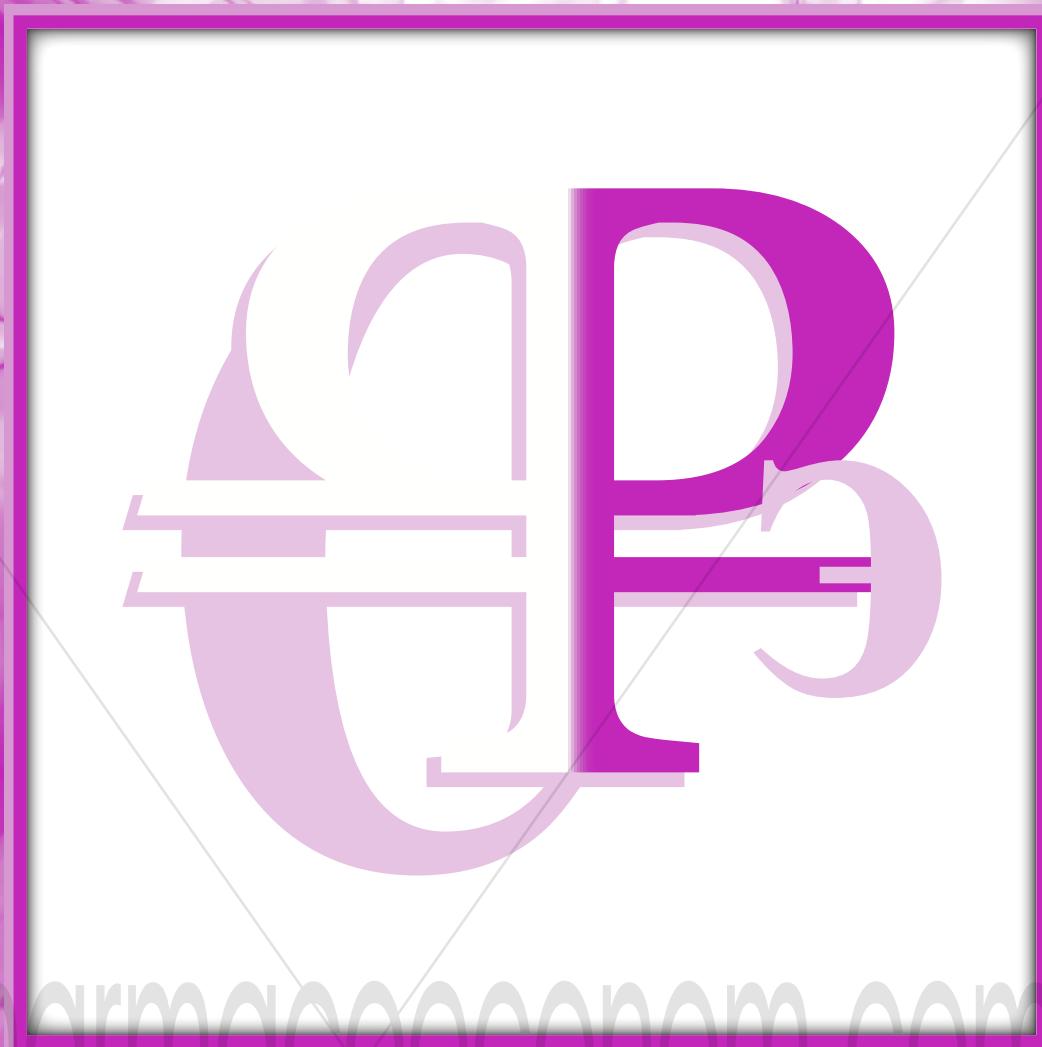


№2<sup>Том3</sup>  
2015

**Фармакоэкономика**  
*теория и практика*



**Pharmacoeconomics**  
*theory and practice*

№2<sup>Volume3</sup>  
2015

- **IX НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «РАЗВИТИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ И ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»**  
г.УФА, 16-17 МАРТА 2015 года
- **ОРИГИНАЛЬНЫЕ РОССИЙСКИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

# ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КАНАКИНУМАБА (ИЛАРИС®) У ПАЦИЕНТОВ С КРИОПИРИН-АССОЦИИРОВАННЫМ ПЕРИОДИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Куликов А.Ю., Почуприна А.А.

Кафедра организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

**Резюме:** В ходе настоящего исследования проводилась фармакоэкономическая оценка применения канакинумаба у пациентов с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом (КАПС) в сравнении с лечением только симптоматической терапией. В качестве критерия эффективности была выбрана частота случаев ремиссии в группе лечения, и была показана преимущественная эффективность применения канакинумаба в сравнении с симптоматической терапией. По результатам анализа «влияния на бюджет» было выявлено, что терапия канакинумабом требует больших расходов, однако ввиду малого числа пациентов влияние на общий бюджет будет незначительно. Также следует отметить, что лечение данным препаратом способствует снижению затрат на оказание амбулаторно-поликлинической, стационарной медицинской помощи, а также затрат на введение и коррекцию осложнений.

**Ключевые слова:** криопирин-ассоциированный периодический синдром (КАПС), канакинумаб, глюкокортикостероиды, амилоидоз, нейросенсорная глухота, увеит, осложнения, аутовоспалительные синдромы, интерлейкин-1, С-реактивный белок.

## Введение

Криопирин-ассоциированный периодический синдром (КАПС) представляет собой аутовоспалительное заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному признаку, для которого характерно наличие периодически возникающего системного воспаления, сопровождающегося лихорадкой, сыпью и болью в суставах. Распространенность КАПС составляет 1 : 1 000 000. Данный синдром объединяет три симптомокомплекса, которые долгое время расценивали как различные нозологии. В составе КАПС выделяют:

- семейный холододовый аутовоспалительный синдром (familial cold autoinflammatory syndrome – FCAS);
- синдром Макла – Уэллса (Muckle–Wells syndrome – MWS);
- хронический младенческий нервно-кожно-артикулярный синдром или младенческое мультисистемное воспалительное заболевание (chronic infantile onset neurologic cutaneous articular/neonatal onset multisystem inflammatory disease – CINCA/NOMID) [1,2, 3,4,5].

Для пациентов с FCAS характерно мягкое течение заболевания, тогда как клиническая картина MWS и CINCA/NOMID представлена более тяжелыми формами КАПС, которые сопряжены с появлением таких ослож-

нений, как нейросенсорная глухота, амилоидоз, а в некоторых случаях и потеря зрения [4]. Общепринятые стандарты и рекомендации по терапии КАПС отсутствуют. До настоящего момента в России лечение пациентов с КАПС проводили только лишь симптоматической терапией. Однако, появление нового препарата канакинумаба (Иларис®), влияющего на основные пути патогенеза, открыло новые перспективы по лечению данной категории пациентов. Канакинумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело с высоким аффинитетом к интерлейкину-1 $\beta$ , являющегося одним из основных провоспалительных цитокинов, задействованных в механизме развития КАПС [6]. Поэтому выбор метода лечения КАПС требует тщательного анализа и должен быть рассмотрен с точки зрения клинической эффективности и экономической рациональности применения.

## Цель исследования

Фармакоэкономическая оценка применения канакинумаба у пациентов с установленным диагнозом КАПС.

В соответствии с поставленной целью были определены следующие задачи исследования:

1. Анализ эффективности применения канакинумаба и симптоматической терапии у пациентов с КАПС;
2. Анализ затрат, требуемых для лечения пациентов с КАПС;
3. Анализ «затраты-эффективность»;
4. Анализ «влияния на бюджет» при переходе с симптоматического лечения на терапию канакинумабом.

## Материалы и методы

### Анализ эффективности

В ходе информационного поиска были обнаружены результаты клинических исследований, в которых оценка эффективности лечения канакинумабом у пациентов с КАПС определялась как достижение ремиссии или полный клинический ответ. В данном случае ремиссия расценивалась, как отсутствие активности заболевания или наличие минимальной активности по мнению врача, отсутствие кожной сыпи, а также нормальные содержания С-реактивного белка и SSA в плазме крови.

По данным двойного плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности применения канакинумаба у пациентов с КАПС на 48 неделе исследования доля пациентов, достигших основных



критериев ремиссии составила 97 % [3]. Исследований по оценке эффективности применения симптоматической терапии не проводилось. В связи с чем, в ходе настоящего анализа было осуществлено анкетирование специалистов с целью определения указанного выше критерия. Так, по оценке Салугиной Светланы Олеговны (НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой, детское отделение), доля пациентов, находящихся на ремиссии на данный период исследования для группы больных, использовавших только симптоматическую терапию, составила 12,5 %.

#### Анализ затрат

Ввиду отсутствия стандартов и рекомендаций по лечению пациентов с КАПС было проведено анкетирование специалистов с целью определения основных затрат. Таким образом, была выделена следующая структура расходов при лечении пациентов с КАПС:

- затраты на фармакотерапию;
- затраты на введение;
- затраты на диагностику заболевания;
- затраты на амбулаторно-поликлиническое лечение;
- затраты на стационарное лечение;
- затраты на коррекцию побочных эффектов;
- затраты на осложнения, возникающие вследствие активности заболевания.

#### Затраты на фармакотерапию

Стоимость лечения канакинумабом оценивалась согласно инструкции по медицинскому применению. Было установлено, что для терапии канакинумабом в среднем потребуется 6,5 подкожных инъекций в год. Необходимо отметить, что в реальной клинической практике применяют совместное использование флаконов, что сокращает расходы на одного пациента. Более того было обнаружено, что в некоторых случаях Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE) дает рекомендации по включению сценария совместного использования флаконов для оценки затрат на инъекционные лекарственные формы [7]. В связи с чем, в модель был включен дополнительный сценарий, учитывающий совместное использование флаконов у 75 % пациентов, принимающих канакинумаб. Затраты на фармакотерапию с учетом совместного использования у пациентов с КАПС составили 1 977 198 руб.

При оценке затрат на терапию в сравниваемой группе симптоматического лечения была использована информация, полученная в ходе анкетирования. Было определено, что в группе пациентов, имеющих более легкую форму КАПС, применяют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и глюкокортикостероиды (ГК). Лечение пациентов с MWS проводят с помощью НПВС, ГК, метотрексата (МТ), а в некоторых случаях и тоцилизумаба, тогда как для больных CINCA/NOMID используют в качестве терапии НПВС, ГК и МТ. Цены на препараты были взяты из перечня предельных отпускных цен, а стоимость препаратов, не включенных в ЖНВЛП, были найдены в прайс-листах основных дистрибьюторов. Основываясь на экспертном мнении, были рассчитаны затраты на фармакотерапию больных КАПС с учетом частоты назначения, продолжительности применения, а также распределения пациентов по клинической картине. Таким образом, средние затраты в год на симптоматическую терапию на одного пациента с КАПС составили 48 457 руб.

#### Затраты на введение

Терапия канакинумабом и метотрексатом требует подкожного введения. По результатам исследования времени введения различных лекарственных форм "Time and motion" было установлено, что для подкожных лекарственных форм среднее время на введение составляет 12,6 мин. Данная величина использовалась для определения затрат на время работы медсестры при введении канакинумаба и МТ [8]. Для терапии тоцилизумабом необходимо внутривенное введение препарата в течение часа, что сопровождается дополнительными расходами на работу медсестры, систему для капельницы, а также на требуемое количество раствора натрия хлорида. Средние затраты на введение для группы терапии канакинумабом и группы симптоматического лечения были определены, как 547 руб. и 569 руб., соответственно.

#### Затраты на диагностику, амбулаторно-поликлиническую и стационарную медицинскую помощь

Затраты на диагностику заболевания были рассчитаны отдельно по результатам анкетирования и составили 9 769 руб. в сравниваемых группах. Затраты на оказание амбулаторно-поликлинической и стационарной

медицинской помощи были рассчитаны по экспертному мнению с учетом частоты назначения, доли пациентов, которым проводилась соответствующая медицинская помощь, а также частоты госпитализаций и продолжительности госпитализаций для каждого синдрома в отдельности. Данные о ценах на медицинские услуги были взяты из тарифов Федерального фонда обязательного медицинского страхования. Средние затраты на амбулаторно-поликлиническую и стационарную помощь представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Затраты в течение года на диагностику, амбулаторную и стационарную виды помощи

Вид затрат	Канакинумаб, руб.	Симптоматическая терапия, руб.
Затраты на диагностику	9 769	9 769
Затраты на амбулаторно-поликлиническое лечение	5 944	7 579
Затраты на стационарное лечение	12 318	36 955

#### Затраты на осложнения

В анализе затрат были учтены расходы, связанные с лечением основных осложнений, возникающих вследствие активности заболевания. По результатам проведенных клинических испытаний канакинумаба было отмечено, что у пациентов в ходе исследований наблюдалось снижение осложнений заболевания вплоть до их исчезновения. В то же время, такое осложнение, как потеря слуха, не может быть оценено в полной мере в связи с ограниченным периодом исследования. В настоящем исследовании были учтены затраты на терапию артралгии, конъюнктивита, головной боли, миалгии, лихорадки, депрессии, увеита, а также амилоидоза [3]. Затраты на лечение осложнений составили 1 630 руб. для пациентов группы канакинумаба и 14 301 руб. – для симптоматической терапии.

#### Затраты на побочные эффекты

Следующим этапом анализа затрат было определение расходов, связанных с лечением основных побочных эффектов, возникающих очень часто, часто и нечасто (по классификации ВОЗ) в ходе лечения соответствующим препаратом. Основные данные по безопасности были взяты из инструкций по медицинскому применению. Расходы на коррекцию побочных эффектов (ПЭ) были рассчитаны по соответствующим стандартам и рекомендациям по лечению. В данном исследовании расчет побочных эффектов проводился для препаратов, требующих постоянного применения, а именно: канакинумаба, преднизолона, метотрексата и тоцилизумаба с учетом частоты назначения соответствующего препарата и частоты возникающего побочного эффекта при его применении (табл.2)

**Таблица 2.** Стоимость коррекции побочных эффектов препаратов, применяемых у пациентов с КАПС

Канакинумаб, руб.	Преднизолон, руб.	Метотрексат, руб.	Тоцилизумаб, руб.
6 952	9 410	3 721	3 413

Как видно из представленных в таблице 2 данных, наибольшие затраты на коррекцию ПЭ характерны для преднизолона. Для учета затрат на нивелирование ПЭ была учтена частота назначения соответствующего препарата, частота их наступления, а также стоимость лечения. Таким образом, в результате приема терапии канакинумабом уровень затрат на коррекцию ПЭ составит 6 952 руб., а в группе симптоматической терапии - 1 431 руб.

Заключаящим этапом анализа затрат было суммирование всех расходов, возникающих в течение одного года (табл.3.).

**Таблица 3.** Анализа затрат на одного пациента в течение 1 года

Виды затрат	Группа лечения канакинумабом, руб.	Группа симптоматического лечения, руб.
Затраты на терапию	1 977 198	48 457
Затраты на введение	547	569
Затраты на диагностику	9 769	9 769
Затраты на амбулаторно-поликлиническое лечение	5 944	7 579
Затраты на стационарное лечение	12 318	36 955
Затраты на коррекцию побочных эффектов	6 952	1 431
Затраты на осложнения	1 630	14 301
<b>Итого:</b>	<b>2 014 358</b>	<b>119 060</b>

Из таблицы 3. видно, что общие затраты на пациентов группы канакинумаба требуют 2 014 358 руб., а для лечения симптоматической терапией – 119 060 руб.

**Анализ «затраты-эффективность»**

Значения коэффициентов «затраты-эффективность» были рассчитаны путем деления затрат на лечение в течение 48 недель на значения критериев эффективности для соответствующей группы пациентов. В качестве критерия эффективности, как было указано выше, была выбрана частота достижения ремиссии. Стоимость 1 случая достижения ремиссии при лечении канакинумабом составила 3 050 659 руб., тогда как для симптоматической терапии - 1 104 665 руб.

**Анализ «влияния на бюджет»**

В настоящем исследовании проводилась оценка степени влияния на бюджет переключения с менее эффективной симптоматической терапии на более эффективное лечение канакинумабом в течение одного года моделирования всей популяции пациентов с КАПС. По экспертному мнению, в Российской Федерации имеется около 30 больных КАПС. В расчет затрат на фармакотерапию канакинумабом был включен сценарий совместного использования флаконов у 75 % пациентов (табл.4.).

**Таблица 4.** Анализа влияния на бюджет

Виды затрат	Группа лечения канакинумабом, руб.	Группа симптоматического лечения, руб.
Затраты на терапию	59 315 947	1 453 714
Затраты на введение	16 404	17 069
Затраты на диагностику	293 063	293 063
Затраты на амбулаторно-поликлиническое лечение	178 326	227 366
Затраты на стационарное лечение	369 547	1 108 641
Затраты на коррекцию побочных эффектов	208 556	42 933
Затраты на осложнения	48 908	444 702
<b>Итого:</b>	<b>60 430 753</b>	<b>3 571 806</b>

Из таблицы 4 видно, что для терапии канакинумабом необходимо 60 430 753 руб. в год на лечение 30 пациентов с КАПС, а для лечения симптоматической терапией - 3 571 806 руб. Далее оценивалась разница в

требуемых денежных средствах при переходе с симптоматической терапии на патогенетическую, и она составила 56 858 947 руб. В то же время, было выявлено снижение прямых медицинских затрат на 1 168 909 руб. при переходе с симптоматического лечения на канакинумаб за счет снижения затрат на госпитализацию, амбулаторно-поликлиническую помощь, а также на лечение осложнений.

**Результаты**

1. В качестве критерия эффективности было выбрано достижение ремиссии, отражающей клинические и лабораторные признаки заболевания. При терапии канакинумабом ремиссия наступает у 97 % пациентов. Тогда как для симптоматического лечения данный показатель встречается лишь у 12,5 % пациентов.
2. Анализ затрат на одного пациента в течение года показал, что для лечения канакинумабом и симптоматической терапией требуется 2 014 358 руб. и 119 060 руб., соответственно.
3. По результатам анализа «затраты-эффективность» было определено, что стоимость 1 случая ремиссии для канакинумаба и лечения только симптоматической терапией составили 3 050 659 руб. и 1 104 665 руб., соответственно.
4. Анализ «влияния на бюджет» показал разницу в требуемых затратах при переходе с симптоматической терапии на канакинумаб, равную 56 858 947 руб.

**Выводы**

В ходе фармакоэкономического исследования были определены затраты на фармакотерапию, введение, диагностику заболевания КАПС, амбулаторно-поликлиническое и стационарное лечение, коррекцию побочных эффектов, а также лечение осложнений, возникающих при КАПС. По результатам анализа «затраты-эффективность» было установлено, что стоимость 1 случая ремиссии для канакинумаба была выше, чем при лечении симптоматической терапией. Данные анализа «влияния на бюджет» указывают на расход бюджетных средств при переходе с симптоматического лечения на канакинумаб. В то же время высокая эффективность канакинумаба у пациентов с КАПС приводит к снижению прямых медицинских затрат на оказание амбулаторно-поликлинической помощи, госпитализаций, а также затрат на лечение возникающих осложнений в сравнении с симптоматической терапией.

**Литература:**

1. Кузьмина Н.Н., Салугина С.О., Федоров Е.С. Аутовоспалительные заболевания и синдромы у детей: Учеб.-метод. пособие. — М.: ИМА-ПРЕСС, 2012. — 104 с.
2. Sibley C. H. et al. A 24-month open-label study of canakinumab in neonatal-onset multisystem inflammatory disease //Annals of the rheumatic diseases. — 2014. — P. 2048-2077.
3. Koné-Paut I. et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study //Arthritis research & therapy. — 2011. — Vol. 13. — № 6. — P. R202.
4. Lachmann H. J. et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome //New England Journal of Medicine. — 2009. — Vol. 360. — № 23. — P. 2416-2425.
5. Аутовоспалительные синдромы: что необходимо знать ревматологу. 2015. URL: <http://cyberleninka.ru/> (Дата обращения 06.01.2015.).
6. Инструкция по медицинскому применению канакинумаба. 2015. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (Дата обращения 06.01.2015.).
7. Vial sharing for infliximab. 2015. URL: <http://www.nice.org.uk> (Дата обращения 06.01.2015.).
8. E. D. Cock, MSc; I Pan, MSc; S Tao, MSc; P Baidin, DEGREE. Time Savings with Trastuzumab Subcutaneous (SC) Injection vs. Trastuzumab Intravenous (IV) Infusion: a Time and Motion Study in 3 Russian Centers Presented at the ISPOR 7th Annual European Congress; November 8–12, 2014; Amsterdam, The Netherlands.