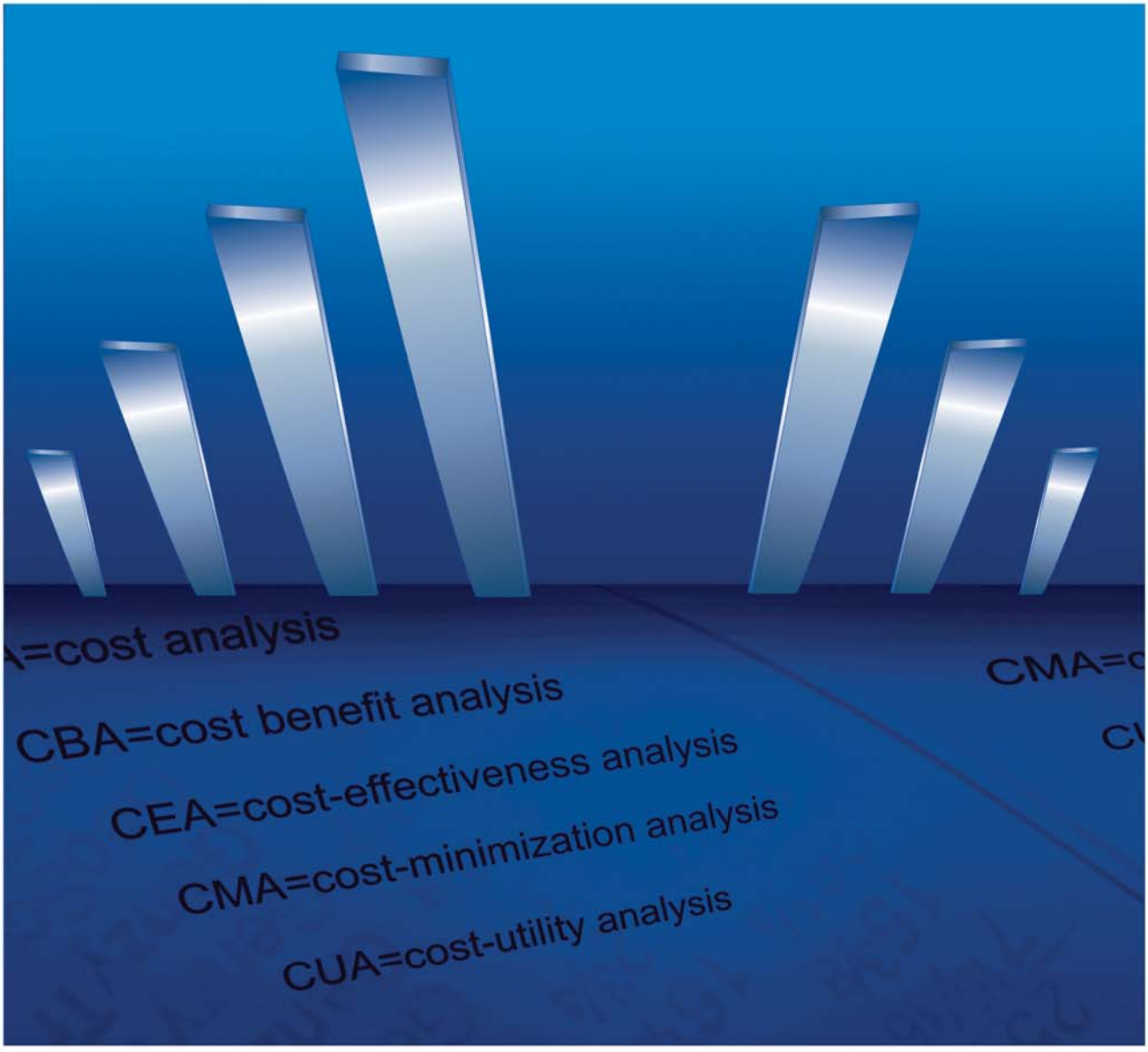
Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2016 Vol. 9 No 1

www.pharmacoeconomics.ru

- **Модели анализа включений лекарственных средств в ограничительные перечни (на примере ЖНВЛП) 2016 г.**
- **Перспективы применения методов клинико-экономического анализа на этапе планирования и организации клинических исследований**
- **Анализ международного опыта планирования объемов и оплаты стационарной медицинской помощи**

№1 Том 9 2016

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

© Коллектив авторов, 2016
ISSN 2070-4909
DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.1.039-048

Фармакоэкономическое обоснование применения генно-инженерных биологических препаратов в амбулаторных условиях

Кореннова О.Ю.[1], Шукиль Л.В.[1], Мальцев С.Н.[2], Клинышков И.А.[3], Леганова Н.М.[3], Турушева Е.А.[3], Кропотина Т.В.[4]

[1] ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России
[2] Министерство здравоохранения Омской области, г. Омск
[3] БУЗОО «Клинический кардиологический диспансер», г. Омск
[4] БУЗОО «Областная клиническая больница», г. Омск

Резюме

Целью исследования являлось проведение сравнительного клинико-экономического анализа лечения пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) в условиях круглосуточного и дневного стационаров. Материалы и методы. В основу фармакоэкономических расчетов по методу «минимизации затрат» положено фактическое количество пациентов (57 человек) с РЗ, которым ранее была инициирована и проводилась терапия ГИБП в условиях круглосуточного стационара, а затем пациенты в течение восьми месяцев наблюдались и получали лечение ГИБП в дневном стационаре бюджетного учреждения здравоохранения Омской области (БУЗОО) «Клинический кардиологический диспансер» («ККД»). Результаты. Продемонстрирована клиническая эффективность применения ГИБП в условиях дневного стационара в виде статистически значимого снижения активности ревматоидного артрита, псориатического артритов по индексу DAS28 и стабильного эффекта по индексу BASDAI при анкилозирующем спондилите с достижением стойкой ремиссии заболеваний. Нежелательные явления и побочные реакции ГИБП регистрировались независимо от условий пребывания пациентов, что свидетельствует об идентичности показателей безопасности проведения генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) в дневном стационаре. Экономический эффект от применения стационарзамещающей технологии в течение 8 месяцев у 57 пациентов составил 2 072 934,1 руб. В персчете на количество больных в Омском регионе (120) сумма экономии в системе обязательного медицинского страхования составит 4 361 142 руб. Заключение. Показатель разницы затрат при лечении ГИБП пациентов с РЗ в условиях круглосуточного и дневного стационаров в системе обязательного медицинского страхования свидетельствует о необходимости широкого внедрения в клиническую практику стационарзамещающих технологий при лечении ГИБП пациентов с РЗ.

Ключевые слова

Клинико-экономический анализ, генно-инженерные биологические препараты, стационарзамещающие технологии.

Статья поступила: 27.01.2016 г.; **в доработанном виде:** 26.02.2016 г.; **принята к печати:** 21.03.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Кореннова О.Ю., Шукиль Л.В., Мальцев С.Н., Клинышков И.А., Леганова Н.М., Турушева Е.А., Кропотина Т.В. Фармакоэкономическое обоснование применения генно-инженерных биологических препаратов в амбулаторных условиях. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2016; 1: 39-48.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

PHARMACOECONOMIC SUBSTANTIATION OF APPLICATION OF GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL AGENTS IN OUT-PATIENT CONDITIONS

Korennova O.Yu.[1], Shukil' L.V.[1], Mal'tsev S.N.[2], Klinyshkov I.A.[3], Leganova N.M.[3], Turusheva E.A.[3], Kropotina T.V.[4]

[1] Omsk State Medical University, Russian Ministry of Health
[2] Omsk Oblast Ministry of Health, Omsk
[3] Clinical Cardiology Clinic, Omsk
[4] Regional Hospital, Omsk

Summary

Objective. Carrying out of the comparative clinical and economic analysis of treatment of patients with rheumatic diseases (RD) by genetically engineered biological agents (GEBA) in conditions of round-the-clock and day-time in-patient departments. Materials and Methods. In a basis pharmacoeconomic calculations on a method "cost minimization" was put the actual quantity of patients (57 persons) with RD who had previously been initiated and carried out GEBA therapy in conditions of round-the-clock in-patient department, and then the patients for eight months were observed and treated GEBA in day-time in-patient department of budgetary establishment of public health services of Omsk region "Clinical Cardiology Clinic". Results. It demonstrated clinical efficiency of application of GEBA in conditions of a day-time in-patient department in the form of statistically significant decrease of the activity of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis on index DAS28 and stable effect on index BASDAI at ankylosing spondylitis with achievement of stable remission of diseases. Adverse events and adverse drug reactions of GEBA were recorded regardless of the conditions of stay of patients that testifies to identity of parameters of safety of carrying out of genetically engineered biological therapy (GEBT) in a day-time in-patient department. The economic effect of application of hospitalization replacement technologies within 8 months at 57 patients amounted to 2 072 934,1 rbl. In recalculation on quantity of patients in Omsk region (120) sum of economy of system of obligatory medical insurance will amount 4 361 142 rbl. Conclusion. The parameter of a difference of costs at treatment by GEBA of patients with RD in conditions of round-the-clock and day-time in-patient departments in system of obligatory medical insurance testifies to necessity of wide introduction for a clinical practice of hospitalization replacement technologies at treatment by GEBA of patients with RD.

Key words

Clinical and economic analysis, genetically engineered biological agents, hospitalization replacement technologies.

Received: 27.01.2016; **in the revised form:** 26.02.2016; **accepted:** 21.03.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Korennova O.Yu., Shukil' L.V., Mal'tsev S.N., Klinyshkov I.A., Leganova N.M., Turusheva E.A., Kropotina T.V. Pharmacoeconomic substantiation of application of genetically engineered biological agents in out-patient conditions. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2016; 1: 39-48 (in Russian).

Corresponding author

Address: Str. Lenina, 12, Omsk, 644099, Omsk region, Siberian Federal District, Russia.
E-mail address: korennova@mail.ru (Korennova O.Yu.).

Введение

Работа кабинетов терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) регламентирована российским законодательством [10]. Данный вид медицинской помощи может оказываться или стационарно, или амбулаторно. Согласно другим действующим приказам [11,12] терапия ГИБП относится к высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «ревматология» и не может оказываться амбулаторно, а только в условиях круглосуточного или дневного стационара. В Российской Федерации функционируют более 100 центров (кабинетов), где проводится терапия ГИБП [4]. В Омской области, как и в большинстве регионов России, центры (кабинеты) терапии ГИБП входят в состав структурных подразделений круглосуточных стационаров, что само по себе значительно увеличивает затраты здравоохранения на и без того дорогостоящее лечение ревматических заболеваний (РЗ). В связи с этим представляется актуальным проведение сравнительного клинико-экономического анализа лечения ГИБП пациентов с РЗ в условиях круглосуточного (сложившаяся практика) и дневного стационара.

Материал и методы

В 2014 г. в регистре больных с РЗ, получавшими в качестве базисной терапии ГИБП в виде внутривенных инфузий, состояло 109 человек, в виде подкожных инъекций – 24 пациента, в 2015 г. 120 и 31 пациент соответственно. Внутривенные инфузии больные получали в условиях ревматологических отделений круглосу-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

точных стационаров (БУЗОО «Областная клиническая больница» и «Городская больница № 2»). В феврале 2015 г. на базе БУЗОО «ККД» в составе дневного стационара был лицензирован кабинет терапии генно-инженерными биологическими препаратами (кабинет терапии ГИБП).

За период с марта по октябрь (8 мес.) работы кабинета терапии ГИБП пролечено ГИБП 57 больных РЗ, что составило 101 законченный случай. Среди пролеченных было 25 мужчин (43,9%) и 32 женщины (56,1%). Возраст пациентов на момент постановки на диспансерный учет был в диапазоне от 25,8 до 74,3 лет. Медиана возраста составила 51,2 (38,3; 57,5) лет (мужчины – 51,0 (38,4; 55,3), женщины – 51,6 (41,0; 59,3) лет). Пациенты имели следующие РЗ: ревматоидный артрит (РА; n=30, 52,6%), анкилозирующий спондилит (АС; n=16; 28,1%), псориатический артрит (ПсА; n=8; 14,0%), системный васкулит (СВ; n=3, 5,3%), который был представлен АНЦА-ассоциированным васкулитом (n=2) и неспецифическим аортоартериитом (n=1). Медиана длительности заболеваний (в годах) на момент начала наблюдения в кабинете терапии ГИБП для общей группы составила 14,5 (9,6; 22,4), в т.ч. для РА – 13,0 (8,4; 19,3), для АС – 18,1 (14,4; 25,1), для ПсА – 18,3 (12,6; 24,3) и для СВ – 4,7 (3,3; 9,7) лет.

Все пациенты являлись инвалидами и получали ГИБП на льготных условиях из федерального или регионального источников финансирования.

На момент начала лечения в кабинете терапии ГИБП 52 пациента (91,2%) уже находились на ранее инициированной терапии ГИБП в сочетании с иными традиционными базисными противовоспалительными препаратами [14]. Еще трое пациентов ранее получали предшествующую терапию ГИБП, которая по различным причинам была отменена на госпитальном этапе и в момент постановки на диспансерный учет в кабинет терапии ГИБП находились на ожидании назначения очередного (текущего) ГИБП. Общая продолжительность ГИБТ, с учетом продолжительности предшествующими ГИБП (интервалы между приемом различных ГИБП не учитывались), на момент постановки на диспансерный учет в кабинет терапии ГИБП варьировала от 3 до 70 мес. Медиана длительности предшествующей ГИБТ составила 35,5 (12,5; 47,5) мес.

В условиях кабинета терапии ГИБП инициация ГИБТ проведена пяти пациентам: двоим пациентам ГИБТ была инициирована с момента взятия на учет в кабинете терапии ГИБП и троим – позднее (через 2,5, 5 и 6 мес.). При этом у двух из них инициация проведена впервые, а у трех была проведена повторная инициация ГИБТ. Среди указанных пяти пациентов у одного биологическая терапия инициировалась инфузионной внутривенной формой ГИБП – препарат инфликсимаб (первичная инициация), и у четырех – инъекционной подкожной формой ГИБП – препарат этанерцепт (один случай первичной и три случая повторной инициации). Проведение первой подкожной инъекции этанерцепта во всех случаях осуществлялось в условиях кабинета терапии ГИБП с проведением инструктажа и обучения больного самостоятельному подкожному введению данного ГИБП, что позволило перевести этих пациентов на домашнее лечение при условии диспансерного наблюдения 1 раз в 2 мес.

В ходе исследования в соответствии с инструкциями по применению использовались следующие ГИБП: ингибиторы ФНО-α: инфликсимаб (n=15, 26,3%), этанерцепт (n=11, 19,3%), адалимумаб (n=2, 3,5%); анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (n=28, 49,1%) и блокатор рецепторов интерлейкина-6 тоцилизумаб (n=1, 1,8%).

В фармакоэкономических расчетах эффективность применения ГИБП оценивали с учетом двух критериев эффективности терапии указанных заболеваний: индивидуального – снижение активности заболевания по индексу DAS28 (Disease Activity Score 28) [39] при ревматоидном и псориатическом артритах, по индексу BASDAI (Bath Ankylosing Spondilitis Disease Activity Index) [25] при анкилозирующем спондилите (среднее значение показателя соответствующего индекса в расчете на оного пациента), и группового – число пациентов с хорошим и умеренным (удовлетворительным) ответом на терапию по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR), рекомендованным для данных заболеваний на основе оценки динамики изменения указанных индексов [2,5,14,17,21,22,36,49]. Для СВ активность заболевания рассчитывалась по индексу BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) [34], а ответ на проводимую биологическую терапию также оценивался по динамике его изменения.

Безопасность амбулаторного использования ГИБП оценивалась на основании регистрации нежелательных явлений и побочных реакций с оформлением карты-извещения о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства [6].

Оценка терапевтической эффективности и безопасности ГИБТ проводилась на момент инициации текущим ГИБП (1-я исследовательская точка – круглосуточный стационар), на момент постановки пациентов на диспансерный учет в кабинете терапии ГИБП (2-я исследовательская точка – окончание лечения в круглосуточном стационаре), через 4 мес. лечения в кабинете терапии ГИБП (3-я исследовательская точка) и через 8 мес. лечения в кабинете терапии ГИБП (4-я исследовательская точка).

В проведенном анализе не учитывались иные составляющие эффективности технологий, такие, например, как утрата трудоспособности, качество жизни и др. Это является предметом дальнейших научных изысканий.

Клинико-экономический анализ лечения ГИБП пациентов с РЗ в условиях круглосуточного (сложившаяся практика) и дневного стационара проведен с использованием метода «затраты-эффективность», и его частного варианта – «минимизации затрат», так как в результате анализа эффективности и безопасности ГИБП-терапии не было выявлено значимых различий оцениваемых схем лечения.

Стоимость лечения пациентов в условиях круглосуточного и дневного пребывания определялась с учетом действующих тарифов в системе обязательного медицинского страхования [9], которые при одноканальном финансировании включают и прямые, и непрямые затраты на лечение обсуждаемой категории больных, в рублях. В свою очередь, стоимость ГИБТ определялась согласно результатам конкурсных торгов в Омской области и инструкций по медицинскому применению.

Расчет по критерию «минимизации затрат» при лечении ГИБП пациентов с РЗ в условиях круглосуточного и дневного стационара произведен по формуле

$$CMR_{кс\text{-}дс} = (DC_{кс} + IC_{кс}) - (DC_{дс} + IC_{дс}),$$

где $CMR_{кс\text{-}дс}$ – показатель разницы затрат при лечении ГИБП пациентов с РЗ в условиях круглосуточного и дневного стационара; $DC_{кс}$ и $IC_{кс}$ – прямые и косвенные затраты на один законченный случай лечения пациента с РЗ в круглосуточном стационаре; $DC_{дс}$ и $IC_{дс}$ – прямые и косвенные затраты на один законченный случай лечения пациента с РЗ в дневном стационаре [3].

В структуру прямых затрат входили издержки на ГИБП, а также расходы на госпитализацию пациента в дневной или круглосуточный стационар, при этом не учитывалась стоимость компенсации побочных эффектов, так как данные расходы значимо не различались в оцениваемых группах пациентов.

Проведен анализ упущенных возможностей для оценки экономии бюджетных средств системы здравоохранения и возможности дополнительного обеспечения пациентов ГИБТ.

Биометрический анализ осуществлялся с применением методов описательной статистики. При проверке нормальности распределения с использованием метода Шапиро-Уилки распределение признаков в выборках не соответствовало критериям нормального. Поэтому центральные тенденции и дисперсии количественных признаков описаны медианой ($V_{0,5}$), интерквартильным размахом:

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

25-й процентиль ($V_{0,25}$) и 75-й процентиль ($V_{0,75}$) или пропорциями. При проверке статистических гипотез о равенстве или различии групп за величину уровня статистической значимости принято значение 0,05. Достигнутый уровень значимости представлен в тексте в виде значения «p» с указанием трех знаков после запятой. При сравнении двух зависимых групп по одному признаку использовались критерий Вилкоксона для парных сравнений (Z) или хи-квадрат (χ^2) [13].

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования индексов активности РЗ при терапии ГИБП в четырех исследовательских точках (ИТ) представлены в таблице 1.

Из приведенных данных видно, что на момент инициации ГИБТ в круглосуточном стационаре пациенты имели высокие показатели активности РЗ, которые статистически значимо снизились к началу диспансерного наблюдения в кабинете терапии ГИБП. Подобная динамика активности заболевания – с высокой до низкой, в диапазоне между 1-й и 2-й исследовательскими точками, наблюдалась и у трех больных с СВ. Это свидетельствует об эффективности использования ГИБП в условиях круглосуточного стационара. Относительная стабилизация процесса обусловила возможность продолжения ГИБТ в условиях дневного стационара. При этом была принята гипотеза «ГИБТ в дневном стационаре не хуже ГИБТ в круглосуточном стационаре». Однако при продолжении лечения пациентов в дневном стационаре продемонстрировано дальнейшее статистически значимое снижение активности ревматоидного и псориатического артритов к 8-му мес. наблюдения, и анкилозирующего спондилита к 4-му мес. лечения с сохранением эффекта к 8-му мес.

С помощью индивидуального и группового критерия оценки эффективности терапии получены сходные результаты (см. табл. 2).

Доля пациентов с умеренным (удовлетворительным) и хорошим эффектом на терапию по критериям EULAR, достигнутом на госпитальном этапе, к моменту постановки на диспансерный учет в кабинет ГИБП в общей группе пациентов составила 14 и 35 соответственно. Эта же тенденция сохранялась/удерживалась на всем протяжении восьмимесячного периода продолжения биологической терапии в условиях дневного стационара (см. табл. 2). У больных СВ в течение того же периода времени на фоне проводимых инфузий ГИБП (ритуксимаба и тоцилизумаба) в условиях дневного стационара достигнутая ранее низкая активность заболевания оставалась на том же уровне.

Таким образом, гипотеза «ГИБТ в дневном стационаре не хуже ГИБТ в круглосуточном стационаре» нашла свое подтверждение, более того, в условиях дневного стационара на фоне ГИБТ имело место дальнейшее снижение активности РЗ. Полученные выводы подтверждаются как национальными рекомендациями по лечению ревматических заболеваний, так и большинством мета-анализов клинических исследований, посвященных применению ГИБП в лечении РЗ [1,7,8,15,16,18-20,22,24,26-29,31-33,35,37,38,40,42-48, 52,53].

Следует также отметить, что у пяти пациентов с инициацией биологической терапии в условиях кабинета ГИБП с исходно высокой активностью заболевания отмечался хороший (n=3) и удовлетворительный (n=2) ответ на терапию ГИБП (инфликсимаб и этанерцепт), развившийся в обычные стандартные сроки для каждого указанного препарата.

Далее проведена оценка безопасности ГИБТ за весь период наблюдения 57 человек, начиная с момента первой инициации ГИБТ (в условиях круглосуточного стационара) до восьми месяцев наблюдения в кабинете терапии ГИБП (см. табл. 3).

За восьмимесячный период наблюдения в кабинете терапии ГИБП случаев отмены из-за нежелательных явлений или побочных реакций не зарегистрировано. Имело место лишь два случая отмены ГИБП по причине отказа пациента – в одном, в связи с планируемой беременностью, в другом – из-за прогрессирования коморбидной патологии, что привело к ухудшению качества жизни, не связанного с основным заболеванием и лечением ГИБП.

Среди 55 пациентов, ранее получавших предшествующую ГИБТ, случаев отмены этанерцепта, адалимумаба и тоцилизумаба из-за нежелательных явлений или побочных реакций не зарегистрировано.

Все случаи побочных инфузионных реакций на введение ГИБП и нежелательное явление в виде первичной и вторичной неэффективности препарата, потребовавшие отмены предшествующего ГИБП с последующей заменой его на текущий, имели место на госпитальном этапе терапии и зарегистрированы у 22 из 55 пациентов с предшествующей ГИБТ. Общее же число случаев отмены предшествующего ГИБП у этих 22 больных составило 24, поскольку у двух из них на предшествующем этапе ГИБТ дважды проводилась смена ГИБП. Во всех 24 случаях отмены ГИБП из-за побочных реакций и/или нежелательных явлений была проведена замена на другой ГИБП. Всего зарегистрировано 27 нежелательных явления и побочных реакций ГИБП, которые в 24 случаях привели к отмене биологического препарата (см. табл. 3). Случаи от-

Индекс активности РЗ	1-я ИТ	2-я ИТ	Z, p_{1-2}	3-я ИТ	Z, p_{2-3}	4-я ИТ	Z, p_{3-4}
DAS28	7,3 (6,8; 7,8)	2,9 (2,4; 3,5)	6,3, p<0,0001	2,7 (2,4; 3,4)	3,1, p<0,05	2,7 (2,2; 3,0)	2,6, p<0,05
BASDAI	7,0 (6,8; 7,4)	2,0 (1,6; 2,6)	3,5, p<0,0005	1,8 (1,8; 2,4)	2,0, p=0,046	1,8 (1,6; 2,2)	1,3, p=0,185

Таблица 1. Динамика индексов активности РЗ в ходе лечения генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), n=49, V (V0,25; V0,5).

Примечание. ИТ – исследовательские точки; РЗ – ревматические заболевания.

Эффект ГИБП	На момент начала лечения в кабинете терапии ГИБП				Через 4 мес.				Через 8 мес.			
	РА	АС	ПсА	Всего	РА	АС	ПсА	Всего	РА	АС	ПсА	Всего
Удовлетворительный эффект	8	5	1	14	7	5	1	13	6	5	1	12
Хороший эффект	19	10	6	35	20	10	6	36	21	10	6	37

Таблица 2. Динамика эффекта терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) по критериям EULAR в условиях дневного стационара, n=49.

Примечание. РА – ревматоидный артрит, АС – анкилозирующий спондилит, ПсА – псориатический артрит.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Причины отмены предшествующего ГИБП	Инфликсимаб		Ритуксимаб		Абатацепт		Всего случаев побочных реакций и нежелательных явлений	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Побочные реакции, в том числе:	10	17,5	1	1,8	0	0	11	19,3
– реакции на инфузию	9	15,8	1	1,8	0	0	10	17,5
– нетуберкулезное поражение легких	1	1,8	0	0	0	0	1	1,8
Нежелательные явления, в том числе:	15	26,3	0	0	1	1,8	16	28,1
– первичная неэффективность	3	5,3	0	0	1	1,8	4	7,0
– вторичная неэффективность	12	21,1	0	0	0	0	12	21,1
Всего	25	43,8	1	1,8	1	1,8	27	47,4

Таблица 3. Нежелательные явления и побочные реакции генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), потребовавшие отмены предшествующей генно-инженерной биологической терапии, абс., % от числа пациентов, принимающих ГИБП (n=57).

мены ГИБП были связаны с применением на предшествующем этапе биологической терапии инфликсимаба или ритуксимаба, или абатацепта.

При этом у всех 22 пациентов в их предшествующей истории биологической терапии имел место различный по длительности период лечения инфликсимабом, отмена которого в 12 случаях происходила вследствие вторичной неэффективности, а в трех случаях – в сочетании с реакцией на инфузию. Вторичная неэффективность, как правило, развивалась по типу прогрессирующего с различной скоростью уменьшения продолжительности и выраженности достигнутого положительного эффекта. Увеличение дозы инфликсимаба с целью повышения терапевтического эффекта в тех случаях, когда это было возможно, желаемого результата не давало.

Большая разница при сравнении частоты возникновения побочных реакций и нежелательных явлений, приведших к отмене ГИБП, в периоды лечения в круглосуточном (27 случаев) и в дневном стационаре (отсутствие таковых), вероятно, связана, во-первых, с различными сроками лечения: 35,5 (12,5; 47,5) мес. лечения в круглосуточном стационаре против 8 мес. – в дневном стационаре, во-вторых, с тем, что сравнение проводится среди пациентов одной и той же группы в различные периоды терапии.

Таким образом, как минимум, идентичность показателей терапевтической эффективности и безопасности ГИБТ в условиях круглосуточного и дневного стационаров обусловили возможность проведения клинико-экономического анализа по методу «минимизации затрат» в системе обязательного медицинского страхования.

На первом этапе анализа минимизации затрат при внедрении стационарзамещающих технологий оценивались текущие издержки на ГИБТ (см. табл. 4). При этом оценивали стоимость 8-месячного курса лечения таких ревматических заболеваний, как РА, АС и ПсА. Источником данных о стоимости ГИБП служили результаты конкурсных торгов в Омской области.

Как видно из полученных данных, наименьшей стоимостью 8-месячного курса лечения ревматических заболеваний среди ГИБП, применяемых в Омской области, является лекарственное средство этанерцепт. Данная терапия позволяет снизить курсовую стоимость лечения РА на 32-42%, а АС и ПсА – от 38 до 56%. Напротив, наиболее затратным из применяемых ГИБП было лекарственное средство инфликсимаб.

Помимо издержек непосредственно на ГИБТ, прямые расходы включали стоимость госпитализации пациента с использованием круглосуточного или дневного стационара. Стоимость госпитализации определяли на основании действующих тарифов в системе обязательного медицинского страхования, составивших 28 476 руб. и 7 952 руб. за законченный случай соответственно.

Далее оценивались суммарные расходы системы здравоохранения Омской области на обеспечение 57 пациентов и 101 законченного случая ГИБТ, а также показателя разницы затрат при ле-

ГИБП	Стоимость упаковки	РА		АС и ПсА	
		Режим дозирования	Стоимость курса	Режим дозирования	Стоимость курса
Инфликсимаб (100 мг №1)	38 625,3 руб.	3 мг/кг, после первой инъекции препарат вводится на 2-ю и 6-ю нед., и каждые 8 нед. после этого	695 255,4 руб.	5 мг/кг, после первой инъекции препарат вводится на 2-ю и 6-ю нед. и каждые 8 нед. после этого	927 007,2 руб.
Этанерцепт (50 мг №4)	50 437,9 руб.	50 мг один раз в нед.	403 503,2 руб.	50 мг один раз в нед.	403 503,2 руб.
Адалимумаб (40 мг №2)	81 463,1 руб.	40 мг один раз в 2 нед.	651 704,8 руб.	40 мг один раз в две нед.	651 704,8 руб.
Тоцилизумаб (20 мг/мл, 4 мл)	12 176,3 руб.	8 мг/кг один раз в 4 нед.	681 872,8 руб.	–	–
Ритуксимаб (500 мг №1)	73 815,7 руб.	1000 мг 1 раз в 2 нед., 2 инъекции за курс. Повторный курс – не ранее чем через 6 мес.	590 525,3 руб.	–	–

Таблица 4. Стоимость 8-месячного курса генно-инженерной биологической терапии ревматических заболеваний.

Примечание. ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, РА – ревматоидный артрит, АС – анкилозирующий спондилит, ПсА – псориатический артрит.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

ГИБП (из расчета на N пациентов)	Стоимость ГИБТ	Стоимость госпитализаций (круглосуточный стационар)	Стоимость госпитализаций (дневной стационар)
Инфликсимаб (15 пациентов)	10 428 825 руб.	28 476 руб. за законченный случай	7 952 руб. за законченный случай
Этанерцепт (11 пациентов)	4 438 533 руб.		
Адалимумаб (2 пациента)	1 303 408 руб.		
Ритуксимаб (28 пациентов)	16 534 700 руб.		
Тоцилизумаб (1 пациент)	681 872 руб.		
Сумма затрат (57 пациентов)	33 387 338 руб.	2 876 096 руб.	803 162 руб.

Таблица 5. Анализ суммарных расходов на генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ).

Примечание. ГИБП – генно-инженерные биологические препараты. ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия.

чении ГИБП пациентов с РЗ в условиях круглосуточного и дневного стационара (см. табл. 5).

Согласно полученным данным, суммарные расходы системы здравоохранения на обеспечение 57 пациентов РЗ составили 36,26 млн руб., при этом расходы, связанные с госпитализацией пациентов, достигали 2,88 млн руб. (7,93%). В свою очередь, оказание медицинской помощи в условиях дневного стационара позволит сократить суммарные расходы на ГИБТ до 34,19 млн руб., при этом расходы на пребывание в медицинской организации составят 0,80 млн руб.

Показатель разницы затрат при лечении ГИБП пациентов с РЗ в условиях круглосуточного и дневного стационара в расчете на 57 человек и, соответственно, 101 законченный случай в течение 8 мес. работы кабинета терапии ГИБП составит

$$CMR_{кс-дс} = 2\ 876\ 096{,}2 – 803\ 162{,}1 = 2\ 072\ 934{,}1 \text{ руб.}$$

Планируемое количество законченных случаев в расчете на 57 человек в течение 12 мес. работы кабинета терапии ГИБП составит 150 законченных случаев, а показатель разницы затрат

$$CMR_{кс-дс} = 4\ 271\ 430{,}0 – 1\ 192\ 815{,}0 = 3\ 078\ 615{,}0 \text{ руб.}$$

Таким образом, широкое внедрение в клиническую практику стационарзамещающих технологий при лечении пациентов с РЗ ГИБП позволило минимизировать затраты бюджета в системе обязательного медицинского страхования.

Проведенный анализ упущенных возможностей продемонстрировал, что в рамках данной экономии бюджетных средств системы здравоохранения возможно дополнительно обеспечить 8-месячным курсом лечения двух пациентов ГИБТ препаратом инфликсимаб, трех пациентов препаратами адалимумаб, ритуксимаб или тоцилизумаб, или до пяти пациентов лекарственным средством этанерцепт.

Кроме того, возможно сокращение сроков пребывания большинства пациентов в дневном стационаре в системе «законченного случая» до 1-2 пациенто-дней, так как показана идентичная безопасность амбулаторного назначения ГИБП, в т.ч. инициация терапии ГИБП, особенно подкожными формами. Это приведет к дополнительной экономии финансовых средств. С учетом такого опыта актуально продолжение работы по внедрению ГИБТ, в т.ч. в рамках высокотехнологичной медицинской помощи, в амбулаторно-поликлинических условиях.

Также в рамках амбулаторно-поликлинического звена актуальным является изучение иных аспектов терапевтической эффективности стационар-замещающих технологий лечения, в т.ч. внедрение инновационных лекарственных средств, применяемых в лечении РЗ, не требующих инъекционного или инфузионного пути введения, что позволит минимизировать нагрузку на медицинские организации, а также избежать нежелательных реакций на инфузию, отмечавшихся у 17,5% пациентов и приводивших к отмене ГИБТ. Данная терапия, обладая сопоставимой с ГИБП эффективностью и безопасностью в лечении РЗ, позволит значительно сократить прямые расходы системы здравоохранения [30,41,50,51]. Так, 8-месячный курс терапии лекарственным средством тофацитиниб, согласно результатам конкурсных торгов в Омской обл., составит 365 437 руб. (стоимость упаковки тофацитиниба 5 мг № 56 составила 45 679,6 руб.), что на 9-47% ниже применяемых в настоящее время ГИБП.

Другим аспектом внедрения новых лекарственных средств, представленных препаратами малых молекул, является изучение риска развития нейтрализующих антител и вторичной неэффективности. Согласно полученным данным, более 21% пациентов столкнулись с вторичной неэффективностью, при этом эскалация дозы, как правило, не позволяла достигнуть контроля над заболеванием, приводя к замене ГИБП.

Неизученными остаются вопросы оценки качества жизни, возвращения трудоспособности пациентов с РЗ, применения наиболее эффективных и безопасных лекарственных препаратов, с позиции клинико-экономической эффективности использования ограниченных финансовых ресурсов в бюджетной системе и системе обязательного медицинского страхования.

Выводы

1. Клиническая эффективность применения ГИБП в условиях круглосуточного и дневного стационаров сопоставима. Выявлено статистически значимое снижение активности ревматоидного и псориатического артритов и стабильный эффект при анкилозирующем спондилите с достижением у большей части больных стойкой частичной ремиссии заболеваний при применении ГИБП в кабинете терапии ГИБП.
2. Нежелательные явления и побочные реакции ГИБП регистрировались независимо от условий пребывания пациентов, что свидетельствует, как минимум, об идентичности показателей безопасности проведения ГИБТ в дневном стационаре.
3. Показатель разницы затрат при лечении ГИБП пациентов с РЗ в условиях круглосуточного и дневного стационаров в системе обязательного медицинского страхования свидетельствует о необходимости широкого внедрения в клиническую практику стационарзамещающих технологий при лечении ГИБП пациентов с РЗ.

Литература:

1. Балабанова Р.М., Амирджанова В.Н., Насонов Е.Л. Применение генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите в Российской Федерации. Науч-практич. ревматол. 2012; 50 (6): 10-14.
2. Бунчук Н.В. Инфликсимаб при анкилозирующем спондилите – STATUS PRAESENS. Науч-практич. ревматол. 2006; 4: 4-10.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

3. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). М. 2004; 404 с.

4. Выпуск клинических разборов в ревматологической практике. Учреждение Российской академии медицинских наук «Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН им. В.А. Насоновой», общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России». 2013; 136 с.

5. Годзенко А.А., Корсакова Ю.Л., Бадокин В.В. Методы оценки воспалительной активности и эффективности терапии при спондилоартритах. М. 2013; 48 с.

6. «Карта-извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства». Режим доступа: http://roszdravnadzor.ru/drugs/monitpringlp/documents/547. Дата обращения: 18.01.15

7. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В.А. Насоновой Под ред. Е.Л. Насонова. Ревматология. Национальное руководство. М. 2008; 290-331.

8. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция). Науч-практич. ревматол. 2013; 51(2): 163-169.

9. Постановление Правительства Омской области от 24 декабря 2014 г. № 330-п «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Омской области на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов».

10. Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 900н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «Ревматология».

11. Приказ Минздрава России от 11 марта 2013 г. № 121н «Об утверждении Требований к организации и выполнению работ (услуг) при оказании первичной медико-санитарной, специализированной (в том числе высокотехнологичной), скорой (в том числе скорой специализированной), паллиативной медицинской помощи, оказании медицинской помощи при санаторно-курортном лечении, при проведении медицинских экспертиз, медицинских осмотров, медицинских освидетельствований и санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий в рамках оказания медицинской помощи, при трансплантации (пересадке) органов и (или) тканей, обращении донорской крови и (или) ее компонентов в медицинских целях».

12. Приказ Минздрава России от 2 декабря 2014 г. № 796н «Об утверждении Положения об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи».

13. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М. 2002; 312 с.

14. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. 2-е изд. М. 2010; 752 с.

15. Aaltonen K.J., Vikki L.M., 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:e30275.

16. Alonso-Ruiz A., Pijoan J.I., 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.

17. Baraliakos X., Listing J., Brandt J. et al. Persistent clinical response in patients with ankylosing spondylitis after 4 years of therapy with anti-TNF-monoclonal antibody infliximab. Ann. Rheum. Dis. 2005; 64 (3): 1055 (abstract).

18. Beevor C.P., Hull R., Thomas A. et al. Anti TNFa therapy reduce emergency health services usage. Ann Rheum Dis. 2006; 65 (II): 176.

19. Bergman G.J., Hochberg M.C., Boers M. et al. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to diseasemodifying antirheumatic drugs. Semin Arthritis Rheum. 2010; 39: 425-441.

20. Bongartz T., Sutton A.J., Sweeting M.J. 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; 17: 2275-2285.

21. der Heijde D., Sieper J., Maksymowych W. et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. Ann. Rheum. Dis. 2011; 70: 905-8. DOI:10.1136/ard.2011.151563.

22. Devine E.B., Alfonso-Cristanchp R., Sullivan S.D. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparison approach. Pharmacotherapy. 2011; 31: 39-51.

23. Fransen J., Stucki G., van Reil P.L. Rheumatoid arthritis measures. Arthritis Rheum. 2003; 49: 214-24.

24. 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. 2011; on line.

25. Garrett S.L., Jenkinson T.R., Whitelock H.C. et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). J. Rheumatol. 1994; 21: 2286-91.

26. Gartlehner G., Hansen R.A., Jonas B.L. et al. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. J Rheumatol. 2006; 3: 2398-2407l.

27. Gartlehner G., Thieda P., Morgan L.C. et al. Drug class review. Targeted Immune Modulators. Cecil G Sheps Center for Health Services Research. Oregon Health Science University. 2009.

28. Gomez-Reino J.J., Dasgupta B., Haugeberg G. et al. Mortality rate is reduced in RA patients treated with TNF antagonists. Data from Biobadaser. Ann Rheum Dis. 2006; 65 (II): 318.

29. 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: R204.

30. Kawalec P., Mikrut A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol. 2013; 32: 1415-1424.

31. Kristensen L.E., Christensen R., Biddal H. et al. The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomized controlled trials on established rheumatoid arthritis: a systemic literature review. Scand J Rheumatol. 2007; 36: 411-417.

32. Kristensen L.E., Jakobsen A.K., Bartels E.M. et al. The number needed to treat for secondgeneration biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systemic quantitative review of randomized controlled trials. Scand J Rheumatol. 2010; May 5.

33. Leombruno J.P., Einarson T.R., Keystone E.C. The safety of anti-tumor necrosis factor tretments in rheumatoid arthritis: meta and exposure adjusted pooled analysis of serious adverse events. Ann Rheum Dis. 2008; 27 Aug.

34. Luqmani R.A., Bacon P.A., Moots R.J., Janssen B.A., Pall A., Emery P. et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS). Q.J.Med. 1994; 87 (11): 671-8.

35. Mandema J.W., Salinger D.H., Baumgartner S.W., Gibbs M.A. A dose-response meta-analysis for quantifying relative efficacy of biologics in rheumatoid arthritis. Clin Pharmacol&Ther. 2011; 90: 828-835.

36. Mease P.J., Antoni C.E., Gladman D.D. et al. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. Ann. Rheum. Dis. 2005; 64: 1149-54.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

37. Nam J.L., Winthrop K.L., 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: 976-986.

38. Nixon R.M., 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: 1237-1254.

39. Prevoo M.L., van't Hof M.A., Kuper H.H. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1995 Jan; 38 (1): 44-8. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380107.

40. Roy S. Cifaldi M.A. 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 (3): 432.

41. Salgado E., Maneiro J.R., Carmona L. Safety profile of protein kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-203116.

42. 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: 266-271.

43. 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: 225-230.

44. Schmitz S., Adams R., Walsh C.D. 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; January 31.

45. Singh J.A., Christensen R., Wells G.A. et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. The Cochrane Library. 2009; 4.

46. Singh J.A., Wells G.A., Christensen R. et al. Adverse effects of biologics: a network metaanalysis and Cochrane overview (Review). The Cocgrane Library. 2011; 2.

47. Singh J.A., Wells G.A., Christensen R. et al. Adverse effects of biologics: a network metaanalysis and Cochrane overview (Review). The Cocgrane Library. 2012; 3.

48. Turksta E., Ng S.-K., Scuffham P.A. 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: 1885-1897.

49. Van Gestel A.M., Haagsma C.J., van Riel P.L. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. Arthritis Rheum. 1998; 41 (10): 1845-50.

50. Vieira M.C., Wallenstein G., Bradley J. et al. Tofacitinib versus biologic treatments in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to tumor necrosis facto inhibitors – a network meta-analisis. Ann Rheum Dis. 2014; 72 (3): 619.

51. Vieira M.C., Wallenstein G., Bradley J. et al. Tofacitinib versus biologic treatments with and without methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to traditional disease modifying anti-rheumatic drugs – a network meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2012; 71 (3): 375.

52. 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: 339-353.

53. Yazici Y., Moniz Reed D., Rosenblatt L. et al. Number needed to treat (NNT) analysis of randomized controlled trials (RCTS) of biologics in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2009; 68 (3): 583.

References:

1. Balabanova R.M., Amirdzhanova V.N., Nasonov E.L. *Nauch-praktich. revmatol.* 2012; T. 50 (6): 10-14.

2. Bunchuk N.V. *Nauch-praktich. revmatol.* 2006; 4: 4-10.

3. Vorob'ev P.A., Avksent'eva M.V., Yur'ev A.S., Sura M.V. Clinical and economic analysis (assessment, selection of medical technology and health care quality management) [*Kliniko-ekonomicheskii analiz (otsenka, vybor meditsinskikh tekhnologii i upravlenie kachestvom meditsinskoi pomoshchi) (in Russian)*]. Moscow. 2004; 404 s.

4. Issue of Clinical analysis in rheumatological practice. Institution of the Russian Academy of Medical Sciences' Research Institute of Rheumatology RAMS them. VA Nasonova "All-Russian public organization" Association of Rheumatology Russia [*Vypusk klinicheskikh razborov v revmatologicheskoi praktike. Uchrezhdenie Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk «Nauchno-issledovatel'skii institut revmatologii RAMN im. V.A. Nasonovoi», obshcherossiiskaya obshchestvennaya organizatsiya «Assotsiatsiya revmatologov Rossii» (in Russian)*]. 2013; 136 s.

5. Godzenko A.A., Korsakova Yu.L., Badokin V.V. Methods for evaluation of inflammatory activity and the effectiveness of therapy in spondylitis [*Metody otsenki vospalitel'noi aktivnosti i effektivnosti terapii pri spondiloartritakh (in Russian)*]. Moscow. 2013; 48 s.

6. "Map-notification of side effects, adverse reaction or lack of expected therapeutic effect of the drug" URL: http://roszdravnadzor.ru/drugs/monitpringlp/documents/547. Accessed: 18.01.15

7. Nasonov E.L., Karateev D.E., Balabanova R.M. Rheumatoid arthritis. VA Nasonova Ed. EL Nasonova. Rheumatology. National leadership [*Revmatoidnyi artrit. V.A. Nasonovoi Pod red. E.L. Nasonova. Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo (in Russian)*]. Moscow. 2008; 290-331.

8. Nasonov E.L., Karateev D.E. *Nauch-praktich. revmatol.* 2013; 51 (2): 163-169.

9. Resolution of the Government of the Omsk region on December 24, 2014 № 330-p "On the Territorial program of state guarantees of free medical care to citizens in Omsk Region for 2015 and the planning period of 2016 and 2017" [*Postanovlenie Pravitel'stva Omskoi oblasti ot 24 dekabrya 2014 g. № 330-p «O Territorial'noi programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoi pomoshchi v Omskoi oblasti na 2015 god i na planovyi period 2016 i 2017 godov» (in Russian)*].

10. The Ministry of Health of Russia Order dated November 12, 2012 № 900 n "On approval of the provision of medical care to adult population on the profile of" Rheumatology" [*Prikaz Minzdrava Rossii ot 12 noyabrya 2012 g. № 900n «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoi pomoshchi vzroslomu naseleniyu po profilyu «Revmatologiya» (in Russian)*].

11. The Russian Ministry of Health Order of March 11, 2013 № 121n "On Approval of the Requirements for the organization and execution of works (services) in the provision of primary health care, specialized (including high-tech), Emergency (including a specialized ambulance), palliative medical care, medical care at a spa treatment, in medical examinations, medical examinations, medical examinations and sanitary and anti-epidemic (preventive) measures in the framework of the provision of health care in transplantation (transplantation) of organs and (or) tissues, treatment of donor blood and (or) its components for medical purposes. ["*Prikaz Minzdrava Rossii ot 11 marta 2013 g. № 121n «Ob utverzhdenii Trebovanii k organizatsii i vypolneniyu rabot (uslug) pri okazanii pervichnoi mediko-sanitarnoi, spetsializirovannoi (v tom chisle vysokotekhnologichnoi), skoroi (v tom chisle skoroi spetsializirovannoi), palliativnoi meditsinskoi pomoshchi, okazanii meditsinskoi pomoshchi pri sanatorno-kurort-*

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

nom lechenii, pri provedenii meditsinskikh ekspertiz, meditsinskikh osmotrov, meditsinskikh osvidetel'stvovanii i sanitarno-protivoepidemicheskikh (profilakticheskikh) meropriyatii v ramkakh okazaniya meditsinskoi pomoshchi, pri transplantatsii (peresadke) organov i (ili) tkanei, obrashchenii donorskoi krovi i (ili) ee komponentov v meditsinskikh tselyakh» (in Russian)].

12. Order of the Russian Ministry of Health on 2 December 2014. № 796n "On Approval of the Regulations on the organization of the provision of specialized, including high-tech, health care" [*Prikaz Minzdrava Rossii ot 2 dekabrya 2014 g. № 796n «Ob utverzhdenii Polozheniya ob organizatsii okazaniya spetsializirovannoi, v tom chisle vysokotekhnologichnoi, meditsinskoi pomoshchi» (in Russian)*].

13. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. The application package STATISTICA applications [*Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA (in Russian)*]. Moscow. 2002; 312 s.

14. Rheumatology. Clinical guidelines. Ed. Acad. RAMS EL Nasonova. 2nd ed. [*Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii. Pod red. akad. RAMN E.L. Nasonova. 2-e izd (in Russian)*]. Moscow. 2010; 752 s.

15. Aaltonen K.J., Vikki L.M., 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:e30275.

16. Alonso-Ruiz A., Pijoan J.I., 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.

17. Baraliakos X., Listing J., Brandt J. et al. Persistent clinical response in patients with ankylosing spondylitis after 4 years of therapy with anti-TNF-monoclonal antibody infliximab. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64 (3): 1055 (abstract).

18. Beevor C.P., Hull R., Thomas A. et al. Anti TNFa therapy reduce emergency health services usage. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65 (II): 176.

19. Bergman G.J., Hochberg M.C., Boers M. et al. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to diseasemodifying antirheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum.* 2010; 39: 425-441.

20. Bongartz T., Sutton A.J., Sweeting M.J. 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; 17: 2275-2285.

21. der Heijde D., Sieper J., Maksymowych W. et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70: 905-8. DOI:10.1136/ard.2011.151563.

22. Devine E.B., Alfonso-Cristanchp R., Sullivan S.D. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparison approach. *Pharmacotherapy.* 2011; 31: 39-51.

23. Fransen J., Stucki G., van Reil P.L. Rheumatoid arthritis measures. *Arthritis Rheum.* 2003; 49: 214-24.

24. 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.* 2011; on line.

25. Garrett S.L., Jenkinson T.R., Whitelock H.C. et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). *J. Rheumatol.* 1994; 21: 2286-91.

26. Gartlehner G., Hansen R.A., Jonas B.L. et al. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. *J Rheumatol.* 2006; 3: 2398-2407l.

27. Gartlehner G., Thieda P., Morgan L.C. et al. Drug class review. Targeted Immune Modulators. Cecil G Sheps Center for Health Services Research. Oregon Health Science University. 2009.

28. Gomez-Reino J.J., Dasgupta B., Haugeberg G. et al. Mortality rate is reduced in RA patients treated with TNF antagonists. Data from Biobadaser. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65 (II): 318.

29. 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: R204.

30. Kawalec P., Mikrut A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2013; 32: 1415-1424.

31. Kristensen L.E., Christensen R., Biddal H. et al. The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomized controlled trials on established rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Scand J Rheumatol.* 2007; 36: 411-417.

32. Kristensen L.E., Jakobsen A.K., Bartels E.M. et al. The number needed to treat for secondgeneration biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systemic quantitative review of randomized controlled trials. *Scand J Rheumatol.* 2010; May 5.

33. Leombruno J.P., Einarson T.R., Keystone E.C. The safety of anti-tumor necrosis factor tretments in rheumatoid arthritis: meta and exposure adjusted pooled analysis of serious adverse events. *Ann Rheum Dis.* 2008; 27 Aug.

34. Luqmani R.A., Bacon P.A., Moots R.J., Janssen B.A., Pall A., Emery P. et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS). *Q.J.Med.* 1994; 87 (11): 671-8.

35. Mandema J.W., Salinger D.H., Baumgartner S.W., Gibbs M.A. A dose-response meta-analysis for quantifying relative efficacy of biologics in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol&Ther.* 2011; 90: 828-835.

36. Mease P.J., Antoni C.E., Gladman D.D. et al. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann. Rheum.* Dis. 2005; 64: 1149-54.

37. Nam J.L., Winthrop K.L., 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: 976-986.

38. Nixon R.M., 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: 1237-1254.

39. Prevoo M.L., van't Hof M.A., Kuper H.H. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995 Jan; 38 (1): 44-8. DOI: http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380107.

40. Roy S. Cifaldi M.A. 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 (3): 432.

41. Salgado E., Maneiro J.R., Carmona L. Safety profile of protein kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* DOI:10.1136/annrheumdis-2012-203116.

42. 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: 266-271.

43. 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: 225-230.

44. Schmitz S., Adams R., Walsh C.D. 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; January 31.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

45. Singh J.A., Christensen R., Wells G.A. et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *The Cochrane Library*. 2009; 4.

46. Singh J.A., Wells G.A., Christensen R. et al. Adverse effects of biologics: a network metaanalysis and Cochrane overview (Review). *The Cocgrane Library*. 2011; 2.

47. Singh J.A., Wells G.A., Christensen R. et al. Adverse effects of biologics: a network metaanalysis and Cochrane overview (Review). *The Cocgrane Library*. 2012; 3.

48. Turksta E., Ng S.-K., Scuffham P.A. 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: 1885-1897.

49. Van Gestel A.M., Haagsma C.J., van Riel P.L. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum*. 1998; 41 (10): 1845-50.

50. Vieira M.C., Wallenstein G., Bradley J. et al. Tofacitinib versus biologic treatments in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to tumor necrosis facto inhibitors – a network meta-analisis. *Ann Rheum Dis*. 2014; 72 (3): 619.

51. Vieira M.C., Wallenstein G., Bradley J. et al. Tofacitinib versus biologic treatments with and without methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to traditional disease modifying anti-rheumatic drugs – a network meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71 (3): 375.

52. 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: 339-353.

53. Yazici Y., Moniz Reed D., Rosenblatt L. et al. Number needed to treat (NNT) analysis of randomized controlled trials (RCTS) of biologics in methotrexate-naive patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68 (3): 583.

Сведения об авторах:

Кореннова Ольга Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ПДО Омского государственного медицинского университета. Адрес: ул. Ленина,12, г. Омск, Омская область, Сибирский Федеральный округ, Россия, 644099. E-mail: korennova@mail.ru.

Шукиль Людмила Владимировна – к.м.н., доцент кафедры фармацевтической химии Омского государственного медицинского университета. Адрес: ул. Ленина,12, г. Омск, Омская область, Сибирский Федеральный округ, Россия, 644099. E-mail: shukil2013@yandex.ru.

Мальцев Сергей Николаевич – к.м.н., начальник управления формирования территориальной программы государственных гарантий и планирования бюджета департамента экономики и финансов Министерства здравоохранения Омской области. Адрес: ул. Красный Путь, 6, г. Омск, Омская область, Сибирский Федеральный округ, Россия, 644099. E-mail: maltsev@minzdrav.omskportal.ru.

Клинышков Игорь Александрович – врач-ревматолог Клинического кардиологического диспансера. Адрес: ул. Бульварная,7, г. Омск, Омская область, Сибирский Федеральный округ, Россия, 644046. E-mail: igorklin@inbox.ru.

Леганова Наталия Михайловна – заведующий ревматологическим отделением Клинического кардиологического диспансера. Адрес: ул. Бульварная,7, г. Омск, Омская область, Сибирский Федеральный округ, Россия, 644046. E-mail: nml6464@mail.ru.

Турушева Елена Алексеевна – к.м.н., заведующий отделением дневного стационара Клинического кардиологического диспансера. Адрес: ул. Бульварная,7, г. Омск, Омская область, Сибирский Федеральный округ, Россия, 644046. E-mail: mturush20@mail.ru.

Кропотина Татьяна Владимировна – к.м.н., начмед Областной клинической больницы. Адрес: ул. Березовая, 3 к.2, г. Омск, Омская область, Сибирский Федеральный округ, Россия, 644111. E-mail: kropotina@list.ru.

About the authors:

Korennova Olga Yurevna – MD, professor of Department of Internal Medicine and Family Medicine PDO of Omsk State Medical University Omsk State Medical University. Address: Str. Lenina, 12, Omsk, Omsk region, Siberian Federal District, Russia, 644099. E-mail: korennova@mail.ru.

Shukil' Lyudmila Vladimirovna – к.м.н., associate Professor of Department of pharmaceutical chemistry of Omsk State Medical University. Address: Str. Lenina, 12, Omsk, Omsk region, Siberian Federal District, Russia, 644099. E-mail: shukil2013@yandex.ru.

Mal'tsev Sergey Nikolaevich – к.м.н., head of the formation of territorial programs of state guarantees and budget planning of the Department of Economics and Finance, the Ministry of Health of Omsk Region. Address: Str. Red Road, 6, Omsk, Omsk region, Siberian Federal District, Russia, 644099. E-mail: maltsev@minzdrav.omskportal.ru.

Klinyshkov Igor Aleksandrovich – doctor-rheumatologist of the Clinical Cardiology Clinic, Address: Str. Bul'varnay, 7, Omsk, Omsk region, Siberian Federal District, Russia, 644046. E-mail: igorklin@inbox.ru.

Leganova Natalia Mihajlovna – manager of the rheumatology department of the Clinical Cardiology Clinic. Address: Str. Bul'varnay, 7, Omsk, Omsk region, Siberian Federal District, Russia, 644046. E-mail: nml6464@mail.ru.

Turusheva Elena Alekseevna – к.м.н., manager of a day-time department of the Clinical Cardiology Clinic. Address: Str. Bul'varnay, 7, Omsk, Omsk region, Siberian Federal District, Russia, 644046. E-mail: mturush20@mail.ru.

Kropotina Tatyana Vladimirovna – к.м.н., medical chief of the Regional Hospital. Address: Str. Berezovay, 3 k.2 , Omsk, Omsk region, Siberian Federal District, Russia, 644111. E-mail: kropotina@list.ru.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.