

Фармакоэкономические аспекты применения биологических препаратов в терапии ревматоидного артрита

А. В. Рудакова

Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия (СПХФА) Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Россия

Существенный прогресс в терапии ревматоидного артрита (РА) обеспечило внедрение в практику биологических препаратов.

Цель работы: провести сравнительную оценку эффективности затрат на ингибиторы ФНО адалимумаб и инфликсимаб, ингибитор интерлейкина-6 тоцилизумаб, а также селективный иммуносупрессор (модулятор ко-стимуляции Т-клеток) абатацепт при РА.

Методы. Осуществлена оценка эффективности затрат на основе метаанализа клинических исследований. Анализ проведен методом «затраты-эффективность» с позиции системы здравоохранения. Временной горизонт исследования – 1 год.

Результаты. Показано, что терапия адалимумабом демонстрирует тенденцию к более высокой эффективности затрат по сравнению с инфликсимабом, тоцилизумабом и абатацептом (коэффициенты «затраты-эффективность» - 1712,2 (1552,3-1878,0) тыс. руб./QALY для адалимумаба; 2368,5 (2050,5-2799,4) тыс. руб./QALY для инфликсимаба, 2505,4 (2378,4-2810,8) тыс. руб./QALY для тоцилизумаба и 1735,5 (1529,8-1909,9) тыс. руб./QALY для абатацепта.

Выводы. Терапия адалимумабом пациентов с РА клинически и экономически оправдана, поскольку при высокой клинической эффективности обеспечивает тенденцию к снижению коэффициента «затраты-эффективность» по сравнению с инфликсимабом, тоцилизумабом и абатацептом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматоидный артрит (РА); инфликсимаб; адалимумаб; тоцилизумаб; абатацепт; анализ эффективности затрат.

Ревматоидный артрит (РА) – системное заболевание, существенно снижающее качество жизни пациентов. В последнее десятилетие значительная роль в терапии РА стала принадлежать биологическим препаратам, позволяющим снизить активность заболевания, в том числе ингибиторам фактора некроза опухоли (ФНОα) инфликсимабу (Ремикейд) и адалимумабу (Хумира), ингибитору интерлейкина-6 тоцилизумабу (Актемпра) и селективному иммуносупрессору (модулятору ко-стимуляции Т-клеток) абатацепту (Оренсия).

Как правило, биологические препараты назначаются не в качестве терапии первой линии, а добавляются к метотрексату при неэффективности монотерапии, хотя в ряде случаев допускается раннее начало их применения [1].

Целью исследования являлась сравнительная оценка эффективности затрат на биологические препараты при РА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Осуществлен расчет эффективности затрат на основе систематического обзора клинических исследований биологических препаратов у пациентов с РА при неэффективности базисной терапии [2]. Анализ проводился на основе данных по абсолютному увеличению вероятности достижения 20, 50 и 70 % улучшения симптомов РА по шкале ACR (American College of Rheumatology, Американской коллегии ревматологов) - ACR20, ACR50 и ACR70 - по сравнению с плацебо. При моделировании использовалась программа TreeAge Pro.

На основе представленных данных оценивалось качество жизни пациентов с РА. Расчет показателя качества жизни (QoL) проводился по формуле [3]:

$$QoL = 0,76 - 0,28 \times HAQ + 0,05 \times \text{доля женщин в популяции с РА}$$

Считали, что доля женщин в популяции пациентов с РА составляет 86 % [4].

Исходная величина HAQ (Health Assessment Questionnaire)¹ при анализе – 1,9. Предполагали, что при достижении ACR20 величина HAQ снижается на 0,45, при достижении ACR50 – на 0,85, при достижении ACR70 – на 1,11 [5].

Поскольку существуют различные варианты пересчета показателей шкалы HAQ в качество жизни пациентов, при проведении анализа чувствительности расчет проводился по формуле, использованной в Великобритании [7]:

$$QoL = 0,862 - 0,327 \times HAQ$$

При расчете использованы зарегистрированные цены с учетом НДС и 10 % оптовой надбавки для инфликсимаба (Ремикейд) (фл. 100 мг – 50 156,7 руб.) и абатацепта (Оренсия) (фл. 250 мг – 16 678,51 руб.), средневзвешенная цена 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. для тоцилизумаба (Актемпра) (фл. 80 мг – 14 697 руб., фл. 200 мг – 35 108 руб., фл. 400 мг – 58 711 руб.) Цена ада-

¹ Опросник по оценке здоровья, часто использующийся при РА.

Таблица 1. Эффективность биологических препаратов у пациентов с РА по сравнению с базисной терапией (увеличение доли пациентов, ответивших на терапию, %) [2]

Препарат	ACR20	ACR50	ACR70
Инфликсимаб	29,5 (16,0–43,1)	21,0 (10,8–31,2)	8,1 (2,4–13,9)
Адалимумаб	38,2 (31,0–47,0)	33,4 (27,0–41,0)	19,2 (14,0–25,0)
Тоцилизумаб	32,1 (23,0–41,1)	33,1 (25,1–41,1)	20,0 (14,0–18,0)
Абатацепт	28,3 (21,0–34,0)	24,2 (18,0–29,0)	14,3 (10,0–26,0)

Таблица 2. Дополнительная продолжительность жизни пациентов с РА с учетом качества жизни при терапии биологическими препаратами, число QALY

Инфликсимаб	Адалимумаб	Тоцилизумаб	Абатацепт
0,3833 (0,3243–0,4428)	0,4583 (0,4178–0,5055)	0,4524 (0,4032–0,4765)	0,4087 (0,3714–0,4637)

лимумаба соответствовала предполагаемой зарегистрированной цене в случае включения препарата в Перечень ЖНВЛП с учетом НДС и 10 % торговой надбавки (шприц 40 мг № 2 – 58,1 тыс. руб.).

Анализ проводился с позиции системы здравоохранения, учитывались затраты на биологические препараты и их введение. Затраты на коррекцию побочных эффектов не учитывались, поскольку переносимость препаратов при лечении РА сравнима [10, 11]. Кроме того, российские исследования показали, что затраты на коррекцию побочных эффектов биологических препаратов не превышают 0,1–0,2 % от общей величины затрат на терапию [12].

При расчете затрат на инфликсимаб, тоцилизумаб и абатацепт предполагали, что цена введения равна затратам на пребывание в стационаре в течение 1 дня в соответствии с тарифом ОМС по Санкт-Петербургу на 2011 г. [6]. Затраты на введение адалимумаба соответствовали затратам на 1 день госпитализации в стационар при первом введении, в дальнейшем предполагалось амбулаторное введение препарата.

Поскольку средняя масса тела мужчин в возрасте 50–54 лет в РФ – 76,4 ± 1,1 кг, а женщин того же возраста – 72,5 ± 0,8 кг [13], в базовом варианте анализ проводили для пациентов с массой тела 75 кг. В соответствии с дизайном клинических исследований, положенных в основу анализа, доза инфликсимаба, использованная

при расчете, составляла 225 мг (3 мг/кг для пациента с массой тела 75 кг) (недели 1 и 2, через 6 недель после первой инфузии, затем – через каждые 8 недель), доза адалимумаба – 40 мг 1 раз в 2 недели, доза тоцилизумаба – 600 мг (8 мг/кг для пациента с массой тела 75 кг) 1 раз в 4 недели, режим введения абатацепта – 750 мг в 1-й, 15-й и 30-й день, в дальнейшем – каждые 4 недели.

Затраты на терапию в течение года составили 907,9 тыс. руб. для инфликсимаба, 784,7 тыс. руб. для адалимумаба, 1 133,4 тыс. руб. для тоцилизумаба и 709,3 тыс. руб. для абатацепта.

Горизонт исследования – 1 год. В связи с небольшой продолжительностью исследования дисконтирование затрат и клинических исходов не проводилось.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показал систематический обзор клинических испытаний, эффективность биологических препаратов при РА достаточно близка (табл. 1).

Рассчитанная на его основе величина дополнительной продолжительности жизни пациентов с РА с учетом качества (число лет жизни с поправкой на качество жизни, QALY) при терапии различными биопрепаратами представлена в таблице 2.

Результаты анализа чувствительности по дополнительному повышению качества жизни по сравнению с плацебо представлены на рисунке 1, из которого вид-

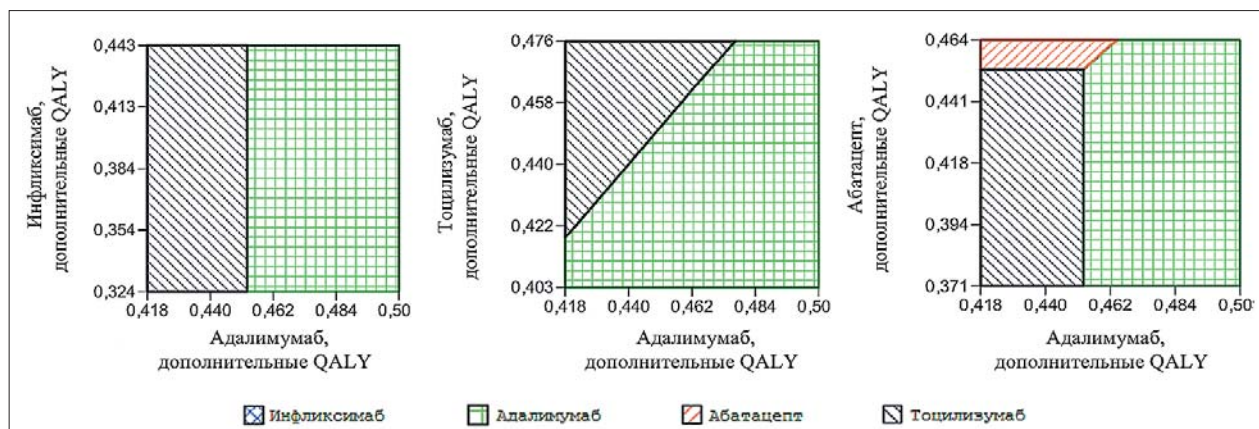
**Рис. 1.** Результаты лечения пациентов с РА биологическими препаратами по сравнению с плацебо (анализ чувствительности), число QALY

Таблица 3. Эффективность затрат на биологические препараты при РА, тыс. руб./QALY (базовый вариант)

Инфликсимаб	Адалимумаб	Тоцилизумаб	Абатацепт
2368,5 (2050,5–2799,4)	1712,2 (1552,3–1878,0)	2505,4 (2378,4–2810,8)	1735,5 (1529,8–1909,9)

Таблица 4. Эффективность затрат на биологические препараты при РА, тыс. руб./QALY (расчет QALY по [7])

Инфликсимаб	Адалимумаб	Тоцилизумаб	Абатацепт
2441,4 (2057,4–2996,6)	1708,0 (1525,0–1903,8)	2504,6 (2357,6–2868,5)	1766,6 (1523,1–1981,7)

но, что при изменении качества жизни в пределах 95 % доверительного интервала, рассчитанного на основе метаанализа клинических исследований (табл. 2), наиболее эффективны адалимумаб и тоцилизумаб, причем зона доминирования адалимумаба максимальна.

Результаты оценки эффективности затрат представлены в таблице 3.

Как следует из таблицы 3, показатель «затраты/эффективность» для инфликсимаба и тоцилизумаба превосходит таковой для адалимумаба и абатацепта. Что касается сравнения адалимумаба и абатацепта, выявляется тенденция к некоторому снижению показателя «затраты/эффективность» для адалимумаба.

Результаты анализа с расчетом QALY на основе формулы [7] представлены в таблице 4.

Очевидно, что при любом варианте пересчета HAQ в QoL показатель «затраты/эффективность» для адалимумаба имеет тенденцию к снижению по отношению к соответствующему показателю препаратов сравнения.

Еще один вариант анализа предусматривал учет дополнительных потерь действующего вещества, обусловленных неизрасходованными остатками раствора во флаконе после введения биологических препаратов пациентам с различной массой тела (60, 65, 70, 75 и 80 кг). Результаты анализа представлены в таблице 5.

Из таблицы 5 видно, что если учитывать неизрасходованные остатки действующих веществ во флаконах, при любой массе тела минимальный показатель «затраты/эффективность» характерен для адалимумаба.

Полученные результаты хорошо согласуются с данными ранее проведенного фармакоэкономического исследования [14], в котором было показано, что адалимумаб при РА превосходит по эффективности

затрат инфликсимаб. Очевидно, что изменение цен на препараты и тарифов на медицинские услуги, а также появление новых биологических препаратов и данных по клинической эффективности требует регулярного пересмотра результатов фармакоэкономической оценки для того, чтобы они могли послужить основой для принятия адекватного решения по возмещению затрат на лекарственные средства.

Важно отметить, что прямых сравнений биологических препаратов между собой в рамках клинических испытаний не проводилось. Однако в ряде регистров продемонстрирована более высокая эффективность адалимумаба по сравнению с инфликсимабом. Так, результаты 8-летнего наблюдения за пациентами с РА в Дании (регистр DANBIO) показали, что эффективность адалимумаба (достижение ACR70) в 2 раза выше, чем инфликсимаба (ОШ – 2,05; 1,52–2,76). При этом относительный риск отказа от терапии для инфликсимаба по сравнению с адалимумабом – 1,35 (1,15–1,58) [8].

Еще один фактор, влияющий на выбор препарата для лечения РА – вероятность развития тяжелых инфекций, требующих госпитализации пациента. Анализ, осуществленный в США, показал, что при терапии адалимумабом частота инфекций, потребовавших госпитализации, почти в 2 раза ниже, чем при терапии инфликсимабом (ОШ – 0,52; 0,39–0,71) и несколько ниже по сравнению с терапией абатацептом (ОШ для абатацепта по сравнению с инфликсимабом – 0,68; 0,48–0,96) [9].

Проведенный анализ имеет ряд ограничений. РА – хроническое заболевание, требующее длительной терапии, вследствие чего оптимальным является анализ затрат, клинической эффективности и эффективности затрат на биологические препараты в течение длитель-

Таблица 5. Эффективность затрат на биологические препараты при РА, тыс. руб./QALY (расчет с учетом неизрасходованных остатков раствора во флаконах для пациентов с различной массой тела)

Инфликсимаб	Адалимумаб	Тоцилизумаб	Абатацепт
Масса тела – 60 кг			
2106,6 (1823,8–2489,8)	1712,2 (1552,3–1878,0)	1964,0 (1864,5–2203,5)	1735,5 (1529,8–1909,9)
Масса тела – 65 кг			
2106,6 (1823,8–2489,8)	1712,2 (1552,3–1878,0)	2354,0 (2234,6–2640,9)	1735,5 (1529,8–1909,9)
Масса тела – 70 кг			
3153,5 (2730,1–3727,1)	1712,2 (1552,3–1878,0)	2354,0 (2234,6–2640,9)	1735,5 (1529,8–1909,9)
Масса тела – 75 кг			
3153,5 (2730,1–3727,1)	1712,2 (1552,3–1878,0)	2505,4 (2378,4–2810,8)	1735,5 (1529,8–1909,9)
Масса тела – 80 кг			
3153,5 (2730,1–3727,1)	1712,2 (1552,3–1878,0)	2895,3 (2748,5–3248,3)	1735,5 (1529,8–1909,9)

ного времени. В связи с этим, одно из наиболее значимых ограничений исследования – использование короткого временного горизонта, равного 52 неделям. Причиной этого является наличие надежных данных по клинической эффективности, полученных в клинических исследованиях препаратов именно за данный промежуток времени. Кроме того, в исследовании учитывались только затраты на биологические препараты и их введение и не принимались в расчет прочие прямые медицинские затраты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия адалимумабом пациентов с РА клинически и экономически оправдана, поскольку при высокой клинической эффективности она обеспечивает тенденцию к снижению показателя «затраты/эффективность» по сравнению с инфликсимабом, тоцилизумабом и абатацептом.

ЛИТЕРАТУРА

- Smolen J., Landewé R., Breedveld F., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69: 964-975.
- Gallego-Galisteo M., Villa-Rubio A., Alegre-del Rey E., et al. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* (2011) doi:10.1111/j.1365-2710.2011.01292.x
- Bansback N., Brennan A., Ghatnekar O. Cost-effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64: 995-1002.
- Насонов Е. Л., Лукина Г. В., Сигидин Я. А. Комбинированная терапия ритуксимабом и лефлуномидом при ревматоидном артрите (предварительные результаты российского регистра АРБИТР). *Научно-практическая ревматология*. 2011. № 1. С. 16-20.
- Cohen S. B., Emery P., Greenwald M. W. et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 2793-806.
- Приложения к Генеральному тарифному соглашению по тарифам на медицинскую помощь (медицинские услуги) и условиям оплаты медицинской помощи, оказываемой в рамках действующей Территориальной программы обязательного медицинского страхования граждан Российской Федерации в Санкт-Петербурге на 2011 г. (www.spboms.ru)
- Chen Y.-F., Jobanputra P., Barton P., Jowett S., Bryan S., Clark W., 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 Technol. Assess.* 2006; 10 (42).
- Hetland M., Christensen I., Tarp U., et al. Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(1): 22-32.
- Curtis J., Xie F., Chen L., et al. The comparative risk of serious infections among rheumatoid arthritis patients starting or switching biological agents. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70: 1401-1406.
- Jasvinder A. Singh, Christensen R., Wells G., et al. A network meta-analysis of randomized controlled trials of biologics for rheumatoid arthritis: a Cochrane overview. *Can. Med. Assoc. J.* 2009; 181: 787 - 796.
- Campbell L., Chen C., Bhagat S. et al. Risk of adverse events including serious infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology* 2011; 50: 552 - 562.
- Ягудина Р. И., Зинчук И. Ю., Куликов А. Ю. Фармакоэкономический анализ применения генно-инженерных биологических препаратов при ювенильном ревматоидном артрите. *Фармакоэкономика*. 2011. № 4. С. 18-23.
- Максимова Т., Лушкина Н. Российские пенсионеры и их зарубежные сверстники. *Демоскоп weekly*. № 435-436 от 20.09.-3.10.2010. URL: <http://www.demoscope.ru/weekly/2010/0435/tema01.php>
- Воробьев П. А., Авксентьева М. В., Каратеев Д. Е. и др. Клинико-экономический анализ применения препарата Хумира (адалимумаб) для лечения пациентов с ревматоидным артритом. *Клиническая фармакология и фармакоэкономика*. 2009. № 2(3). С. 1-12.

Сведения об авторе:

Рудакова Алла Всеволодовна

профессор каф. управления и экономики фармации ГБОУ ВПО СПбХФА Минздравсоцразвития России, д-р фарм.наук

Адрес для переписки:

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14

Телефон: +7 (812) 234-5729

E-mail: rudakova_a@mail.ru

RESEARCH. ANALYSIS. EXPERTISE

Clinical and Economic Analysis

Pharmacoeconomic aspects of biologic treatments for rheumatoid arthritis

A. V. Rudakova

Significant progress in the rheumatoid arthritis (RA) treatment initiated integration of biologics into clinical practice.

Objective: the aim of this study was to conduct comparative cost-effectiveness analysis of the tumor necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors, adalimumab and infliximab, interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab, and selective immunosuppressor (T-cell co-stimulation modulator) abatacept for the treatment of RA.

Methods: Cost-effectiveness analysis was conducted on the basis of meta-analysis of clinical trials from the health care system perspective over a 1-year time horizon.

Results: It was demonstrated that adalimumab therapy had a tendency to have a more favorable cost-effectiveness ratio in comparison with infliximab, tocilizumab and abatacept (the cost-effectiveness ratios were 1712,2 (1552,3-1878,0) thousands of rubles per QALY for adalimumab; 2368,5 (2050,5-2799,4) thousands of rubles per QALY for infliximab; 2505,4 (2378,4-2810,8) thousands of rubles per QALY for tocilizumab and 1735,5 (1529,8-1909,9) thousands of rubles per QALY for abatacept).

Conclusions: Adalimumab therapy is clinically and economically justified since it has high clinical efficacy combined with a tendency for lower cost-effectiveness ratio in comparison with infliximab, tocilizumab and abatacept.

KEY WORDS: rheumatoid arthritis (RA), infliximab, adalimumab, tocilizumab, abatacept, cost-effectiveness analysis.