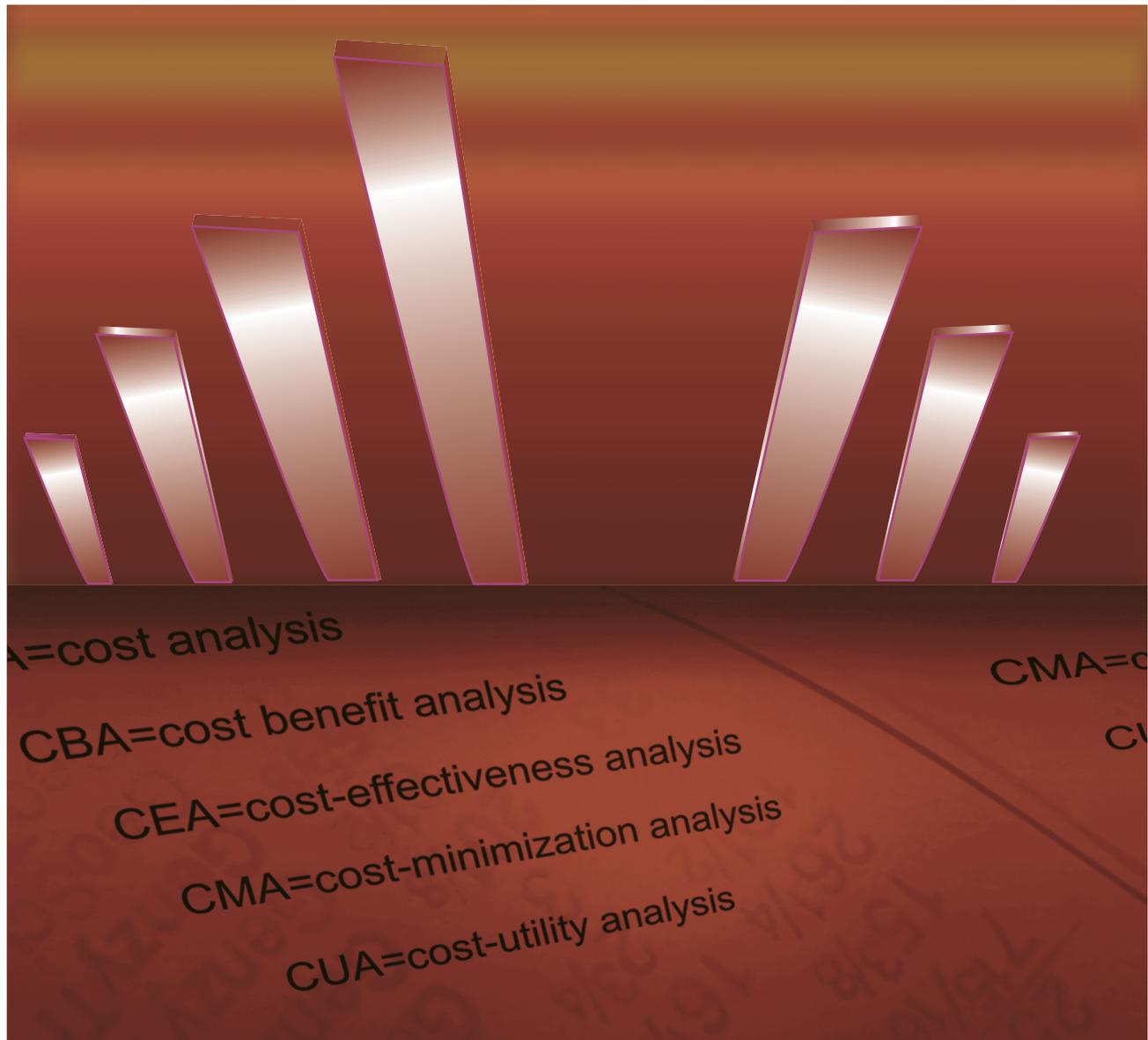


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2016 Vol. 9 No3

www.pharmacoeconomics.ru

- Оплата новых дорогостоящих технологий в здравоохранении на основе соглашений по разделению рисков: возможности применения в Российской Федерации
- Определение основных видов научной деятельности и разработок для целей государственной научной политики в странах ОЭСР и России

№3 Том 9
2016

Фармакоэкономический анализ лекарственных средств, применяемых в лечении ревматоидного артрита при неэффективности базовых противовоспалительных средств

Колбин А. С.^{1,2}, Курылев А. А.¹, Проскурин М. А.²,
Балыкина Ю. Е.²

¹ ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Минздрава России

² ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный Университет»

Резюме

Цель исследования – изучение фармакоэкономической целесообразности различных лекарственных средств в лечении ревматоидного артрита при неэффективности базовых противовоспалительных средств. **Материалы и методы.** В российских экономических условиях проведено моделирование последовательных трех линий терапии ревматоидного артрита у пациентов после неэффективности терапии метотрексатом. Использовали фармакоэкономический анализ с расчетом прямых затрат и анализом эффективности затрат. Критерием эффективности терапии артрита были: число пациенто-лет в ремиссии заболевания; число пациенто-лет с низкой активностью заболевания. Применяли цикл Маркова. Рассматривали двенадцать сценариев, включающие различные лекарственные средства в качестве второй, третьей и четвертой линии терапии (после неэффективности метотрексата). **Результаты.** Проведенный фармакоэкономический анализ различных сценариев при неэффективности терапии метотрексатом продемонстрировал, что согласно результатам клинических исследований, оцениваемые лекарственные средства мало отличаются с точки зрения эффективности и безопасности терапии. В свою очередь, результаты построения фармакоэкономической модели, также учитывающей данные о приверженности пациентов к лечению, демонстрируют возможность достижения наибольшего числа пациенто-лет в ремиссии на фоне комбинации лекарственных средств этанерцепт и тофацитиниб. Более того, данная комбинация позволяла минимизировать объем бюджета системы здравоохранения, необходимый для лечения пациентов РА в сравнении с наиболее часто применяемыми ГИБП – адалимумабом и инфликсимабом. **Заключение.** Выбор в пользу этанерцепта или тофацитиниба, учитывая схожие экономические показатели, целесообразно делать с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Ключевые слова

Фармакоэкономическое моделирование, ревматоидный артрит, адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт, тофацитиниб.

Статья поступила: 13.07.2016 г.; в доработанном виде: 19.09.2016 г.; принята к печати: 17.10.2016 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

Колбин А. С., Курылев А. А., Проскурин М. А., Балыкина Ю. Е. Фармакоэкономический анализ лекарственных средств, применяемых в лечении ревматоидного артрита при неэффективности базовых противовоспалительных средств. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2016; 3: 20-28.

HEALTH ECONOMIC ASSESSMENT OF ANTIRHEUMATIC DRUGS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS PROGRESSED AFTER METOTREXATE

Kolbin A. S.^{1,2}, Kurylev A. A.¹, Proskurin M. A.², Balykina Yu. E.²

¹ The first St. Petersburg State Medical University named after Academician Pavlov

² Saint Petersburg State University

Abstract

Objective. To perform health economic evaluation of several antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis (RA) progressed after DMARDs. **Materials and methods.** Three consequent line of rheumatoid arthritis therapy in patients progressed after methotrexate were modeled in Russian economic conditions. Markov modelling and CEA accounting for direct medical costs were used. The effectiveness criteria of RA treatment were: patient-years in remission and patient-years in low disease activity. We compared 12 different treatment regimens of second, third and fourth therapy line in patients progressed after methotrexate. **Results.** The health economic analysis of different RA treatment regimen after progression on methotrexate showed that evaluated regimens do not differs in terms of effectiveness and safety. At the mean time the model account for the patients compliance and showed that the maximum number of patient-years in remission can be reached with etanercept and tofacitinib treatment. Moreover, above mentioned combination in comparison to adalimumab and infliximab showed the positive budget impact. **Conclusion.** The choice of etanercept and tofacitinib in case of similar economics should be done accounting for individual patient features.

Key words

Economic modelling, rheumatoid arthritis, adalimumab, infliximab, etanercept, tofacitinib.

Received: 13.07.2010; **in the revised form:** 19.09.2016; **accepted:** 17.10.2016.

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

Kolbin A. S., Kurylev A. A., Proskurin M. A., Balykina Yu. E. Health economic assessment of antirheumatic drugs in patients with reumatoid arthritis progressed after metotrexate. FАRМАКОЕКОНОМІКА. Sоvremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2016; 3: 20-28 (in Russian).

Corresponding author

Address: 6-8 Lva Tolstogo str., Saint-Petersburg, Russia, 197022.

E-mail address: alex.kolbin@mail.ru (Kolbin A. S.).

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом) и системным поражением внутренних органов. Распространенность РА среди взрослого населения составляет 0,5-2% (у женщин 65 лет – около 5%) [4,7]. Соотношение женщин к мужчинам – 2-3:1. Поражаются все возрастные группы, включая детей и лиц пожилого возраста. Пик начала заболевания – 40-55 лет. Для РА характерно разнообразие вариантов начала заболевания. В большинстве случаев заболевание начинается с полиартрита, реже с моно- и олигоартрита, иногда проявления артрита могут быть выражены умеренно, а преобладают артралгии, утренняя скованность в суставах, ухудшение общего состояния, слабость, похудание, субфебрильная температура, лимфаденопатия, которые могут предшествовать клиниче-

ски выраженному поражению суставов [7]. Основная цель фармакотерапии РА – достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания, а также снижение риска коморбидных заболеваний. Современная медикаментозная терапия представлена следующими лекарственными средствами (ЛС): нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), простые анальгетики; глюкокортикостероиды (ГКС); синтетические базисные противовоспалительные средства (БПВС); средства таргетной терапии, которые в настоящее время представлены генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [6]. Метотрексат (МТ) – средство «первой линии» лечения РА с доказанной эффективностью и безопасностью (шкала убедительности доказательств – А) [16].

Для лечения РА используют ГИБП, к которым относят: ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаб пегол, голимумаб); анти-В клеточный препарат – ритуксимаб

Признак	Абатацепт + БПВС [9]	Адалимумаб + БПВС [12]	Цертолизумаба пэгол + БПВС [13]	Этанерцепт + БПВС* [11]	Тофацитиниб+БПВС [14]	Инфликсимаб +БПВС [8]	ИТОГО (для группы сравнения)
<i>Данные для расчета вероятности ремиссии (по результатам метаанализов)</i>							
Количество пациентов в группе контроля	680	535	1607	496	840	340	–
Количество пациентов в группе сравнения	347	532	657	491	427	88	2610
Терапия в группе сравнения	БПВС						
Количество пациентов, у которых наблюдалась ремиссия через 6 мес. в группе контроля	89	98	186	220	70	40	–
Количество пациентов, у которых наблюдалась ремиссия через 6 мес. в группе сравнения	17	18	14	112	8	4	77
ОШ (95% ДИ) для DAS28 <2,6 через 6 мес.	2,5 (0,53- 11,03)	6,4 (3,80- 10,76)	5,28 (3,08- 9,05)	2,49 (1,12 – 5,54)	4,76 (2,27- 9,99)	2,80 (0,97- 8,05)	–
Абсолютный риск по показателю ремиссия за первые 6 мес. от момента начала терапии***	7,1%	16,3%	13,8%	7,34%**	12,6%	8,26%	2,95%
<i>Данные для расчета вероятности низкой активности заболевания (по результатам метаанализов)</i>							
Абсолютный риск по показателю низкая активность заболевания	25,2%	40%	15%	65%	25%	24%	-
<i>Данные для расчета вероятности приверженности терапии (по результатам наблюдательных и регистровых исследований)</i>							
Доля пациентов, продолжающих лечение через 4 года от момента начала терапии	Н/Д	36,4%	Н/Д	51,4%	Н/Д	37,6%	Н/Д
Доля пациентов, прекращающих терапию через 6 мес. от момента ее начала*	Н/Д	7,95%	Н/Д	6,07%	Н/Д	7,80%	Н/Д
Доля пациентов, продолжающих терапию после достижения эффекта за первые 6 мес. терапии****	Н/Д	92,05%	Н/Д	93,93%	Н/Д	92,20%	Н/Д

Таблица 1. Базовые характеристики метаанализов и РКИ включенных в модель и частота ремиссии (DAS28 <2,6) и низкой активности заболевания (DAS28 <3,2) сравниваемых режимов терапии.

Примечание. БПВС – синтетические базисные противовоспалительные средства; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; DAS – балл по шкале Disease Activity Score.

* Данные через 6 мес. после начала терапии отсутствуют, приведены данные через 12 мес. от начала терапии; ** ввиду отсутствия данных о ремиссии (DAS28 <2,6) через 6 мес. от начала терапии применяли расчет для этанерцепта на основании данных о ремиссии на через 52 нед., как среднее значение;

*** расчет абсолютного риска по показателю ремиссия через 6 мес. (DAS28 <2,6) на 100 пациентов при абсолютном риске в группе плацебо 2,95%;

**** поскольку наблюдательные и регистровые исследования не ставят целью оценить качество достигнутой ремиссии и ее стойкость, то было принято допущение о том, что если в случае достижения ремиссии за первые 6 мес. от момента начала терапии пациент продолжает лечение тем же препаратом, то ремиссия у такого пациента сохраняется.

маб; блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов – абатацепт; блокатор рецепторов интерлейкина 6 – тоцилизумаб. Применение ГИБП рекомендуют при недостаточной эффективности монотерапии МТ или комбинированной терапии МТ и другими БПВС, которые должны применяться в адекватных дозах в течение не менее трех месяцев [4,16]. Согласно современным рекомендациям, эффективность и безопасность любой медицинской технологии, в т.ч. и ЛС, должна сочетаться с удовлетворительными фармакоэкономическими показателями [5]. В связи с этим проведен фармакоэкономический анализ целесообразности использования различных лекарственных средств (Этанерцепт, Тофацитиниб, Инфликсимаб, Адалимумаб, Тоцилизумаб, Абатацепт, Цертолизумаба пэгол и Голимумаб) в лечении ревматоидного артрита при неэффективности базовых противовоспалительных средств.

Материалы и методы

При методологии клинко-экономического анализа использованы отраслевые стандарты «Клинко-экономического исследования», применяемые в Российской Федерации (РФ) [3]. Приме-

нен анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis – CEA) с расчетом показателя коэффициента эффективности затрат (cost-effectiveness ratio – CER). При превышении затрат и эффективности одного из исследуемых режимов по сравнению с другим проводили инкрементальный анализ с расчетом соответствующего коэффициента (incremental cost-effectiveness ratios – ICERs). Данный анализ проводят для определения дополнительных затрат (стоимости) для предотвращения одного случая смерти и/или одного года сохраненной жизни (или других показателей) [5]. Был составлен перечень прямых медицинских затрат (ПЗ): стоимость лечения основного заболевания (РА) – затраты на ЛС первой и второй линии терапии; стоимость курса лекарственной терапии, направленной на коррекцию тяжелых нежелательных явлений (НЯ), вызванных применением ЛС для лечения основного заболевания; стоимость проведения лабораторных и инструментальных методов диагностики. За эффективность при лечении РА была использована эффективность, полученная в условиях клинических исследований, в т.ч. рандомизированных (РКИ), так называемая действенность. В связи с этим был проведен анализ литературных данных

Лекарственное средство	Форма выпуска	Цена за уп. (руб.) [1]	Курсовая доза** (6 мес.)	Курсовая стоимость (руб.)	Повышение дозы 115% от рекомендованной [10]	Курсовая стоимость с учетом повышения дозы (руб.)
<i>Базовые противовоспалительные средства</i>						
Метотрексат	Таблетки 10 мг, 50 шт.	463,7*	3650,0	3 385,2	–	3 385,2
<i>Генно-инженерные биологические препараты</i>						
Абатацепт (Орсения)	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 250 мг – флаконы №1	16 678,5*	5250,0	350 248,7	11,3% пациентов	350 248,7
Адалимумаб (Хумира)	Раствор для подкожного введения, 40 мг/0,8 мл №2	82 280,0*	480,0	493 680,0	14,9% пациентов	504 993,5
Цертолизумаба пэгол (Симзия)	Раствор для подкожного введения 200 мг/мл, 1 мл шприцы №2	62 607,0*	2800,0	438 249,0	Н/Д	438 249,0
Этанерцепт (Энбрел)	Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 25 мг – флаконы №4	26 077,7*	1200	312 931,9	4,9% пациентов	315 278,9
Тофацитиниб	Таблетки 5 мг №56	46 939,5	1800,0	301 754,1	Н/Д	301 754,1
Инфликсимаб (Ремикейд)	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 100 мг – флаконы №1	52 664,5*	1125 (в первые 6 мес. терапии) 675 (при продолжении терапии)	592 476,1 355 485,7	41,7% пациентов	629 867,9 377 604,8

Таблица 2. Стоимость терапии ревматоидного артрита.

* С учетом торговой надбавки 10% и 10% НДС; ** из расчета массы тела 75 кг.

по применению ГИБП этанерцепта, инфликсимаба, адалимумаба, тоцилизумаба, абатацепта, цертолизумаба пэгол, голимумаба и таргетного БПВП тофацитиниб у пациентов, страдающих РА при неэффективности первой линии терапии БПВС. На основе клинических исследований применения ГИБП были выбраны критерии эффективности – число пациенто-лет в ремиссии заболевания; число пациенто-лет с низкой активностью заболевания [15,16]. Поскольку при РА не существует какого-либо отдельного симптома, позволяющего достоверно оценивать активность болезни, а основным методом объективизации активности воспаления является применение комплексных индексов активности, то в настоящем исследовании в качестве критерия ремиссии использовали снижение суммарного балла по шкале DAS28 (Disease Activity Score for 28 Joints, Шкала активности заболевания для 28 суставов) в модификация с применением скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и С-реактивного белка (СРБ) ниже 2,6 [4,16].

Фармакоэкономическая модель анализа решений построена таким образом, что в каждой из ветвей модели были проанализированы ПЗ и эффективность в группе из 400 вновь диагностированных пациентов – ожидаемое число вновь диагностированных пациентов в Российской Федерации в год. Базовые характеристики сравниваемых групп приведены в таблице 1. Затем для каждой из групп была рассчитана стоимость лечения в пересчете на одного пациента.

Модель включала выбор последовательности лекарственных средств в качестве трех линий терапии при неэффективности метотрексата. Альтернативами были следующие препараты:

- абатацепт (в дозе 10 мг/кг в первый день терапии, затем через 2 и 4 нед., затем через каждые 4 нед.);
- адалимумаб (40 мг каждые 2 нед.);
- цертолизумаба пэгол (начальная доза 400 мг, далее 400 мг через 2 и 4 нед., далее 400 мг 1 раз в 4 нед.);
- этанерцепт (50 мг 1 раз в нед.);
- тофацитиниб (10 мг/сут.);
- инфликсимаб (3 мг/кг первоначально, затем через 2, 6 и далее через каждые 8 нед.). Терапию продолжают до момента наступления прогрессирования заболевания, непереносимости или летального исхода. Необходимо отметить, что согласно полученным данным, различия в эффективности и безопасности сравниваемых препаратов были незначительны. Частоту достижения ремиссии и низкой активности РА проводили через 6 мес. наблюдения [12]. Схематическое представление переходов в цикле Маркова модели приведено на рисунке 1.

В качестве критерия продолжения терапии использовали достижение ремиссии или низкой активности по шкале DAS28. Если через 6 мес. терапии пациент не достигал одного из установленных показателей, то он переходил на следующую линию терапии и т.д. В конечном итоге модель позволяет оценить суммарное число пациенто-лет в ремиссии или с низкой активностью заболевания, в зависимости от выбранной последовательности лекарственных средств.

Также модель позволяет оценить суммарные издержки на ведение пациентов ревматоидным артритом, включая диагностические и лечебные процедуры, отсутствие ответа или потерю эффективности терапии, развитие осложнений. Одним из наиболее значи-

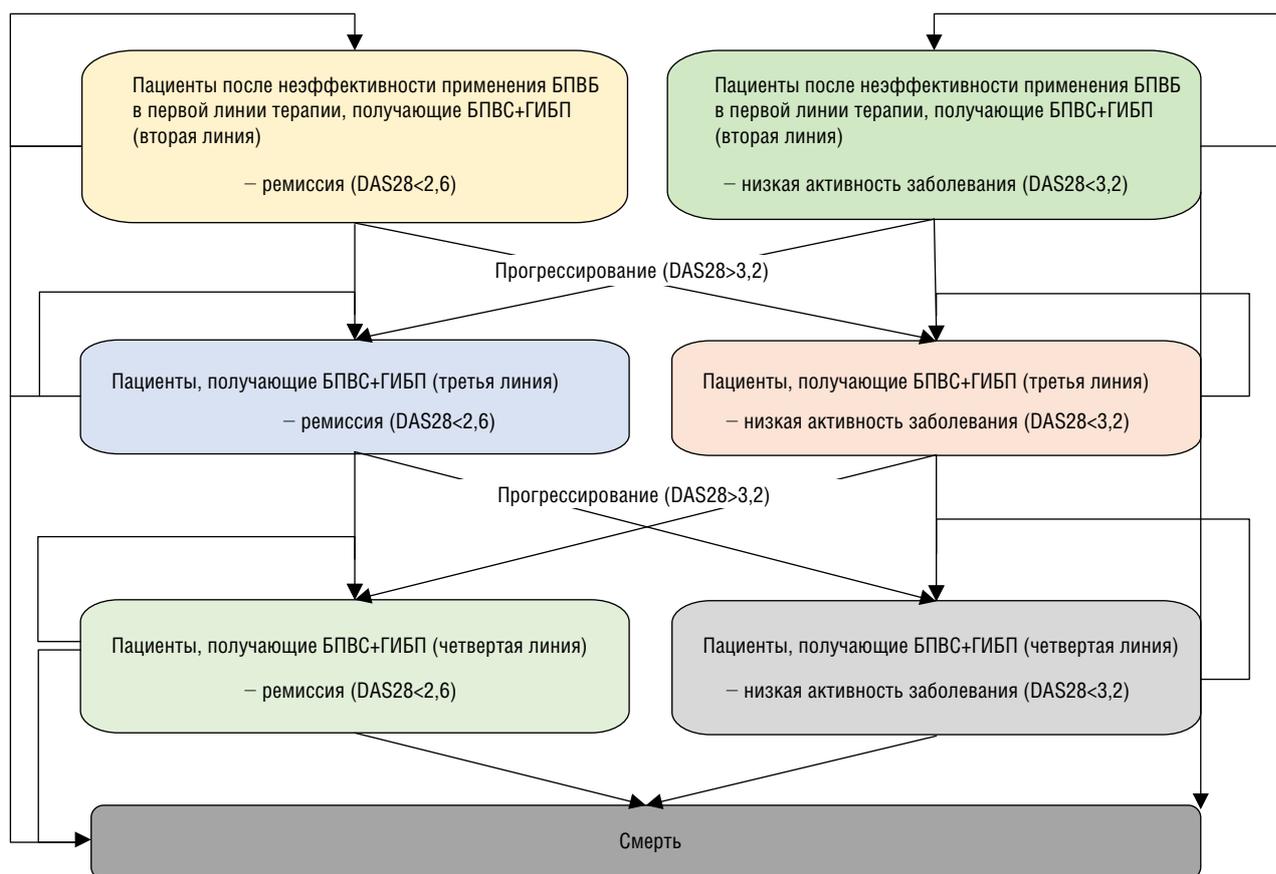


Рисунок 1. Марковская модель для фармакоэкономической оценки генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при терапии ревматоидного артрита (РА); БПВБ – базисные противовоспалительные средства.

Нежелательные явления	КСГ	Наименование КСГ	Стоимость (руб.)
Тяжелая инфекция	301070	Пневмония тяжелого течения	27 218,40
	511710	Пневмония, затяжное течение, в стадии разрешения (после 18-го дня от начала лечения)	39 784,50
Лимфома	501460	Лимфогранулематоз	47 104,00
Туберкулез	–	–	113 103,60 [2]

Таблица 3. Стоимость коррекции нежелательных явлений.

Примечание. КСГ – клиничко-статистическая группа; НЯ – нежелательные явления.

мых параметров в структуре затрат была курсовая стоимость лекарственной терапии РА для второй и последующих линий, приведенная в таблице 2. Необходимо отметить, что при наличии данных курсовая стоимость терапии РА также включала дополнительные расходы, связанные с необходимостью эскалации дозы лекарственных средств.

В структуре прямых затрат также учитывали дополнительные издержки, связанные с терапией НЯ, вызванных приемом препаратов для лечения РА. Расходы системы здравоохранения на компенсацию наиболее значимых НЯ представлены в таблице 3.

Стоимость лабораторных и инструментальных методов диагностики определяли в соответствии со стандартом оказания первичной медико-санитарной помощи больным ревматоидным артритом [6]. В данном случае издержки системы здравоохранения составляют 22 188,10 руб./пац./год, что соответствует 11 094,05 руб./пац. за период 6 мес.

Результаты исследования, представленные в виде анализа эффективности затрат, с целью проверки устойчивости модели при изменяющихся значениях входных факторов, были подвергнуты анализу чувствительности.

Результаты

Целью данного исследования было выявление комбинаций лекарственных средств, позволяющих минимизировать издержки системы здравоохранения для достижения целей терапии ревматоидного артрита – ремиссии или низкой активности заболевания. Выбор оцениваемых комбинаций лекарственных средств был обусловлен тем, что на данный момент наибольшую долю фармацевтического рынка занимают лекарственные средства инфликсимаб и адалимумаб. Как было установлено ранее, данные препараты не демонстрируют значимых отличий по эффективности и безопасности терапии РА, но являются одними из наиболее дорогостоящих. В то же время практический интерес представляет более широкое внедрение сопоставимых по эффективности, но более экономичных лекарственных средств. Таким образом, в рамках анализа рассматривали следующие двенадцать комбинаций лекарственных средств, применяемых при неэффективности метотрексата:

- 1) Сценарий №1 – Тофацитиниб + Этанерцепт + Инфликсимаб;
- 2) Сценарий №2 – Тофацитиниб + Этанерцепт + Адалимумаб;
- 3) Сценарий №3 – Этанерцепт + Тофацитиниб + Инфликсимаб;
- 4) Сценарий №4 – Этанерцепт + Тофацитиниб + Адалимумаб;

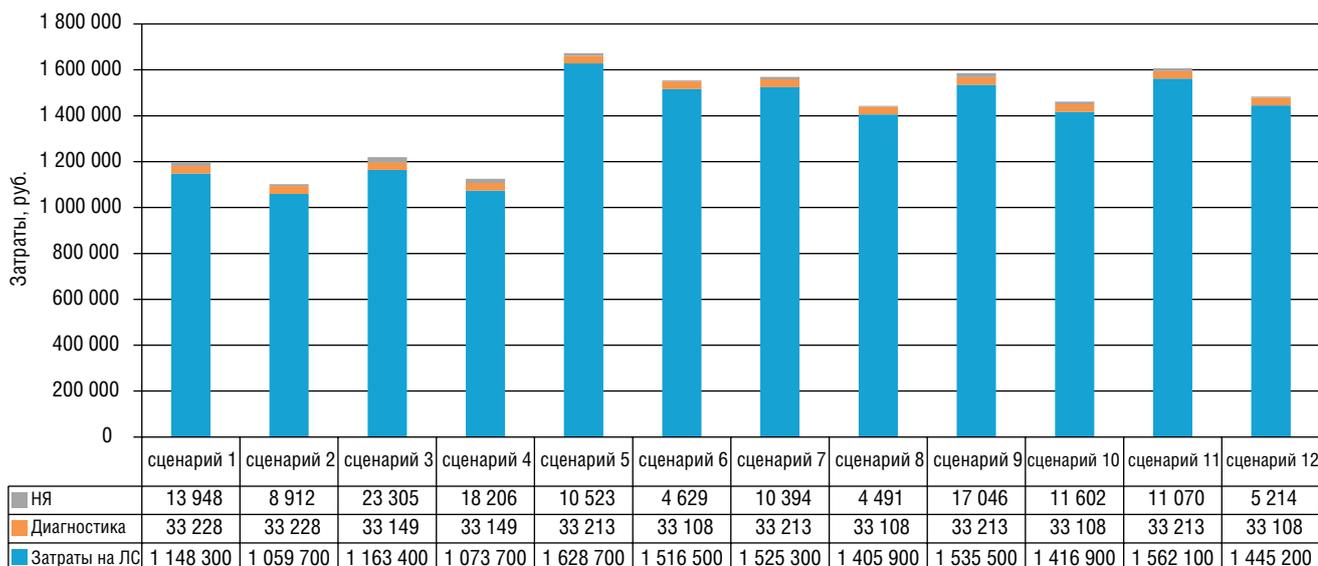


Рисунок 2. Итоговые прямые медицинские затраты на лечение стратегиями сравнения в расчете на одного пациента по стратегиям лечения ревматоидного артрита.

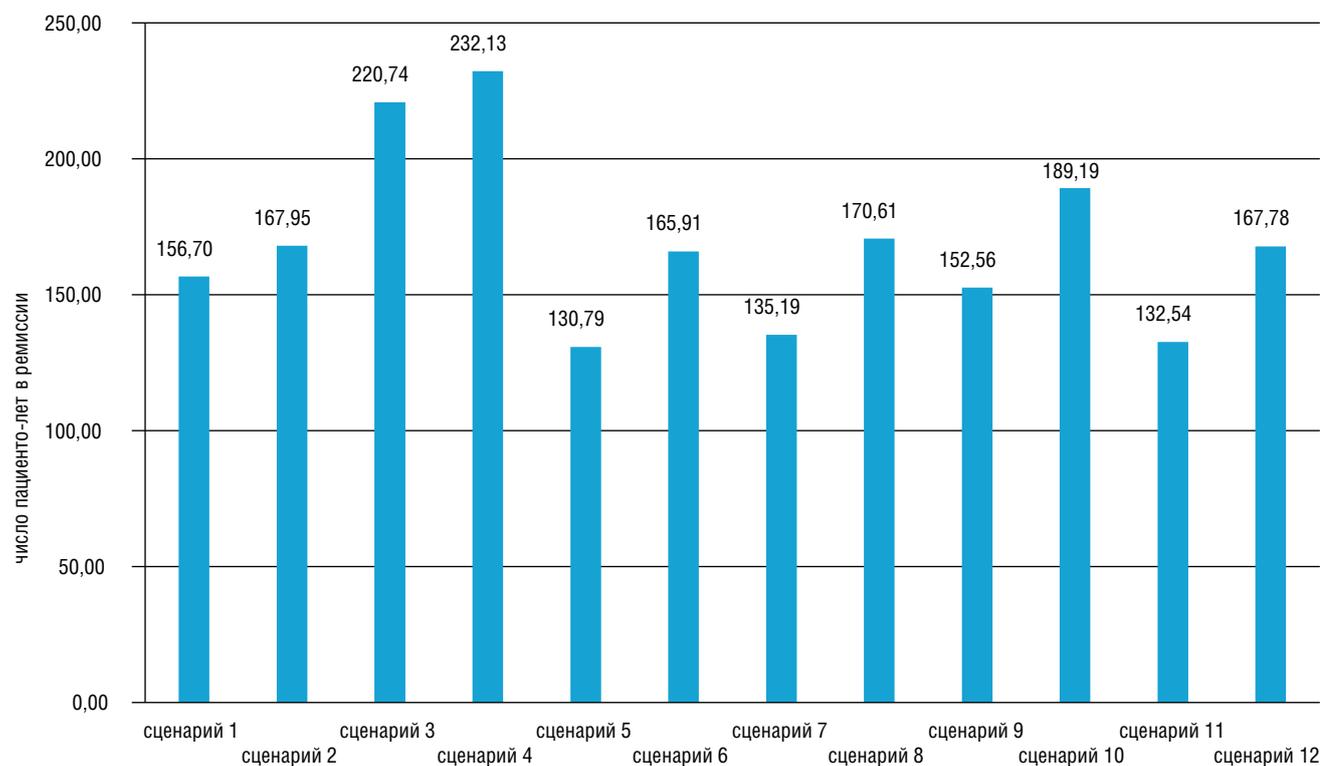


Рисунок 3. Число пациенто-лет в ремиссии при 1,5-годовом курсе лечения.

- 5) Сценарий №5 – Инфликсимаб + Адалимумаб + Цертолизумаб;
- 6) Сценарий №6 – Адалимумаб + Инфликсимаб + Цертолизумаб;
- 7) Сценарий №7 – Инфликсимаб + Адалимумаб + Тофацитиниб;
- 8) Сценарий №8 – Адалимумаб + Инфликсимаб + Тофацитиниб;
- 9) Сценарий №9 – Инфликсимаб + Адалимумаб + Этанерцепт;
- 10) Сценарий №10 – Адалимумаб + Инфликсимаб + Этанерцепт;
- 11) Сценарий №11 – Инфликсимаб + Адалимумаб + Абатацепт;
- 12) Сценарий №12 – Адалимумаб + Инфликсимаб + Абатацепт.

На первом этапе исследования были определены суммарные прямые издержки, связанные с лечением РА (см. рис. 2):

Как видно из данных рисунка 2, при 1,5-годовом курсе лечения наибольшие ПЗ были связаны со сценарием №5 (ИНФ+АДА+ЦЕР), достигающими 1 628 731 руб. Несколько ниже (на 4,1%) суммарные ПЗ были при использовании сценариев №9 (ИНФ+АДА+ЭТН) и №11 (ИНФ+АДА+АБТ) и составили в пересчете на одного пациента 1 585 855 руб. и 1 606 383 руб. соответственно. В целом сценарии с комбинациями лекарственных средств инфликсимаб и адалимумаб, наиболее часто применяемыми в отечественной системе здравоохранения, относились к группе наиболее затратных.

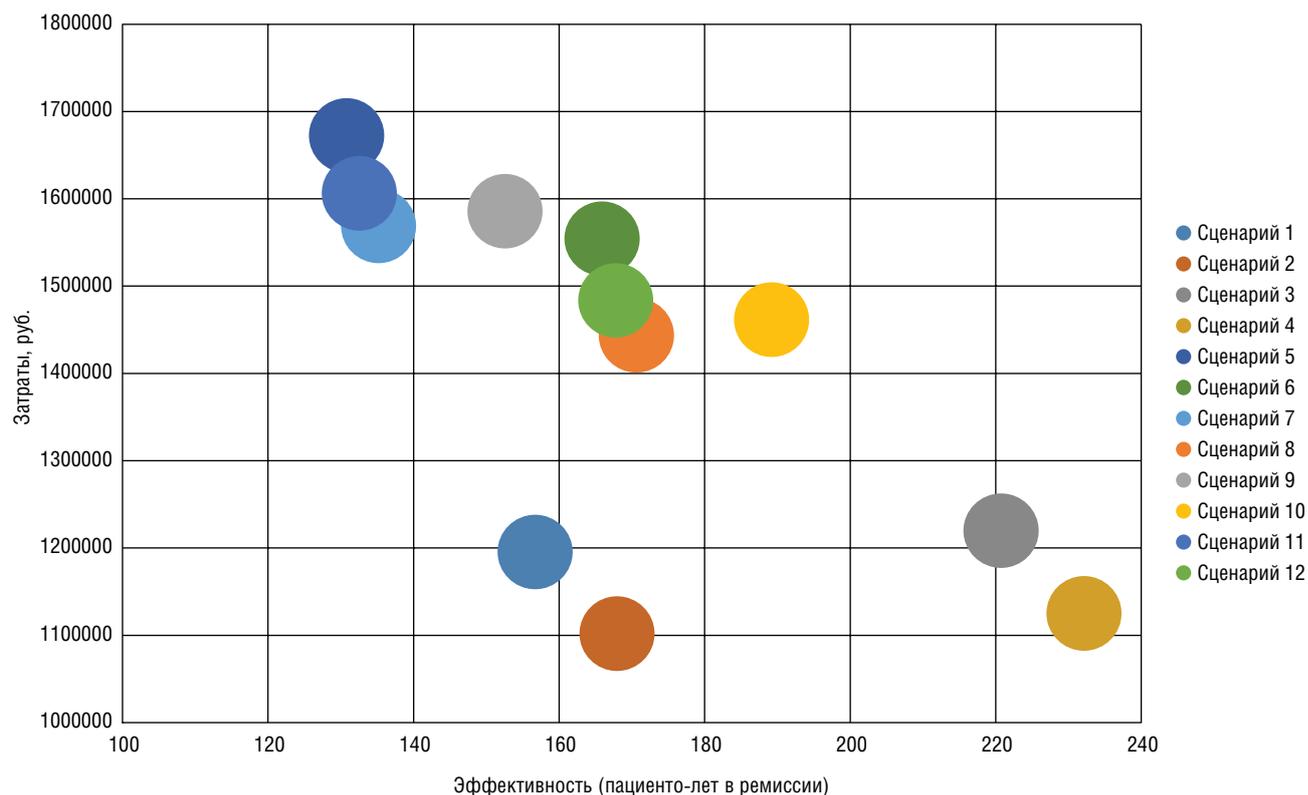


Рисунок 4. Результаты анализа эффективности затрат.

В свою очередь, комбинации тофацитиниба и этанерцепта показывали наилучшие результаты с точки зрения стоимости: сценарии с данными комбинациями (сценарии №1-№4) относились к группе наименее затратных вариантов.

Проведенный анализ эффективности лечения РА, включавший оценку числа пациенто-лет в ремиссии заболевания, продемонстрировал, что наилучшие результаты отмечались на фоне наиболее раннего назначения лекарственного средства этанерцепт. В то же время схемы лечения с ранним назначением адалимумаба и тофацитиниба демонстрировали чуть худшие результаты и никак не различались между собой. Наиболее редко в состоянии ремиссии РА находились пациенты, получавшие раннюю терапию инфликсимабом.

На основании полученных данных о суммарных затратах и эффективности лечения РА с применением различных комбинаций ГИБП был проведен анализ эффективности затрат, позволяющий оценить стоимость достижения единицы эффективности – года жизни с ремиссией РА и сделать вывод о фармакоэкономическом преимуществе анализируемых схем лечения. Графически результаты анализа эффективности затрат представлены на рисунке 4.

Как видно из рисунка 4, наибольшим числом пациенто-лет в ремиссии обладали сценарии №3 (ЭТН+ТОФА+ИНФ) и №4 (ЭТН+ТОФА+АДА). При этом данные сценарии относились также и к группе наименее затратных. При рассмотрении данного критерия эффективности сценарии №5 (ИНФ+АДА+ЦРТ), №7 (ИНФ+АДА+ТОФА), №9 (ИНФ+АДА+ЭТН) и №11 (ИНФ+АДА+АБТ) являлись самыми дорогостоящими и наименее эффективными и, соответственно, экономически нецелесообразными. Таким образом, схемы лечения с ранним назначением адалимумаба были более дорогостоящими и обеспечивали несколько меньшее число пациенто-лет в ремиссии РА в сравнении с этанерцептом. В то же время раннее назначение тофацитиниба, несмотря на чуть меньшее число пациенто-лет в ремиссии, позволяло минимизировать издержки системы здравоохранения, в т.ч. по сравнению с этанерцептом. Сценарии лечения РА – №1, 2, 3 и 4, включающие комбинации лекарственных средств этанерцепт и тофацитиниб при неэффективности метотрексата,

с экономической точки зрения были схожи и позволяли достигнуть наилучших результатов лечения при минимальном расходе объема ресурсов системы здравоохранения. В данном случае, отдавая предпочтение одной из этих альтернатив, рекомендуется учитывать индивидуальные особенности пациента. Также необходимо отметить, что назначение адалимумаба в сравнении инфликсимабом всегда было более предпочтительной альтернативой, однако уступало и этанерцепту и тофацитинибу.

Обсуждение

В российских экономических условиях впервые была сделана попытка моделирования последовательных трех линий терапии РА у пациентов после неэффективности первой линии терапии метотрексатом. Актуальность проблемы диктуется распространенностью ревматоидного артрита среди взрослого населения, которая составляет 0,5-2% (у женщин 65 лет около 5%), а также тем, что на сегодняшний день имеется широкий выбор современных препаратов для лечения РА: ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаба пегол, блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов – абатацепт; блокатор рецепторов интерлейкина-6 – тоцилизумаб [4]. В соответствии с данными РКИ была построена модель терапии ревматоидного артрита, включающая в себя три последовательных линии после неэффективности терапии метотрексатом. Критерием перехода на следующую линию терапии была активность заболевания, выраженная в баллах по шкале DAS 28 >3,2, что соответствует потере контроля над заболеванием. Наиболее экономически целесообразными были признаны сценарии, когда в качестве средств терапии второй и третьей линии применяли этанерцепт или тофацитиниб. Обладая минимальной стоимостью и несколько большим числом пациенто-лет в ремиссии, эти сценарии доминировали над всеми остальными возможными вариантами терапии.

Таким образом, экономическое моделирование показало, что наиболее выгодным с позиции анализа затраты-эффективность является использование комбинации тофацитиниба и этанерцепта у пациентов, демонстрирующих отсутствие ответа на метотрексат.

Заключение

Проведенный фармакоэкономический анализ сценариев лечения РА при неэффективности терапии метотрексатом продемонстрировал, что согласно результатам клинических исследований оцениваемые лекарственные средства мало отличаются с точки зрения эффективности и безопасности терапии. В свою очередь, результаты построения фармакоэкономической модели, также учитывающей данные о приверженности пациентов к лечению, демонстрируют возможность достижения наибольшего числа пациенто-лет в ремиссии на фоне комбинации лекарственных средств этанерцепт и тофацитиниб. Более того, данная комбинация позволяла минимизировать объем бюджета системы здравоохранения, необходимый на лечение пациентов РА в сравнении с наиболее часто применяемыми ГИБП – адалимумабом и инфликсимабом. Выбор в пользу этанерцепта или тофацитиниба, при схожих экономических показателях, целесообразно делать с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Ограничения исследования

Данные об эффективности проводимой терапии взяты из КИ, результаты которых могут отличаться от повседневной клинической практики.

Переход пациентов на другой препарат группы ГИБП при потере контроля над заболеванием при текущей терапии в соответствии с международными рекомендациями не всегда возможен в силу парамедицинских причин.

Литература:

1. Государственный реестр предельных отпускных цен. <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>. Дата обращения: 12.01.2016.
2. Куликов А.Ю., Мохирева Л.В., Сороковников И.В. и соавт. Фармакоэкономическое исследование применения комбинированного противотуберкулезного препарата левофлорипина в комплексном лечении больных туберкулезом. *Туберкулез и болезни легких*. 2012; 11: 62-69.
3. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Приказ №163 от 27.05.2011. Отраслевой стандарт клинико-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001-2002.
4. Насонов Е.Л. и соавт. Клинические рекомендации. Ревматоидный артрит. 2013 г. http://rheumatolog.ru/sites/default/files/Pdf/clinrec/revmatoidnyu_artrit.doc. Дата обращения: 12.01.2016.
5. Оценка медицинских технологий, Рекомендации. Под общей редакцией Ю.Б. Белоусова. М. 2013; 40 с.
6. Приказ Министерства Здравоохранения РФ №1470н «Об утверждении стандарта первично медико-санитарной помощи больным ревматоидным артритом» от 24.12.12. Дата обращения: 12.01.2016.
7. Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова. М. 2010; 720 с.
8. Blumenauer B., Judd M., Wells G., et al. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; 3: CD003785.
9. Maxwell L.J., Singh J.A. Abatacept for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010; 37 (2): 234-45.
10. Moots R. et al. Burden of Dose Escalation with Biologics in Rheumatoid Arthritis: A Review of Frequency and Costs. *ISPOR EU 2013*.
11. Nam J.L., Villeneuve E., Hensor E.M., et al. A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: the EMPIRE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (6): 1027-36.
12. Navarro-Sarabia F., Ariza-Ariza R., Hernández-Cruz B., et al. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006; 33 (6): 1075-81.
13. Ruiz Garcia V., Jobanputra P., Burls A. et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 9: CD007649.
14. Scott L.J. Tofacitinib: a review of its use in adult patients with rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2013; 73 (8): 857-74.
15. Singh J.A., Furst D.E., Bharat A. et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64 (5): 625-39.
16. Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (3): 492-509.

References:

1. State Register of marginal cost prices [*Gosudarstvennyi reestr predel'nykh otpusknykh tsen (in Russian)*]. <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>. Accessed: 12.01.2016.
2. Kulikov A.Yu., Mokhireva L.V., Sorokovnikov I.V. et al. *Tuberkulez i bolezni legkikh*. 2012; 11: 62-69.
3. The Ministry of Health of the Russian Federation. Order №163 from 27.05.2011. The industry standard clinico-economic study. General 91500.14.0001-2002 [*Ministerstvo Zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii. Prikaz №163 ot 27.05.2011. Otrasleyoi standart kliniko-ekonomicheskogo issledovaniya. Obshchie polozheniya 91500.14.0001-2002 (in Russian)*].
4. Nasonov E.L. i soavt. Clinical guidelines. Rheumatoid arthritis. 2013. [*Klinicheskie rekomendatsii. Revmatoidnyi artrit (in Russian)*]. 2013 g. http://rheumatolog.ru/sites/default/files/Pdf/clinrec/revmatoidnyu_artrit.doc. Accessed: 12.01.2016.
5. Health Technology Assessment, Recommendation. Edited by JB Belousov [*Otsenka meditsinskikh tekhnologii, Rekomendatsii. Pod obshchei redaktsiei Yu.B. Belousova (in Russian)*]. Moscow. 2013; 40 s.
6. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation №1470n «On approval of the standard of primary health care to patients with rheumatoid arthritis» from 24.12.12. [*Prikaz Ministerstva Zdravookhraneniya RF №1470n «Ob utverzhdenii standarta pervichno mediko-sanitarnoi pomoshchi bol'nym revmatoidnym artritom» ot 24.12.12 (in Russian)*]. Accessed: 12.01.2016.
7. Rheumatology: national leadership. Ed. EL Nasonov [*Revmatologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. E.L. Nasonova (in Russian)*]. M. 2010; 720 s.
8. Blumenauer B., Judd M., Wells G., et al. Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; 3: CD003785.
9. Maxwell L.J., Singh J.A. Abatacept for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010; 37 (2): 234-45.
10. Moots R. et al. Burden of Dose Escalation with Biologics in Rheumatoid Arthritis: A Review of Frequency and Costs. *ISPOR EU 2013*.
11. Nam J.L., Villeneuve E., Hensor E.M. et al. A randomised controlled trial of etanercept and methotrexate to induce remission in early inflammatory arthritis: the EMPIRE trial. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (6): 1027-36.
12. Navarro-Sarabia F., Ariza-Ariza R., Hernández-Cruz B., et al. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006; 33 (6): 1075-81.
13. Ruiz Garcia V., Jobanputra P., Burls A. et al. Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 9: CD007649.
14. Scott L.J. Tofacitinib: a review of its use in adult patients with rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2013; 73 (8): 857-74.
15. Singh J.A., Furst D.E., Bharat A. et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64 (5): 625-39.
16. Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73 (3): 492-509.

Сведения об авторах:

Колбин Алексей Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. Адрес: ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. Адрес: 21-я линия, д. 8, В.О., Санкт-Петербург, Россия, 199106. Тел.: +7(812)3386685. E-mail: alex.kolbin@mail.ru.

Курылев Алексей Александрович – ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Адрес: ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, 197022, Россия. E-mail: alexey-kurilev@yandex.ru

Проскурин Максим Александрович – специалист, Санкт-Петербургский государственный университет, факультет прикладной математики-процессов управления. Адрес: 198504, Санкт-Петербург, Университетский пр., д. 35. Тел.: +7(812)4287159. E-mail: proskurin.m@gmail.com.

Балыкина Юлия Ефимовна – к.ф.-м.н., старший преподаватель, Санкт-Петербургский государственный университет, факультет прикладной математики-процессов управления. Адрес: 198504, Санкт-Петербург, Университетский пр., д. 35. Тел.: +7 (812)4287159. E-mail: julia.balykina@gmail.com.

About the authors:

Kolbin Aleksei Sergeevich – MD, professor, head of department of clinical pharmacology and evidence-based medicine, First St. Petersburg State Medical University. address: ul. L'va Tolstogo, 6-8, St. Petersburg, Russia, 197022; Professor of the Department of Farmakology of St. Petersburg State University. address: 21-Line, 8, VO, St. Petersburg, Russia, 199106. Tel.: +7(812)3386685. E-mail: alex.kolbin@mail.ru.

Kurylev Aleksei Aleksandrovich – assistant of the Department of clinical pharmacology and evidence-based medicine, The first St. Petersburg State Medical University named after Academician Pavlov. Address: ul. Lva Tolstogo, 6-8, St. Petersburg, Russia, 197022. E-mail: Alexey-kurilev@yandex.ru.

Proskurin Maksim Alexandrovich – researcher, Saint-Petersburg State University. address: Universitetskii pr., 35, Saint-Petersburg, Russia, 198504. Tel.: +7(812)4287159. E-mail: proskurin.m@gmail.com.

Balykina Yulia Efimovna – PhD, senior lecturer, Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg. address: 198504, Universitetskii pr., 35. Tel.: +7(812)4287159. E-mail: julia.balykina@gmail.com.