

Клинико-экономический подход к оценке терапии ревматоидного артрита

Д. В. Горячев

НИИ ревматологии РАМН, г. Москва, Россия

В статье рассмотрены проблемы проведения клинико-экономического анализа терапии одного из наиболее частых воспалительных ревматических заболеваний — ревматоидного артрита (РА). Приведены результаты оценки затрат и затратной эффективности синтетических и генно-инженерных биологических препаратов для базисной терапии. Подчеркивается значимость клинико-экономического анализа для оптимизации базисной терапии РА и серьезный дефицит отечественных данных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит (РА), клинико-экономический анализ, болезньюмодифицирующие противовоспалительные препараты (БПВП).

Ревматоидный артрит (РА) является наиболее частым воспалительным ревматическим заболеванием. Распространенность его в развитых странах Европы и Северной Америки на сегодня составляет 0,5—1,0 %, а частота выявления новых случаев колеблется от 29 до 38 в год на 1 млн населения этих стран [1]. На территории бывшего Советского Союза распространенность РА в начале 1980-х годов составляла 0,42 % [2]. Согласно статистическим данным Министерства здравоохранения и социального развития среди взрослого населения Российской Федерации в настоящее время ежегодно регистрируется около 30 тыс. новых случаев РА. Заболевание обычно начинается в трудоспособном возрасте от 40 до 50 лет и ведет к развитию выраженных функциональных ограничений и уменьшению продолжительности жизни больных.

До начала 90-х годов прошедшего века вопрос о затратах на терапию РА не подразумевал необходимости серьезного обсуждения. Относительно невысокая стоимость фармакотерапевтических методов лечения сопровождалась ограниченной возможностью контролировать течение заболевания. Применение подхода постепенного введения препаратов с более высоким терапевтическим потенциалом, использование метотрексата (МТ) в низких дозах (до 10 мг/нед.) породила довольно пессимистичный взгляд специалистов на возможность реального влияния на болезнь. Подобный подход рекомендуется в европейских, американских и русскоязычных клинических руководствах того периода.

В конце 90-х годов, впервые за 50 лет после открытия Ф. Хенчем в 1948 г. терапевтического действия кортизола, происходит прорыв в лечении РА. Во-первых, появляется возможность уменьшения опасности приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в отношении желудочно-кишечного тракта с введением селективных ингибиторов цикло-

оксигеназы 2 типа (ЦОГ-2). Во-вторых, появляется новый синтетический базисный противовоспалительный препарат (БПВП) — лефлуномид (ЛФ) и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), существенно подавляющие активность заболевания (инфликсимаб, ритуксимаб, адалимумаб, этанерцепт). В-третьих, появляются доказательства значимого превосходства стратегий терапии, подразумевающих быстрое включение наиболее эффективных препаратов, в т.ч. МТ, в высоких дозах — до 25 мг/нед. сразу после установления диагноза. Однако обоснованный оптимизм ревматологов наталкивается на высокую стоимость появившихся технологий. Экономический вопрос впервые так остро встал в этой области медицины и прежде всего в связи с появлением ГИБП, которые принципиально увеличили спектр выбора препаратов для базисной терапии, что крайне важно в условиях дефицита возможностей при частой неэффективности и непереносимости традиционных синтетических БПВП. ГИБП превосходят по эффективности традиционные БПВП (МТ, ЛФ, сульфасалазин), но требуют необычно высоких для этой области терапии затрат, сопоставимых с таковыми для лечения онкологических заболеваний. Затраты на препарат для года терапии приближаются к 0,5 млн руб. для ритуксимаба (блокатор CD20 рецепторов) и к 1 млн руб. для ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). Таким образом, результаты терапии РА неизбежно должны рассматриваться с учетом экономических потерь.

Клинико-экономических оценок базисной терапии РА в отечественных работах не проводилось. Это, к сожалению, не связано с отсутствием экономических ограничений бюджетного финансирования лечения РА. В то же время в отечественных работах находит отражение решение стратегических вопросов терапии с учетом экономической составляющей для

иных социально значимых заболеваний. Поиск наиболее оптимальных стратегий лечения РА на основе клинико-экономического анализа широко применяется в зарубежных работах и представляет собой анализ совокупности данных клинических исследований, регистров, моделирования течения РА [3].

Особенности РА поднимают ряд проблем проведения клинико-экономического анализа базисной терапии. Во-первых, оценка результатов терапии требует достаточной продолжительности, превышающей обычную для клинических исследований. Эффект базисной терапии на протяжении менее полугода сложно рассматривать вне проводимой терапии глюкокортикостероидами (ГКС) и НПВП. Исследования на больших группах больных на протяжении года и более достаточно сложны в организации, дистанцированы от реальной клинической практики жесткими критериями отбора и в основном приходятся на пул международных мультицентровых. В этой ситуации, очевидно, объектом исследования должны стать регистры больных, и большую важность приобретает метод имитационного моделирования терапии на длительные сроки. Моделирование на весь период ожидаемой жизни больных, принятое для анализа терапии онкологических заболеваний, при РА больше отдаляет результаты от реальности, ведь усредненные сроки прогноза увеличиваются до 20—25 лет, и необоснованно полагать, что технологии лечения РА к этому периоду не изменятся.

Вторая особенность заключается в необходимости рассмотрения лечения определенным препаратом в последовательности смены вариантов базисной терапии. При этом заболевании у подавляющей части больных нельзя рассчитывать на применение только одного из БПВП или их комбинации на протяжении длительного срока в связи с недостаточной эффективностью и непереносимостью, возникающих на разных сроках терапии. Для практической ревматологии наиболее актуально решение вопроса не о возможности эффективного и безопасного применения того или иного препарата для лечения РА, а определение его оптимального места в терапевтической стратегии лечения. При этом, безусловно, важно определение подгрупп больных с наиболее выраженным клиническим ответом на терапию.

Существенным моментом при проведении клинико-экономического анализа при РА является особенность оценки эффективности терапии. Довольно большой спектр критериев оценки свидетельствует о сложности выбора универсального показателя. Помимо критериев ответа на терапию Американской коллегии ревматологов (ACR) — ACR20-90, подходящих для начальных стадий изучения эффективности препаратов, существуют варианты количественной оценки ответа на терапию, предложенные Европейской антиревматической лигой (EULAR): частота ремиссии и низкой активности заболевания.

Показательно, что критерии ремиссии РА, ставшей основной целью терапии при активном включении в клиническую практику ГИБП, продолжают существенно пересматриваться до последнего времени. Так, в 2011 г. EULAR и ACR разработаны новые критерии ремиссии, заметно отличающиеся от использовавшихся в последнее десятилетие критериев EULAR ($DAS28 < 2,6$ или $DAS < 1,6$) [4].

Заметно определенное противоречие: для РА по аналогии с рядом заболеваний сердечно-сосудистой системы определена цель терапии (принцип «*treat to target*»), по достижению которой может быть оценена эффективность, но в то же время — определение ремиссии не имеет единообразного описания.

Особенности РА оказывают влияние и на подходы к оценке полезности состояния больных, используемой для подсчета QALY (Quality-adjusted life year — качественно прожитый год жизни). Крайне важно, что прямые методики оценки полезности состояния не обладают достаточной надежностью при использовании у больных РА [5]. По результатам исследования R. Ariza-Ariza [6], DAS28 также в большей мере связан с EQ-5D, чем со значениями прямого метода «временных уступок» («*time to trade-off*», ТТО). То есть характеристики РА слабо влияют на значения ТТО, и при очевидном клиническом улучшении состояния больного РА не следует ожидать синхронного улучшения значения ТТО. Доля больных РА, не понимающих поставленный вопрос для оценки ТТО, достигает 50 % [7], таким образом, при РА более адекватным считается применение непрямых методов оценки QALY. При РА принципиальным является то, что при адекватной терапии увеличение QALY происходит практически только за счет улучшения качества жизни (КЖ), так как продолжительность жизни не меняется столь значительно, чтобы учитывать это в окончательном результате.

Насколько оправдано использование показателей КЖ и функциональной активности для оценки полезности состояния у больных РА остается неясным. Среди большого количества переменных, описывающих РА, наиболее сильная взаимосвязь значений общего опросника КЖ — EQ-5D — прослеживается с индексом функциональной недостаточности — HAQ, однако, в работе D. Scott было показано, что использование высокой степени взаимосвязи значений HAQ и EQ-5D для перевода значений первого в показатели КЖ не совсем корректно в связи с разницей в распределении значений этих показателей [5]. Точнее сказать, в работе делается вывод об отсутствии полного сходства в значениях утилитарности, подсчитываемой по EQ-5D и по HAQ. То есть трансформация HAQ дает особый вид индекса полезности состояния, не повторяющий значений EQ-5D.

Ассоциация HAQ с затратами на больного РА показана в ряде зарубежных работ, что дает возмож-

ность использовать его в качестве расчета показателя полезности. Последнее время была показана корреляционная взаимосвязь активности РА с полезностью состояния больного [8].

Кроме того, крайне важным для проведения исследований в этой области оказывается вопрос о том, какие из показателей оценки тяжести РА связаны с полезностью состояния [9]. Возможным кандидатом для подсчета QALY D. Scott называет подшкалы SF-36, однако реальных данных по изучению надежности подобного подхода нет [5]. В работе С. Магга показано, что существуют достаточно большие колебания результатов подсчета QALY в зависимости от метода подсчета полезности: EQ-5D, HUI (Health Utilities Index, индекс полезности состояния здоровья) или SF-6D (краткая форма общего опросника качества жизни SF-36) [10]. В математической модели по подсчету QALY при терапии инфликсимабом (ИФ) доля случаев положительной оценки терапии ИФ, по сравнению с контролем, изменялась с 63 до 12 %.

В большинстве доступных работ по клинико-экономическому анализу при РА с применением моделирования показатель полезности вычислялся по значениям индекса HAQ с использованием линейной регрессии, описывающей зависимость показателя EQ-5D или HUI от значений HAQ. Это связано как с дефицитом данных по оценке полезности состояния больных РА, так и наибольшим удобством математического описания изменений наиболее инертного показателя — HAQ.

В исследованиях группы больных РА Великобритании использовалось регрессионное уравнение перевода HAQ в HUI [11]:

$$U_{(HUI)} = 0,76 - 0,28 \cdot HAQ + 0,05 \cdot Female.$$

Часто для перевода в EQ-5D используется так называемое уравнение Бартона (Barton's equation):

$$U_{(EQ-5D)} = 0,862 - 0,327 \cdot HAQ [12].$$

В недавней работе S. Lillegraven проводилось сопоставление нескольких инструментов оценки полезности состояния: опросники 15D, EQ-5D, SF-6D и визуальная аналоговая шкала EQ-5D в группе из 1041 больного РА. Показано, что при выраженной функциональной недостаточности больных (HAQ > 1,4), оценки полезности состояния, основанные на использовании разных индексов, сильно расходятся [13].

Таким образом, при РА отмечается большое разнообразие в методах подсчета полезности. В связи с этим очевидно, что при принятии решения о выборе наиболее затратно эффективной технологии при РА сложно проводить сопоставление результатов, полученных в различных исследованиях для различных показателей.

Обозначив ключевые проблемы методологии проведения клинико-экономической оценки терапии РА, остановимся на результатах работ, связанных с этой

темой. Данные по затратам на лечение РА достаточно многочисленны. Рассматривая данные стоимости лечения РА можно констатировать факт того, что РА принадлежит к достаточно затратным состояниям для структур, обеспечивающих оплату. Стоимость лечения РА превышает таковую для диабета и хронических обструктивных заболеваний легких [14].

Стоимость лечения РА, по данным различных зарубежных исследований (табл. 1), колеблется в пределах от 2 до 22 тыс. евро в год.

Исследования более 7,5 тыс. пациентов, больных РА, по данным Национального банка данных США свидетельствуют, что две трети прямой стоимости лечения РА в ценах на 2001 г. приходится на терапию (так называемый cost driver) [15]. Среднее значение прямых затрат на больных, использующих биологические препараты, составило 19 016 долл. США, а на больных, не получающих их, — 6164 долл. США. Причины существенных различий в оценке стоимости лечения РА были обобщены G. Kobelt и представлены в табл. 2 [16].

Разброс результатов при подсчете стоимости лечения РА свидетельствует о необходимости большей осторожности в оценке и тщательном анализе методов проведения исследований, что демонстрирует в одной из своих работ известная исследовательница в области фармакоэкономики РА — G. Kobelt [16]. Ею выполнен сравнительный анализ двух работ по подсчету стоимости лечения РА — первая проведена в Германии, вторая во Франции. Конечные результаты исследований значительно отличаются друг от друга. Общая годовая стоимость на пациента в Германии около 16 тыс. евро, во Франции — 22 тыс. евро, не прямая стоимость составляет около 70 % от стоимости в Германии и 24 % во Франции. Однако при тщательном анализе полученных данных находятся объяснения очевидных различий.

В немецком исследовании в подсчет была включена только часть затрат больного и не учитывались траты родственников, что во французском исследовании составляло около 20 % от общей стоимости. Изученная популяция в Германии представляла собой лиц мо-

Таблица 1. Стоимость лечения РА по данным различных исследований

Автор и год исследования	Прямые затраты (евро)	Соотношение прямых/непрямых затрат
Meenan R. F., 1978	9970	1:1,6
Clarke A. E., 1997	2810	3:1
Kobelt G., 1999	1610	1:3
Gabriel S. E., 1997	6310	—
Yelin E., 1999	4890	—
Huscher D., 2006	4800	1:2
Kobelt G., 2007	16 000	3:1

Таблица 2. Различия в результатах исследований затрат на лечение РА [16]

Причина	Комментарии
Подсчет стоимости	В одних исследованиях: вся стоимость вне зависимости от плательщика, в других: только стоимость относительно определенного плательщика (чаще прямая стоимость)
Популяционная выборка	Репрезентативная выборка определенного географического региона Специфичная выборка — больные с определенными характеристиками (стадия, активность)
Определение стоимости	Все траты больных РА Траты на РА (затраты, связанные только с РА)
Способ получения данных	Сверху вниз: из обобщенных источников (из национальных статистических регистров) или из отдельных центров Проспективное исследование (наблюдение за отдельными пациентами), ретроспективное (оценка затрат за определенные периоды времени)
Цены на услуги и препараты	Тарифы, определенные для различных плательщиков Цены для оригинальных и генерических препаратов

ложе 65 лет, которые утратили работоспособность вследствие РА; во Франции большая часть больных была в возрасте старше 60 лет и, тем самым, не могла повлиять на увеличение не прямых затрат, связанных с потерей человеческого капитала (пациенты пенсионного возраста). Таким образом, значения стоимости заболевания на одного больного по результатам различных исследований невозможно непосредственно сравнивать, несмотря на сходства методических подходов и социального устройства.

Довольно демонстративной в отношении значимости продолжительности заболевания для его стоимости стала работа голландских исследователей [17]. При продолжительности болезни до 2 лет прямая стоимость лечения заболевания составляла 5235 евро, в то же время для больных с продолжительностью РА от 2 до 6 лет этот показатель снизился до 3930 евро, а для больных с длительным течением РА (более 10 лет) отмечалась наиболее высокая прямая стоимость — 8243 евро. Авторы отмечают, что основным затратным компонентом (cost driver) для раннего РА становятся консультации специалистов, тогда как для далеко зашедшего РА — приобретение вспомогательных устройств и реабилитация.

Данные по стоимости лечения РА больных в России довольно ограничены. В работе Г. М. Койлубаевой показано, что суммарная стоимость больного РА в условиях наблюдения НИИР РАМН составляет около 67 тыс. руб. (на момент 2004 г.) [18]. При этом соотношение прямых затрат к непрямым составляло 1,3:1. Основную долю затрат при стационарном лечении больного занимают гостиничные услуги (около 60 %), второе место занимают расходы на диагностические методы. При амбулаторном лечении основная

доля затрат приходится на проведение лекарственной терапии (около 40 %). Существенно, что эти данные не выпадают из представленного диапазона результатов зарубежных исследований по стоимости лечения РА и на сегодняшний момент представляют ценность в связи с отсутствием иных адекватно обоснованных работ в области изучения стоимости лечения РА в России. Идентичное значение общей стоимости лечения РА, составившее 2682 долл. США (доллары США в пересчете на 2001 г.), приведено в работе по Таиланду. Вместе с тем, соотношение прямых затрат к непрямым было иным — 3,9:1, прямые затраты составили 2135 долл. США, не прямые — 547 долл. США [19].

По результатам масштабного анализа 22 работ, оценивавших взаимосвязь стоимости болезни с характеристиками РА, на роль основного предиктора затрат претендует функциональная недостаточность больных, определяемая значениями опросника HAQ [20]. Вместе с тем это справедливо при определенных условиях и не для всех выборок. Так, в исследовании больных РА в Швеции показано, что у лиц работоспособного возраста и небольшой длительностью болезни происходит увеличение не прямых затрат вне связи с их функциональной активностью [8].

Считается, что активность заболевания не может быть предиктором затрат на больного РА, несмотря на ряд работ, указывающих на тесную взаимосвязь с экономической составляющей этой характеристики РА [20].

Элементы клинико-экономического анализа при изучении эффективности терапии РА появились в научных публикациях к концу 80-х годов прошлого века. В 1988 г. был впервые опубликован анализ 6-месячного применения ауранофина с подсчетом дополнительных затрат, которые, впрочем, достоверно не превышали таковые в группе сравнения [21]. В статье отсутствует анализ взаимосвязи затрат с современными критериями эффективности терапии, что вполне объяснимо быстротой развития этого направления в ревматологии: привычные критерии оценки терапии начали широко использоваться в научных работах только 15 лет назад.

Обобщенные результаты фармакоэкономического анализа ряда исследований «традиционных» базисных препаратов и этанерцепта, проведенных к началу XXI в., продемонстрированы в работе S. Merkesdal с соавт. (табл. 3) [14]. При анализе таблицы возникает резонный вопрос: Адекватно ли применение только критерия ACR20 и годовой перспективы для формирования вывода о затратной эффективности терапии?

Более поздняя работа, цитированная ранее [19], включает наблюдение за 152 больными РА в Таиланде и оценивает соотношение прироста затрат к приросту эффективности (ICER) для основных БПВП в сравнении с терапией аминоксинолиновыми препаратами. В качестве единицы эффективности использовался

НАQ. Результаты заставляют в первую очередь подумать о малочисленности и специфичности группы больных для проведения подобного анализа и не позволяют охарактеризовать наиболее оптимальные вмешательства. Так, МТ оказался более затратным в сравнении с монотерапией аминохинолиновыми препаратами — ICER = 2061 долл. США, в то же время комбинированная терапия МТ с аминохинолинами значительно доминировала (была менее затратной и более эффективной, чем монотерапия аминохинолинами) — ICER = -834 долл. США [19].

Очевидно, что для клинико-экономически обоснованного принятия решения о выборе вмешательства при РА перспектива прогноза в один год неадекватно мала — прогрессирующий характер течения заболевания и необходимость постоянной терапии делают важным учет более длительных перспектив для оценки результатов терапии и связанных с ними затрат. Выбор ACR20 в качестве критерия эффективности подходит именно к краткосрочной перспективе, а для прогноза, превышающего один год, этот критерий теряет свою значимость. Кроме того, экономические данные достаточно быстро устаревают и работы 10-летней давности не учитывают ряд современных особенностей: изменились ценовые характеристики препаратов, появилось большое число генериков, изменились объемы диагностических мероприятий и подход к мониторингованию активности.

Следует отметить отечественную работу 7-летней давности, в которой проведена оценка наиболее оптимальной последовательности, состоящей из нескольких БПВП [22]. Основой работы стала Марковская модель, учитывающая затраты на лекарственную терапию и вероятности продолжения терапии определенным БПВП на каждом из полугодовых интервалов. Наиболее рациональным оказалось применение последовательности, начинающейся с МТ [22]. К сегодняшнему моменту этот подход считается наиболее рациональным и с клинической точки зрения.

Таблица 3. Частота ответа на терапию по ACR20 и соответствующие значения коэффициента затратной эффективности [14]

МНН	Средняя частота ответа на терапию (% ACR20) к году терапии	Коэффициент затратной эффективности K_{eff}
Метотрексат	57	2060 евро/ACR20
Сульфасалазин	60	1020 евро/ACR20
Лефлуномид	71	2300 евро/ACR20
Циклоспорин	55	8900 евро/ACR20
Метотрексат + Сульфасалазин	65	2510 евро/ACR20
Этанерцепт	59	33 380 евро/ACR20
Этанерцепт + Метотрексат	71	29 170 евро/ACR20

Спектр работ по изучению затратной эффективности ГИБП представлен в табл. 4. Основной объем данных по подсчету прироста стоимости терапии на единицу эффективности или QALY — годы сохраненной качественной жизни (Quality Adjusted-Life-Years) за рубежом получен путем моделирования использования ГИБП.

Относительно изучения затратной эффективности синтетических БПВП существует ограниченный объем исследований. К моменту выхода на фармацевтические рынки ЛФ публикуется работа канадских исследователей — свидетельство реализации национальных требований по определению затратной эффективности при регистрации препарата [23]. Пятилетнее моделирование включения ЛФ в последовательность смены БПВП, начинающейся с МТ, свидетельствовало о приемлемости показателя прироста стоимости на дополнительный год ответа на терапию (по ACR20) — около 13 тыс. долл. США. Вместе с тем при проведении анализа затраты — полезность получены высокие значения прироста стоимости на QALY — 54 тыс. долл. США при подсчете QALY с использованием визуальной аналоговой шкалы и 72 тыс. долл. США для стандартного риска. Авторы практически весь объем раздела «Обсуждение» посвящают сложности моделирования в условиях дефицита данных как рандомизированных контролируемых, так и наблюдательных исследований.

Вернемся к обзору результатов фармакоэкономических исследований терапии РА.

В связи с этим следует обозначить основные проблемы при проведении клинико-экономических исследований терапии РА, которые приведены в работе D. Solomon (табл. 5) [24].

Среди последних работ следует отметить упомянутое выше исследование, основанное на реальном проспективном наблюдении более 600 больных РА во Франции, получавших инфликсимаб (ИФ) на протяжении 2 лет [24]. Анализ выполнен с точки зрения плательщика-страхователя, включая прямую стоимость и оплачиваемую страховщиком непрямую стоимость, связанную с потерей трудоспособности. Подсчет QALY велся на основании регрессионного уравнения Бартон, приведенного выше. Сравнение проведено с начальными характеристиками больных, т.е. не было привычной группы сравнения. Наблюдение в течение 2 лет позволило выявить затратную эффективность терапии ИФ в отношении клинически значимого снижения НАQ (>0,25), однако затраты на QALY превысили принятый во Франции порог для готовности платить за дополнительный год качественной жизни — 45 тыс. евро. В работе определены более низкие значения коэффициента затратной эффективности при лечении больных с выраженной функциональной недостаточностью. То есть с точки

Таблица 4. Данные по соотношению прироста затраты/эффективность для ингибиторов ФНО α [3]

МНН	Сравнение	Исследование, прогноз, модель	Прирост затрат на единицу эффективности
Адалимумаб	Смена БПВП	Bansback N. et al., 2005. Имитация на протяжении жизни. Дерево решений	ACR50/DAS28 хороший ответ: 34 167 евро на QALY (+MT); 41 561 евро на QALY (монотерапия); ACR20/DAS28 умеренный ответ: 40 875 евро на QALY (+MT); 65 499 на QALY (монотерапия)
	Анакинра*	Chiou C. et al., 2004. 1 год. Дерево решений	Адалимумаб и адалимумаб + МТ более затратны при учете результатов терапии этанерцептом и этанерцептом + МТ
Этанерцепт	Анакинра*	Chiou C. et al., 2004. 1 год. Дерево решений	13 387 долл. США на QALY (монотерапия) 7925 долл. США на QALY (+MT)
	Смена БПВП	Brennan A. et al., 2004. На протяжении жизни. Математическая имитация пациента	16 330 фунтов стерлингов на QALY
	Смена БПВП	Bansback N. et al., 2005. На протяжении жизни. Математическая имитация пациента	ACR50/DAS28 хороший ответ: 35 760 евро на QALY (+MT); 36927 евро на QALY (монотерапия) ACR20/DAS28 умеренный ответ: 51 976 евро на QALY (+MT); 42 480 евро на QALY (монотерапия)
	Сравнение с исходным уровнем	Kobelt G. et al., 2004. Подсчет реальных данных на 1 год	После 3 месяцев терапии 43 500 евро на QALY. После 6 месяцев терапии — 36 900 евро на QALY
	МТ	Kobelt G. et al., 2005. 10 лет. Марковская модель	Этанерцепт в монотерапии предпочтительнее. Терапия в течение 2 лет экстраполирована на 10 лет заболевания: Этанерцепт + МТ — 37 331 евро на QALY; экстраполяция на 5 лет: Этанерцепт + МТ — 58 548 евро на QALY; Лечение 5 лет экстраполировано на 10 лет: Этанерцепт + МТ 47 316 евро на QALY
	Смена БПВП	Jobanputra P. et al., 2002. На протяжении жизни. Математическая имитация пациента	83 095 фунтов стерлингов на QALY
	Обычная терапия, ЛФ	Welsing P. et al., 2004. 5 лет. Марковская модель	Монотерапия этанерцептом менее предпочтительна в сравнении с комбинацией ЛФ/этанерцепт. Этанерцепт в сравнении с обычной терапией — 163 556 евро на QALY при начале терапии с ЛФ; 297 151 евро при начале терапии с этанерцепта
Инфликсимаб	Плацебо + МТ	Wong J. et al., 2002. Марковская модель на протяжении жизни	30 500 евро на QALY
	МТ	Kobelt G. et al., 2003. Марковская модель 10 лет	На 1 год терапии 34 400 евро на QALY в Швеции, 34 800 евро на QALY в Великобритании
	Сравнение с исходным уровнем	Kobelt G. et al., 2004. Подсчет реальных данных на 1 год	После 3 месяцев терапии 43 500 евро на QALY; После 6 недель терапии 36 900 евро на QALY
	Смена БПВП	Bansback et al., 2005. На протяжении жизни. Математическая имитация пациента	ACR50/DAS28 хороший ответ: 48 333 евро на QALY (+MT); 64 935 евро на QALY (монотерапия)
	Смена БПВП	Jobanputra P. et al., 2002. На протяжении жизни. Математическая имитация пациента	115 937 фунтов стерлингов на QALY
	Анакинра *	Chiou C. et al., 2004 1 год. Дерево решений	Комбинация инфликсимаб + МТ более затратна

* — лекарственный препарат, зарегистрированный в странах ЕС и США, представляет собой антитела к интерлейкину 1.

зрения финансовых вложений целесообразно предпринимать лечение больных с выраженной функциональной недостаточностью. Учитывая метод подсчета показателя затратной эффективности, данный вывод весьма логичен, так как при высоких абсолютных значениях НАQ следует ожидать более значительного его снижения в абсолютных значениях, поскольку авторами используется пересчет НАQ в индекс утилитарности. Набранная в исследовании группа больных РА имела среднюю продолжительность заболевания около 11 лет, при этом длительность не учитывалась в качестве фактора, влияющего на результаты. Таким образом, выводы справедливы для больных с длительным течением РА. Кстати, к подобным результатам приходит G. Kobelt в работе по двухгодичному

Таблица 5. Основные проблемы при проведении клиничко-экономического анализа терапии РА [24]

Проблема	Причины
Оценка не прямых затрат	Подсчет затрат только у неработающих больных Подсчет только производственных потерь
Длительный прогноз пользы и рисков терапии	Отсутствуют данные длительных рандомизированных контролируемых исследований Наблюдательные исследования недостаточно многочисленны для регистрации редких событий
Оценка затрат на терапию	Полученные затраты вероятно изменятся в будущем с появлением генериков
Рандомизированные контролируемые исследования	Рандомизированные контролируемые исследования более точны в отношении сравнения результатов, однако проводятся на особых группах пациентов, несопоставимых с популяцией в целом

наблюдению за больными РА, получающими терапию ингибиторами ФНО α [9]. При этом важно, что расчет показателя утилитарности в ее работе проводился с использованием опросника EQ-5D без перевода начальных значений HAQ, что убеждает в справедливости вывода предшествующей работы.

В отечественной работе по анализу полугодовых результатов регистра больных РА, получающих терапию ритуксимабом, также делается вывод о большей затратной эффективности терапии больных с выраженной функциональной недостаточностью, т.е. высокими значениями индекса HAQ. При этом затратная эффективность терапии у больных с низкими значениями HAQ превышает порог, эквивалентный 50 тыс. евро [25].

В последние годы произошло смещение вектора, определяющего цели для проведения фармакоэкономических исследований, от способа проверки экономической возможности применения дорогостоящих технологий (конкретного препарата в отдельности) к решению вопросов об оптимальных стратегиях¹. То есть определяется не затратная эффективность препарата, а проводится выбор между вариантами стратегий. Смена препаратов, ожидание эффекта, выбор между двумя сходными терапевтическими подходами заставляет определять помимо клинической экономической составляющую возможных альтернатив. Так, в работе голландских исследователей используется анализ затрат для решения вопроса о целесообразности следования национальным рекомендациям о смене ингибитора ФНО α после 3 месяцев отсутствия снижения DAS28 на 1,2 и более [26]. Авторы рассчитывали затраты и долю «ответивших» больных при различных вариантах и сроках принятия решения о смене терапии. Результаты терапии оценивали на 625 больных, получавших адалимумаб, этанерцепт или ИФ. Для расчета затрат использовали древо решений — формализованное представление вариантов, учитывающих вероятности ответов на терапию с подсчетом затрат. Результаты работы свидетельствуют, что национальное голландское руководство рекомендует наименее затратный, но не самый оптимальный подход с клинико-экономической точки зрения, каковым является стратегия, подразумевающая возможность применения препарата после 3 месяцев в случае частичного ответа (снижение DAS28 > 0,6).

Выбору наиболее оптимальной последовательности смены БПВП при раннем РА посвящена работа A. Davies из Оксфордского университета. Важность решения вопроса о назначении в качестве первого БПВП — ГИБП объясняется необходимостью ранней

терапии РА наиболее эффективными препаратами, в т.ч. в отношении предотвращения необратимых изменений [27]. Моделирование терапии на протяжении жизни больного предусматривало пять вариантов последовательной терапии:

последовательность синтетических БПВП (MT — MT + аминохинолины-ЛФ-золото-паллиативная терапия);

последовательность, начинающаяся с адалимумаба + MT, далее — MT + аминохинолины-ЛФ-золото-паллиативная терапия;

последовательность, начинающаяся с этанерцепта + MT, далее — аминохинолины-ЛФ-золото-паллиативная терапия;

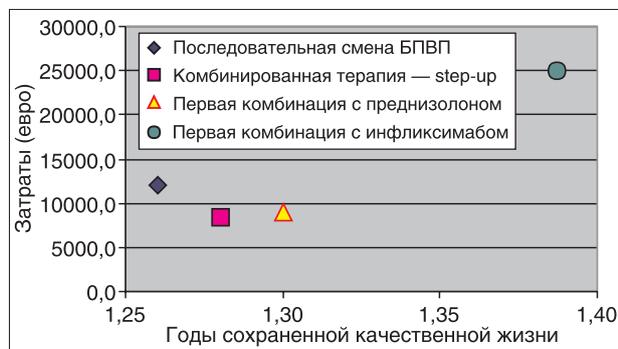
последовательность, начинающаяся с ИФ + MT, далее — MT + аминохинолины-ЛФ-золото-паллиативная терапия;

последовательность, начинающаяся с адалимумаба + MT, далее — этанерцепт — MT + аминохинолины-ЛФ-золото-паллиативная терапия.

Моделировались больные, не получавшие ранее MT. С точки зрения клинико-экономического анализа было бы важным сравнить последовательности, включающие использование ГИБП после прекращения терапии одним или двумя БПВП. Этого в исследовании не проведено, как и не приведен расчет последовательности, включающей комбинацию этанерцепта с MT. Наиболее выгодный коэффициент прослеживается для стратегий, включающих адалимумаб. Так, последовательность, начинающаяся комбинацией адалимумаба с MT, относительно терапии стандартными БПВП, дает прирост — 1,25 QALY, но дополнительно требует около 55 тыс. долл. США. Наиболее затратно эффективна последовательность, начинающаяся комбинацией адалимумаба и MT с переходом на этанерцепт, остальные стратегии «доминированы» (т.е. уступают по характеристике затратной эффективности). При возможности дополнительной оплаты 50 тыс. долл. США за QALY на больного оправдано использование последовательности стандартных БПВП, свыше 70 тыс. долл. США — стоимостью эффективной становится последовательность адалимумаб + MT. Можно ли решиться на дополнительную подобную трату за дополнительно прожитый качественно год жизни больного РА? Вопрос, который может решаться только на основании социальной политики государства (этических норм, экономических возможностей).

Наиболее ярко значимость анализа затраты — эффективность в отношении возможности решения стратегических задач была продемонстрирована в недавней работе голландских исследователей [28]. Результаты исследования BeSt к окончанию второго года терапии были проанализированы с помощью метода затраты — полезность. QALY подсчитывался в 4 вариантах: на основе англоязычного EQ-5D, голландского

¹ В данном случае используется термин в значении, непривычном для клинической ревматологии (например, привычные стратегии step-up, step-down, обозначающие последовательное включение или исключение БПВП в процессе терапии). В англоязычной литературе увеличивается количество статей, посвященных выбору альтернативных стратегий.



Затраты (с точки зрения плательщика) и QALY за 2 года терапии в исследовании BeSt [28]

EQ-5D, SF-6D и ТТО. Кроме того, авторами учитывались 3 вида перспективы: социальная с использованием фрикционного подсчета непрямых затрат; социальная с использованием метода человеческого капитала и плательщика (health care perspective). С точки зрения плательщика значения затратной эффективности для четырех стратегий представлены на рисунке.

Наибольший прирост QALY дает стратегия с начальной комбинацией ИФ, однако это происходит за счет значительного увеличения затрат. Последовательная смена БПВП дает минимальный прирост при больших затратах, чем на оставшиеся две стратегии. Построенные в работе графики приемлемости затратной эффективности в рамках перспективы плательщика показали, что при готовности платить до 150 тыс. евро за QALY наиболее затратно эффективными являются стратегии с включением в первую комбинацию преднизолона и стратегия step-up. Последняя, наиболее вероятно, затратно эффективна при минимальной готовности платить до 10 тыс. евро за QALY. Лишь после готовности платить за QALY более 200 тыс. евро вероятность затратной эффективности включения в первую комбинацию ИФ начинает превышать порог в 50 %. При учете социальной перспективы с включением метода человеческого капитала значительно снижается порог готовности платить до 30 тыс. евро, при котором стратегия с ИФ становится затратно эффективной. Авторы подчеркивают краткосрочность анализа затратной эффективности стратегий и возможность изменения выбора оптимальных стратегий в пользу применения ИФ при увеличении длительности наблюдения за больными.

Существенный объем зарубежных исследований, посвященных поиску оптимальных стратегий на основе фармакоэкономического анализа, проведенных на высоком методическом уровне, ставит вопрос о том, насколько зарубежные данные могут быть применимы к современным условиям в России. Весьма демонстративно в этом отношении выглядят данные о субсидиях на годовое лечение больного РА: на 1 больного в США в среднем выделяется сумма в 6 тыс. долл., в то время как в Болгарии она в 10 раз меньше [16]. На сегод-

няшний момент очевидно, что пока между странами существуют различия в системе здравоохранения, доходах населения, политической стабильности, экстраполяция результатов исследований из одной страны в другую для выработки обоснованных решений невозможна. Подобная проблема существует даже в рамках отдельно взятых стран и в отношении обобщения результатов в отдельных направлениях клинической медицины. Решение этой проблемы необходимо для рационального распределения ресурсов между направлениями (т.н. обобщение данных — generalization). Использование универсального показателя полезности терапии — QALY — как раз и связано с перспективой возможности принятия решения о рациональном распределении ресурсов между разными областями медицины. Рассматривая исследования, проводимые в рамках одной нозологической формы (т.н. секторный анализ — sectoral cost-effectiveness analysis), появляется возможность применять специфические для заболевания критерии эффективности (например, частота ремиссии, рентгенологические индексы). Для клинических специалистов важен именно этот вид анализа, позволяющий оптимально распределить средства на лечение популяции больных с определенной нозологией. В рамках представленной работы проводится именно секторный анализ с основной целью изучения именно оптимальных схем терапии РА. Использование данных в дальнейшем для обобщенного анализа организаторами здравоохранения будет зависеть как от работ в иных областях медицины, так и от управленческих подходов в организации отечественного здравоохранения. Вопрос об универсальности методов проведения исследований, к сожалению, не решен даже между странами с отлаженной системой финансирования здравоохранения. Наглядным противоречием является требование международной группы OMERACT к сроку оценки терапии больных, равному один год, в то время как в большинстве национальных руководств декларирована необходимость более длительных сроков наблюдения, в том числе и на протяжении всей жизни пациента [29]. Таким образом, результаты клинико-экономических исследований не могут быть экстраполированы из одной страны в другую.

Анализ имеющихся данных свидетельствует о больших затратах, необходимых на проведение терапии РА. Ряд существующих проблем при проведении клинико-экономической оценки терапии РА связан с необходимостью более полного анализа клинических данных. Кроме того, очевиден дефицит отечественных клинико-экономических исследований терапии РА. Зарубежные данные могут служить ориентиром для методологических подходов к оценке, но оптимизация терапии этого заболевания с применением затратных ГИБП не может проводиться без результатов клинико-экономического анализа российских больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. EULAR Compendium on rheumatic diseases. Ed. J. Bijlsma. BMJ Publishing group and EULAR, 2009; 62.
2. Беневоленская Л.И., Бржезовский М.М. Эпидемиология ревматических болезней. М.: Медицина, 1988; 113—114.
3. Chen Y.F., Jobanputra P., Barton P., et al. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technology Assessment*, 2006, 10, 42, 1—143.
4. Felson D., Smolen J., Wells G. et al., American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Provisional Definition of Remission in Rheumatoid Arthritis for Clinical Trials. *Ann Rheum Dis.*, 2011, 70, 404—413.
5. Scott D., Koshaba B., Choy E. Limited correlation between the HAQ and EuroQol in rheumatoid arthritis: questionable validity of deriving quality adjusted life years from HAQ. *Ann Rheum Dis.*, 2007, 66, 1534—1537.
6. Ariza-Ariza R., Hernández-Cruz B., Carmona L. et al. Assessing utility values in rheumatoid arthritis: a comparison between time trade-off and the EuroQol. *Arthritis Rheum.*, 2006, 55, 751—756.
7. Witney A. G., Trehame G., Tavakoli M. et al. The relationship of medical, demographic and psychosocial factors to direct and indirect health utility instruments in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 2006, 45, 975—981.
8. Kobelt G., Lingren P., Lindroth Y. Modeling the effect of function and disease activity on cost and quality of life in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2005, 44, 1169—1175.
9. Kobelt G., Eberhardt K., Geborek P. TNF-inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: cost and outcomes in a follow-up study of patients with RA treated with etanercept or infliximab in southern Sweden. *Ann Rheum Dis.*, 2004, 63, 4—10.
10. Marra C. A., Marion S. A., Guh D. P. et al. Not all «quality-adjusted life years» are equal. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2007, 60, 616—624.
11. Bogs R., Sengupta N., Ashraf T. Estimating health utility from physical function assessment in rheumatoid arthritis patient treated with adalimumab (abstract). *International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 5th Annual European Congress 2002*, UT3.
12. Barton P., Jobanputra P., Wilson J, et al. The use of modeling to evaluate new drugs for patients with a chronic condition: the case of antibodies against tumor necrosis factor in rheumatoid arthritis. *Health Technol Assess.*, 2004, 8, 1—91.
13. Lillegraven S., Kristiansen I. S., Kvien T. K., Comparison of utility measures and their relationship with other health status measures in 1041 patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.*, 2010, 69, 1762—1767.
14. Merkesdal S., Ruof J., Mittendorf T. et al. Gesundheitsökonomische Forschung im Bereich der chronischen Polyarthritis. *Z. Rheumatol.*, 2002, 61, 21—29.
15. Michaud K., Messer J., Choi H. et al. Direct medical costs and their predictors in patients with rheumatoid arthritis: a tree-year study of 7527 patients. *Arthritis Rheum.*, 2003, 48, 2750-2762.
16. Kobelt G. Thoughts on health economics in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2007, 66, suppl. III, 35—39.
17. Verstappen S. M., Verkleij H., Bijlsma J. W. et al. Determinants of direct costs in Dutch rheumatoid arthritis patients *Ann. Rheum. Dis.*, 2004, 63, 817—824.
18. Койлубаева Г. М. Качество жизни больных ревматоидным артритом и некоторые фармакоэкономические аспекты заболевания: Дис. канд. мед. наук. — Москва, 2005. — 195 с.
19. Osiri M., Kamolratanakul P., Maetzel A., Tugwell P. Cost effectiveness of disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.*, 2007, 27, 1063—1069.
20. Bansback N., Ara R., Karmon J. et al. Economic evaluations in rheumatoid arthritis: a critical review of measures used to define health States. *Pharmacoeconomics*, 2008, 26, 395—408.
21. Thompson M., Read J., Hutchings C. et al. The cost effectiveness of auranofin: results of a randomized clinical trial. *J. Rheumatol*, 1988, 15, 35—42.
22. Горячев Д. В., Эрдес Ш. Ф. Марковская модель терапии ревматоидного артрита. *Терапевтический архив*. 2004, 76, № 5, 35—39.
23. Maetzel A., Strand V., Tugwell P. et al. Cost Effectiveness of adding Leflunomide to 5-year strategy of conventional disease modifying antirheumatic Drugs in patients with Rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 2002, 47, 655—661.
24. Sany J., Cohen J. D., Combes C. et al. Medico-economic evaluation of infliximab in rheumatoid arthritis—prospective French study of a cohort of 635 patients monitored for two years. *Rheumatology*, 2009, 48, 1236—1241.
25. Амирджанова В. Н., Горячев Д. В., Эрдес Ш., Асеева Е. А., Лукина Г. В. Российский регистр больных, получающих ритуксимаб: результаты фармакоэкономического анализа. *Научно-практическая ревматология*, 2009, № 1, 76—82.
26. Kiewit W., Fransen J., Adang E. et al. Evaluation guidelines on continuation of anti-tumor necrosis factor treatment after 3 months: clinical different alternative strategies. *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, 68, 844—849.
27. Davies A., Cifaldi M., Segurado O. et al. Cost-Effectiveness of sequential therapy with tumor necrosis factor antagonists in early rheumatoid arthritis. *J. Rheumatology*, 2009, 36, 221—232.
28. Van den Hout W., Goecoop-Ruiterman Y., Allaart C. et al. Cost-utility analysis of treatment strategies in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*, 2009, 61, 29.
29. Maetzel A., Tugwell P., Boers M. (OMERACT group). Economic evaluation of programs of interventions in management of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2003, 30, 891—896.

Сведения об авторах:

Горячев Дмитрий Владимирович

научный сотрудник НИИ ревматологии РАМН, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Телефон: + 7(499) 614-44-76

E-mail: dmgoroy@yandex.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Clinical and Economic Analysis

Pharmacoeconomic approach to the assessment of rheumatoid arthritis therapy

D. V. Goryachev

The article deals with the problems of clinical and economic analysis of the most common inflammatory rheumatic disease — rheumatoid arthritis (RA). Results of the cost-effectiveness analysis of the synthetic and biological drugs for basic therapy are presented. The importance of pharmacoeconomic approach for RA therapy optimization and the lack of national research data are highlighted.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis, pharmacoeconomic analysis, disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs).