;

DC<sub>2</sub> — прямые затраты при применении менее затратной медицинской технологии;

Таблица 1. Анализ стоимости разовой дозы ГИБП

| ГИБП | Ассортиментная позиция | Цена упаковки, руб. | Затраты на 1 дозу |                 |
|------|------------------------|---------------------|-------------------|-----------------|
|      |                        |                     | доза, мг          | стоимость, руб. |
| ЭТЦ  | 50 мг №4               | 48 122              | 50                | 12 030          |
| ИНФ  | ЛП 100 мг №1           | 45 717              | 300               | 137 151         |
| АБЦ  | ЛП 250 мг №1           | 16 475              | 750               | 49 425          |
| АДА  | Раствор 40 мг №2       | 72 425              | 40                | 36 213          |
| ТЦЗ  | К 80                   | 11 494              | 600               | 77 063          |
|      | К 200                  | 28 318              |                   |                 |
|      | К 400                  | 48 745              |                   |                 |
| ЦЗП  | Раствор 200 мг №2      | 63 820              | 400               | 63 820          |
|      |                        |                     | 200               | 31 910          |
| ГЛМ  | Раствор 50 мг №1       | 76 669              | 50                | 76 669          |

*Примечание.* ЛП – лиофилизированный порошок; К – концентрат.

2) «затраты/эффективность» (CER) – сравнение медицинских технологий, различающихся по эффективности и стоимости, оценка необходимых издержек системы здравоохранения на достижение критерия эффективности (например, ответа по критерию ACR). Показатель CER для каждой из альтернатив рассчитывали по формуле:

$$CER = (DC + IC) / Ef, \text{ где}$$

CER – соотношение «затраты/эффективность», т. е. затраты, необходимые на единицу эффективности (на достижение ответа по критерию ACR);

DC – прямые затраты, включают прямые медицинские и прямые немедицинские затраты;

IC – непрямые затраты;

Ef – эффективность лечения (частота достижения ответа по ACR).

При превышении эффективности и затрат для одного из ГИБП по сравнению с другими проводили инкрементальный анализ с расчетом инкрементального коэффициента затраты/эффективность (incremental cost-effectiveness ratios – ICER). Данный анализ необходим для определения дополнительных затрат на достижение дополнительного преимущества [37].

#### Анализ минимизации затрат

Первым этапом этого анализа являлась оценка прямых медицинских затрат на годовой курс лечения (52 нед) 1 среднестатистического пациента с РА. При этом учитывали, что средняя масса тела женщины в возрасте 50 лет в России составляет  $72,5 \pm 0,8$  кг, мужчины –  $76,1 \pm 1,1$  кг [38]. Анализ прямых затрат включал: оценку стоимости терапии РА с применением ГИБП (ИНФ, АБЦ, АДА, ТЦЗ, ЭТЦ, ЦЗП и ГЛМ); оценку стоимости сопутствующих затрат на введение ГИБП и визиты к врачу.

Анализ затрат на годовой курс терапии проводили в соответствии с инструкциями по медицинскому применению, а также с учетом цен на препараты (цены определяли на основании БД «Курсор» – результаты торгов за первое полугодие 2014 г.). Результаты первого этапа анализа затрат, демонстрирующие стоимость разовой дозы сравниваемых ГИБП, представлены в табл. 1.

В зависимости от режима дозирования, указанного в инструкциях по применению препарата, рассчитывали стоимость годового курса терапии. Как показали расчеты, наименьшей была стоимость годового курса лечения РА у ЭТЦ – 626 786 руб., включая 1200 руб. – стоимость парентерального введения при первом визите к врачу. В соответствии с инструкциями по медицинскому применению в случае терапии ГИБП с подкожным путем введения инъекции могут проводиться пациентом самостоятельно или при помощи близких, в то время как использование препарата с внутривенным путем введения будет связано с дополнительными издержками на визиты к врачу и проведение инъекций. Так, стоимость подкожной инъекции составляет 200 руб., а стоимость внутривенной инфузии – 400 руб., прием врача-ревматолога обойдется в 1000 руб. (прейскурант цен ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»).

Затраты на годовой курс лечения АБЦ составят 711 550 руб., включая 691 950 руб. – стоимость годового дозы ГИБП и 19 600 руб. – стоимость дополнительных издержек на внутривенное введение препарата. Стоимость годового курса лечения ГЛМ, ЦЗП и АДА с подкожным путем введения достигает 921 228; 926 590 и 942 725 руб. соответственно, в то время как на годовой курс лечения ТЦЗ потребуется 1 020 032 руб., включая 18 200 руб. – стоимость визитов к врачу и проведение инфузий. Самой высокой оказалась стоимость годового курса терапии ИНФ – 1 108 408 руб. за первый год лечения, включая 11 200 руб. – дополнительные затраты на внутривенное введение.

На основании представленных выше данных о годовой стоимости лечения РА ГИБП можно сделать заключение, что при справедливости допущения об отсутствии значимых различий в эффективности и безопасности сравниваемых ГИБП наиболее предпочтительной из сравниваемых альтернатив будет схема лечения, включающая ЭТЦ.

#### Анализ «упущенных возможностей»

Такой анализа позволяет оценить дополнительные возможности в лечении РА при переводе пациентов на наиболее предпочтительную с фармакоэкономической точки зрения схему лечения. Расчет проводили по формуле:

$$Q = CMR / DC_2, \text{ где}$$

Q – показатель упущенных возможностей;

Ф А Р М А К О Э К О Н О М И К А

Таблица 2. Частота достижения критериев ACR и стоимость курса лечения РА

| ГИБП | Частота достижения критериев ACR, % |       |       | Стоимость курса лечения, руб. |
|------|-------------------------------------|-------|-------|-------------------------------|
|      | ACR20                               | ACR50 | ACR70 |                               |
| ЭТЦ  | 63                                  | 39    | 16    | 626 786                       |
| АБЦ  | 59                                  | 33    | 15    | 711 550                       |
| ГЛМ  | 63                                  | 39    | 16    | 921 228                       |
| ЦЗП  | 63                                  | 39    | 16    | 926 590                       |
| АДА  | 63                                  | 39    | 16    | 942 725                       |
| ТЦЗ  | 65                                  | 44    | 29    | 1 020 032                     |
| ИНФ  | 63                                  | 39    | 16    | 1 108 408                     |

CMR – разница затрат;

DC<sub>2</sub> – прямые затраты при применении наиболее предпочтительной медицинской технологии.

Расчеты показали, что внедрение схемы лечения РА с включением ЭТЦ позволит при том же бюджете системы здравоохранения пролечить в течение года больше больных: на 14% по сравнению с использованием АБЦ, на 48% по сравнению с ГЛМ, на 49% по сравнению с ЦЗП, на 51% по сравнению с АДА и ТЦЗ и на 78% по сравнению с ИНФ без значимых различий в безопасности и эффективности терапии.

**Анализ «затраты/эффективность»**

Для выявления предпочтительной альтернативы лечения с учетом данных метаанализа G.J. Bergman и соавт. [18], продемонстрировавших различия в эффективности ГИБП, проведен анализ «затраты/эффективность», позволяющий оценить издержки системы здравоохранения на достижение критерия эффективности. Этот анализ позволяет определить, насколько затраты на то или иное вмешательство соответствуют его эффективности, а также выбрать предпочтительную альтернативу, при которой показатель затраты/эффективность будет минимальным. Таким образом, считали, что наиболее предпочтительной с точки зрения системы здравоохранения будет та схема лечения, которая потребует наименьших затрат на достижение ответа по критериям ACR.

Исходными данными для анализа эффективности затрат служили частота достижения ответа по критериям ACR, определенная в метаанализе G.J. Bergman и соавт. [18], а также данные о стоимости 52-недельного курса лечения, представленные в табл. 2.

Результаты анализа эффективности затрат и полученные при его проведении коэффициенты CER, демонстриру-

ющие издержки на достижение критериев ACR, представлены на рис. 1.

Как показано на рис. 1, наименьших затрат на достижение ответа по критериям ACR20 и ACR50 потребует схема лечения, включающая ЭТЦ, а по критериям ACR70 – схема лечения с использованием ТЦЗ, в то время как применение ЭТЦ будет предпочтительнее всех прочих ГИБП. Применение ТЦЗ будет характеризоваться меньшими затратами на достижение каждого случая ответа по критериям ACR70, но общая стоимость такого лечения будет выше, чем терапии ЭТЦ.

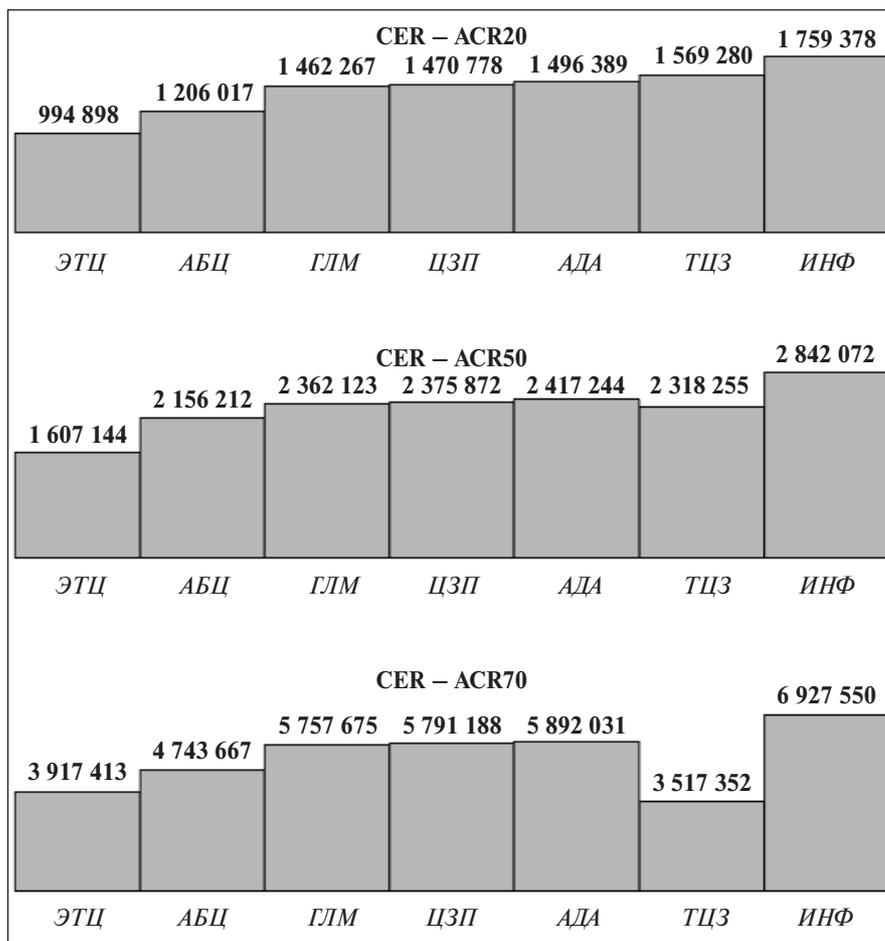


Рис. 1. Коэффициенты «затраты/эффективность» (CER)

Ф А Р М А К О Э К О Н О М И К А

Таблица 3. Число пациентов, достигших критериев ACR в рамках фиксированного бюджета (110 840 800 руб.)

| ГИБП | Стоимость курса лечения (52 нед), руб. | Частота ответа ACR20/50/70 | Число пациентов  |                       |
|------|--|----------------------------|------------------|-----------------------|
|      |  |                            | в рамках бюджета | достигших ACR20/50/70 |
| ИНФ  | 1 108 408                              | 0,63/0,39/0,16             | 100              | 63/39/16              |
| ТЦЗ  | 1 020 032                              | 0,65/0,44/0,29             | 109              | 70/47/31              |
| АДА  | 942 725                                | 0,63/0,39/0,16             | 118              | 74/45/18              |
| ЦЗП  | 926 590                                | 0,63/0,39/0,16             | 120              | 75/46/19              |
| ГЛМ  | 921 228                                | 0,63/0,39/0,16             | 120              | 75/46/19              |
| АБЦ  | 711 550                                | 0,59/0,33/0,15             | 156              | 91/51/23              |
| ЭТЦ  | 626 786                                | 0,63/0,39/0,16             | 177              | 111/69/28             |

Важными параметрами наряду с коэффициентом CER в случае более эффективной, но и более дорогостоящей терапии являются дополнительные издержки (инкрементальные затраты) системы здравоохранения на достижение дополнительного преимущества (ответа по критериям ACR70), а также оценка целесообразности этих издержек. В данном случае на лечение ТЦЗ по сравнению с ЭТЦ потребуются дополнительно 3 024 969 руб. на каждый дополнительный случай ответа по критериям ACR70. Данные издержки будут достаточны, чтобы обеспечить годовой курс лечения ЭТЦ 4 пациентам.

Для каждого из сравниваемых ГИБП с учетом данных метаанализа G.J. Bergman и соавт. [18] было оценено число пациентов, достигших критериев ACR в рамках одного и того же бюджета системы здравоохранения, достаточного для годового курса лечения 100 пациентов на фоне самой дорогостоящей из сравниваемых альтернатив – ИНФ (табл. 3).

Из данных табл. 3 видно, что внедрение в схемы лечения ЭТЦ позволит в рамках одного и того же бюджета системы здравоохранения обеспечить на 14–78% пациентов больше, чем на фоне применения других ГИБП, что в свою очередь даст возможность дополнительно достичь критериев ACR у 23–54% пациентов.

На рис. 2 представлено число пациентов, достигших различных критериев ACR в рамках одного бюджета системы здравоохранения. Как видно на этом рисунке, применение

ЭТЦ позволит в рамках фиксированного бюджета обеспечить лечением наибольшее число пациентов, и соответственно, достигнуть наилучших результатов (число пациентов, ответивших на лечение). В данном случае при сравнении ЭТЦ и ТЦЗ наибольшее число пациентов, достигших критериев ACR70, отмечается при применении ТЦЗ, в то же время по числу пациентов, достигших критериев ACR20 и ACR50, схема лечения, включающая ТЦЗ, оказалась наихудшей. Так, на 1 пациента, достигшего ACR70 на фоне терапии ТЦЗ, приходится дополнительно 14 пациентов (8 пациентов, достигших ACR50, и 6 пациентов, достигших ACR20), ответивших на лечение, но не достигших ACR70 при терапии ЭТЦ. Эти данные позволяют предположить, что применение ЭТЦ будет характеризоваться лучшими показателями (сокращение госпитализаций, социальных выплат и иных расходов, связанных с ведением больных РА) и даст возможность обеспечить лечение наибольшему числу пациентов в рамках фиксированного бюджета системы здравоохранения.

Полученные нами коэффициенты эффективности затрат показывают, что применение ЭТЦ для лечения РА является предпочтительным с точки зрения частоты достижения критериев ACR20 и ACR50, а с точки зрения частоты достижения ACR70 минимальным коэффициентом характеризовался ТЦЗ. Однако при использовании ТЦЗ дополнительные затраты по сравнению с терапией ЭТЦ неоправданно высоки – на каждого пациента, достигшего критериев ACR70 на фоне терапии ТЦЗ, в рамках того же бюджета придется дополнительно 8 пациентов, достигших ACR50, и 6 пациентов, достигших ACR20 на фоне терапии ЭТЦ. Таким образом, учитывая весь комплекс фармакоэкономических показателей, несмотря на больший коэффициент затраты/эффективность по критерию ACR70, схема лечения, включающая ЭТЦ, экономически более выгодна.

**Анализ чувствительности**

Этот многофакторный анализ выполнен для оценки степени достоверности полученных результатов (в какой

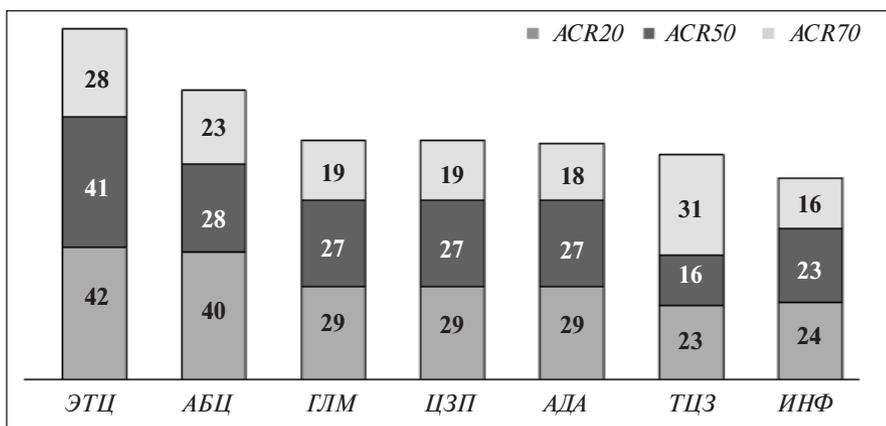


Рис. 2. Число пациентов, ответивших на лечение ГИБП в рамках фиксированного бюджета

степени будут меняться результаты исследования при изменении исходных параметров). За изменяемые параметры приняты стоимость ГИБП, а также стоимость дополнительных процедур для их парентерального введения. С помощью анализа чувствительности определяли, как повлияет изменение стоимости препаратов и медицинских услуг на возможность экономии средств системой здравоохранения при применении схемы лечения РА, включающей ЭТЦ.

Анализа чувствительности продемонстрировал адекватность построенной модели и стабильность полученных данных: при изменении переменных в диапазоне  $\pm 13\%$  схема лечения РА, включающая ЭТЦ, сохраняла фармакоэкономическое преимущество с точки зрения минимизации затрат. В то же время с точки зрения эффективности затрат при снижении стоимости ЭТЦ более чем на 10% или увеличении издержек на терапию ТЦЗ на 11% лечение ЭТЦ также становилось более предпочтительным для уменьшения издержек на достижение ответа по критериям ACR70.

#### Ограничения исследования

Авторы работы осознают определенный недостаток проведенной работы, который не позволяет в полной мере однозначно трактовать полученный результат. Прежде всего, это связано с тем, что результаты метаанализов имеют ограничения в связи с невысокой чувствительностью в оценке различий между препаратами. Практически полное отсутствие опубликованных результатов прямого сравнения препаратов друг с другом на достаточных выборках приводит к необходимости использовать данные метаанализов и принимать положения о сходной эффективности и безопасности ГИБП в рамках клинически допустимых границ признания эквивалентности. Кроме того, в работе учитывалась только годовая перспектива применения препаратов, без учета частоты отказа от применения ГИБП и частоты достижения ремиссии, не требующей продолжения терапии. Очевидно, что для оценки клинико-экономических результатов терапии РА важен го-

ризонт, превышающий 3–5-летнюю перспективу. Вопрос о затратах на развитие нежелательных явлений ввиду представленных в обзоре клинических данных, демонстрирующих отсутствие значимых различий по этому показателю, также не учитывался. Тем не менее о возможности применения представленных допущений свидетельствуют данные, демонстрирующие наименьшую частоту выработки нейтрализующих антител, приводящих к эффекту «выскальзывания» на фоне применения ГИБП ЭТЦ, а также данные о возможности прерывания и возобновления курса лечения без потери эффективности [39–41]. Таким образом, необходимо признать, что проведенные расчеты могут быть весьма полезны для оптимизации затрат на лечение больных РА.

**Выводы.** Применение ЭТЦ позволяет уменьшить стоимость годового курса лечения каждого больного РА в среднем на 84 764–481 622 руб., значительно увеличить число пациентов, обеспеченных современной терапией без выделения дополнительных ресурсов. Перевод 100 больных РА на схему лечения, включающую ЭТЦ, дает возможность дополнительно пролечить 14–78% пациентов с РА в рамках того же бюджета. Представленные результаты с учетом данных об отсутствии значимых различий в эффективности и безопасности ГИБП, применяемых для лечения РА (Национальные рекомендации по лечению РА, рекомендации EULAR, ряд метаанализов РКИ), позволяют заключить, что схема лечения, включающая ЭТЦ, является наиболее предпочтительной. Аналогичные результаты получены и при анализе эффективности затрат, основанием для которого послужил единственный метаанализ G.J. Bergman и соавт. [18], продемонстрировавший различия в эффективности ГИБП. В данном случае применение ЭТЦ также оказалось наиболее предпочтительным, поскольку позволяет минимизировать издержки системы здравоохранения на достижения ответа по критериям ACR20 и ACR50. Данное преимущество ЭТЦ приведет к максимальному сокращению числа госпитализаций, социальных выплат и иных расходов, связанных с ведением больных РА.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Балабанова РМ, Амирджанова ВН, Насонов ЕЛ. Применение генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите в Российской Федерации. Научно-практическая ревматология. 2012;50(6):10–4. [Balabanova RM, Amirdzhanova VN, Nasonov EL. Use of genetically engineered biological drugs for rheumatoid arthritis in the Russian Federation. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2012;50(6):10–4. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1286>.
2. Gomez-Reino JJ, Dasgupta B, Haugeberg G, et al. Mortality rate is reduced in RA patients treated with TNF antagonists. Data from Biobasder. *Ann Rheum Dis*. 2006;65 (Suppl. II):318.
3. Beevor CP, Hull R, Thomas A, et al. Anti TNF therapy reduce emergency health services usage. *Ann Rheum Dis*. 2006;65 (Suppl. II):176.
4. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331.
5. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: *Revmatologiya. Nacional'noe rukovodstvo* [Rheumatology. National Guide]. Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Moscow: GEOTAR-media; 2008. P. 290–331.]
6. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, et al. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2008;9:52. DOI: 10.1186/1471-2474-9-52.
7. Aaltonen KJ, Vikki LM, Malmiaara A, et al. Systemic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS ONE*. 2012;7(1):e30275. DOI: 10.1371/journal.pone.0030275. Epub 2012 Jan 17.
8. Nam JL, Winthrop KL, Van Vollenhoven, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):976–86. DOI: 10.1136/ard.2009.126573. Epub 2010 May 6.
9. Yazici Y, Moniz Reed D, Rosenblatt L, et al. Number needed to treat (NNT) analysis of randomized controlled trials (RCTS) of biologics in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68 (Suppl. 3):583.
10. Nixon RM, Bansback N, Brennan A. Using mixed treatment comparison and meta-regression to perform indirect comparisons to estimate efficacy of biologic treatment in rheumatoid arthritis. *Stat Med*. 2007;26(6):1237–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/sim.2624>.
11. Schmitz S, Adams R, Walsh CD, et al. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrated differences between treatments: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(2):225–30. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200228. Epub 2011 Sep 29.
12. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, et al. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *J Rheumatol*. 2006;33(12):2398–4071.
13. Kristensen LE, Christensen R, Biddal H, et al. The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomized con-

- trolled trials on established rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Scand J Rheumatol.* 2007;36(6):411–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/03009740701607067>.
13. Wiens A, Venson R, Pharm D, et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy.* 2010;30(4):339–53. DOI: [10.1592/phco.30.4.339](http://dx.doi.org/10.1592/phco.30.4.339).
14. Schmitz S, Adams R, Walsh C, et al. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatment: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(2):225–30. DOI: [10.1136/annrheumdis-2011-200228](http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200228). Epub 2011 Sep 29.
15. Gartlehner G, Thieda P, Morgan LC, et al. Drug class review. Targeted immune modulators. Cecil G sheps center for health services research. Portland (OR): *Oregon Health Science University*; 2009.
16. Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD007848. DOI: [10.1002/14651858.CD007848.pub2](http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007848.pub2).
17. Salliot C, Finckh A, Katchamart W, et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumor necrosis factor agents: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(2):266–71. DOI: [10.1136/ard.2010.132134](http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.132134). Epub 2010 Nov 19.
18. Bergman GJ, Hochberg MC, Boers M, et al. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(6):425–41. DOI: [10.1016/j.semarthrit.2009.12.002](http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2009.12.002). Epub 2010 Mar 11.
19. Kristensen LE, Jakobsen AK, Bartels EM, et al. The number needed to treat for second-generation biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systemic quantitative review of randomized controlled trials. *Scand J Rheumatol.* 2010; 40(1):1–7. DOI: [10.3109/03009742.2010.491834](http://dx.doi.org/10.3109/03009742.2010.491834). Epub 2010 Oct 15.
20. Devine EB, Alfonso-Cristancho R, Sullivan SD. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparison approach. *Pharmacotherapy.* 2011;31(1):39–51. DOI: [10.1592/phco.31.1.39](http://dx.doi.org/10.1592/phco.31.1.39).
21. Roy S, Cifaldi MA. Number needed to treat for biologic therapies in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(Suppl. 3):432.
22. Gallego-Galisteo M, Villa-Rubio A, Alergre-del Rau E, et al. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther.* 2012 Jun;37(3):301–7. DOI: [10.1111/j.1365-2710.2011.01292.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2710.2011.01292.x). Epub 2011 Aug 10.
23. Guyot P, Taylor P, Christensen R, et al. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis. *Arthritis Research Ther.* 2011;13(6):R204. DOI: [10.1186/ar3537](http://dx.doi.org/10.1186/ar3537). Epub 2011 Dec 12. Review.
24. Turksta E, Ng S-K, Scuffham PA. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(10):1885–97. DOI: [10.1185/03007995.2011.608655](http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2011.608655). Epub 2011 Aug 18.
25. Mandema JW, Salinger DH, Baumgartner SW, Gibbs MA. A dose-response meta-analysis for quantifying relative efficacy of biologics in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90(6):828–35. DOI: [10.1038/clpt.2011.256](http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2011.256). Epub 2011 Nov 2.
26. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: a systemic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006;295(19):2275–85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.295.19.2275>.
27. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumor necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure adjusted pooled analysis of serious adverse events. *Ann Rheum Dis.* 2008;68(7):1136–45. DOI: [10.1136/ard.2008.091025](http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.091025). Epub 2008 Aug 27.
28. Singh JA, Wells GA, Christensen R, et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Feb 16;(2):CD008794. DOI: [10.1002/14651858.CD008794.pub2](http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008794.pub2).
29. Furst DE, Keystone EC, Braun J, et al. Update consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic disease, 2011. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(Suppl II):i2–i45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-201036>.
30. Nam JL, Wintrop KL, van Vollenhoven RF, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systemic literature rewrites informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:976–86. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.126573>.
31. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция). Научно-практическая ревматология. 2013;51(2):163–9. [Nasonov EL, Karateev DE. Use of genetically engineered biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis: general characteristics (a lecture). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;51(2):163–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-645>.
32. Tanaka T, Hishitani Y, Ogata A. Monoclonal antibodies in rheumatoid arthritis: comparative effectiveness of tocilizumab with tumor necrosis factor inhibitors. *Biologics: Targets and Therapy.* 2014;8:141–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.2147/BTT.S37509>.
33. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al; ADACTA Study Investigators. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet.* 2013;381(9877):1541–50. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60250-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60250-0).
34. Orme ME, Macgilchrist KS, Mitchell S, et al. Systematic review and network meta-analysis of combination and monotherapy treatments in disease-modifying antirheumatic drug-experienced patients with rheumatoid arthritis: analysis of American College of Rheumatology criteria scores 20, 50, and 70. *Biologics.* 2012;6:429–64.
35. Pierreisnard A, Issa N, Barnetche T, et al. Meta-analysis of clinical and radiological efficacy of biologics in rheumatoid arthritis patients naive or inadequately responsive to methotrexate. *Joint Bone Spine.* 2013;80(4):386–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2012.09.023>.
36. Jones G, Darian-Smith E, Kwok M, Winzenberg T. Effect of biologic therapy on radiological progression in rheumatoid arthritis: what does it add to methotrexate? *Biologics.* 2012;6:155–61.
37. Ягудина РИ, Куликов АЮ, Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2011;4(1):129. [Yagudina RI, Kulikov AYU, Nguen T. Place of threshold willingness-to-pay of russia among those of other european countries and cis countries. *Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya.* 2011;4(1):129. (In Russ.)]
38. Максимова Т, Лушкина Н. Российские пенсионеры и их зарубежные сверстники. Демоскоп weekly. 2010;435–6. Доступ по ссылке: <http://www.demoscope.ru/weekly/2010/0435/tema01.php> [Maksimova T, Lushkina N. Rossiiskie pensionery i ikh zarubezhnye sverstniki [Russian pensioners and their foreign contemporaries]. *Demoskop weekly.* 2010;435–6. Available from: <http://www.demoscope.ru/weekly/2010/0435/tema01.php>]
39. Moots RJ, Haraoui B, Matucci-Cerinic M, et al. Differences in biologic dose-escalation, non-biologic and steroid intensification among three anti-TNF agents: evidence from clinical practice. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(1):26P34. Epub 2011 Feb 23.
40. Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2014;170(2):261–73. DOI: [10.1111/bjd.12654](http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12654).
41. Strohal R, Chimenti S, Vena GA, Girolomoni G. Etanercept provides an effective, safe and flexible short- and long-term treatment regimen for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review of current evidence. *J Dermatolog Treat.* 2013;24(3):199P208. DOI: [10.3109/09546634.2012.713462](http://dx.doi.org/10.3109/09546634.2012.713462). Epub 2012 Nov 10.

Исследование проведено при поддержке компании ООО «Пфайзер».