

№2^{Том5}
2017

Фармакоэкономика

теория и практика



ФФ

Pharmacoeconomics
theory and practice

№2^{Volume5}
2017

- МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ТЕРАПИИ СПАСТИЧЕСКИХ ФОРМ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА
- МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЫЖИВАЕМОСТИ В ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ: МОДЕЛЬ МАРКОВА И МОДЕЛЬ РАЗДЕЛЁННОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ
- РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКИХ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ



ОЦЕНКА КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА АПРЕМИЛАСТ В ЛЕЧЕНИИ ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Куликов А.Ю., Макарова Е.И.

ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Резюме

Псориатический артрит (ПсА) – может развиваться в любом возрасте и чаще всего страдает трудоспособная часть населения. С течением заболевания физическая активность больных снижается, что ведет к падению производительности труда и отсутствию на рабочем месте в связи с лечением. При отсутствии лечения это может привести к инвалидизации и утрате функции со стороны структур опорно-двигательного аппарата. Стратегия борьбы с ПсА требует направленности на максимально эффективное предупреждение и контроль как прогрессирования псориаза, так и связанного с ним артрита. Не менее важно минимизировать риски, связанные с серьезной органной токсичностью и развитием побочных эффектов. В этой связи, появление лекарственных препаратов для лечения псориаза, относящихся к новому классу ингибиторов сигнальных путей, представляется весьма актуальным как с научной точки зрения, так и для практики.

Как правило, биологические препараты, представляющие собой антитела, селективно связывающиеся с рецепторами или белками на внеклеточной мембране, блокируют один биологический маркер (например, TNF- α , IL-17), принимающий участие в иммунопатогенезе псориаза, и тем самым прерывают весь дальнейший воспалительный каскад патологических процессов, приводящий к формированию псориатических эфлоресценций. Апремиласт, относящийся к новой группе лекарственных препаратов – селективные ингибиторы сигнальных путей – имеет принципиально иной механизм действия. Воздействуя таргетно, данный лекарственный препарат модулирует внутриклеточную сигнализацию, отвечающую в конечном итоге за контроль экспрессии генов-посредников ключевых про- и противовоспалительных факторов (например, выброс тех же цитокинов) в миелоидных, лимфоидных и иных клетках, принимающих участие в «оркестрации» воспаления и гиперпролиферации эпидермиса. Препарат применяется перорально, что исключает дополнительные затраты на стационарное введение инъекции, как в случае с биологическими ЛС.

Появление нового препарата для лечения псориатического артрита, отсутствие полноценного контроля над течением заболевания, а также ограниченные ресурсы системы здравоохранения послужили основанием для проведения фармакоэкономической оценки преимущественного ЛС апремиласт в сравнении с ЛС устекинумаб, адалимумаб и инфликсимаб, с помощью методов анализа затрат, «затраты-эффективность» и «влияния на бюджет». Согласно результатам анализа затрат, было выявлено, что затраты на лечение апремиластом за весь период исследования – 2 года, в среднем на 27% ниже, чем затраты на лечение с помощью устекинумаба, адалимумаба и инфликсимаба. Терапия ЛС Отелса характеризуется меньшими затратами за единицу эффективности - QALY, при рассмотрении затрат за весь временной горизонт, по сравнению с ЛС Хумира, Стелара и Ремикейд. Кроме того, использование апремиласта приводит к экономии бюджетных средств как при применении в течение 2 лет, так и 1 года, по сравнению с альтернативными схемами.

Ключевые слова: Отелса, апремиласт, псориатический артрит, ингибитор фосфодиэстеразы 4, ингибитор сигнальных путей, анализ затрат, анализ «затраты-эффективность», анализ «влияния на бюджет», фармакоэкономика, прямые затраты.

Введение

Псориатический артрит представляет собой хроническое прогрессирующее системное заболевание, которое ассоциировано с псориазом (Пс). Болезнь характеризуется не только воспалением кожи, но и тканей опорно-двигательного аппарата, что приводит к развитию эрозивного артрита, внутрисуставного остеолита и спондилоартрита [1]. Симптомы псориатического артрита (ПсА) часто маскируются под симптомы других ревматологических заболеваний, таких как ревматоидный артрит, остеоартрит или подагра, поэтому диагностирование ПсА может оказаться сложным процессом. В связи с этим точная распространенность заболевания неизвестна, а ее оценка серьезно затруднена. Согласно статистическим данным Министерства здравоохранения РФ, количество человек, страдающих псориазом составляет 340 тысяч человек, а псориатическим артритом 18 545 человек (около 5%) [29]. Боль, отеки, воспаление и болезненность суставов, а также воспаление связок и сухожилий, на фоне течения Пс, приводит к значительному снижению физической активности и качества жизни пациента. Современные способы воздействия на течение заболевания, в соответствии с российскими и международными рекомендациями [9,10,14], включают в себя такие группы препаратов, как нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и глюкокортикостероиды (ГКС), болезнь-модифицирующие противовоспалительные препараты (БМПП) – метотрексат, лефлуномид и др., а также генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) – моноклональные антитела к интерлейкинам (ИЛ) 12/23, а также к фактору некроза опухоли альфа (ФНО- α).

Как правило, в назначении системной терапии нуждаются пациенты со средне-тяжелым и тяжелым поражением кожного покрова, псориатическим артритом, а также с существенным снижением качества жизни. Применение метотрексата, синтетических ретиноидов и циклоспорина в ряде случаев сопряжено с серьезной органной токсичностью, развитием побочных эффектов и требует тщательного клинико-лабораторного мониторинга на протяжении всего лечения [36]. Использование современных биологических препаратов в ряде случаев сдерживается возникновением феномена «ускользания терапевтического эффекта» из-за их иммуногенности, развитием нежелательных явлений (серьезных инфекций, опухолей, лимфо-пролиферативных заболеваний), парентеральным способом их введения, а также высокой стоимостью курсовой терапии [37].

Апремиласт, относящийся к новой группе лекарственных препаратов – селективные ингибиторы сигнальных путей, имеет принципиально иной механизм действия, минимизирующий развитие побочных явлений. Внутриклеточный контроль сигнальных путей осуществляется гетерогенными семействами ферментов – фосфодиэстераз и янус-киназ. Именно селективное блокирование данных энзимов составляет суть механизма действия данной группы лекарственных препаратов, также именуемых «малыми молекулами» из-за их действия непосредственно внутри клеток. В результате в таких ключевых с точки зрения патогенеза псориаза клетках как дендритные, Т-клетки, макрофаги и моноциты не проходят внутриклеточные сигналы и, в конечном счете, подавляется экспрессия генов, ответственных за выброс цитокинов [39].

PDE4 с помощью своего действия на уровне транскрипции через цАМФ помогает поддерживать иммунный баланс, в том числе в коже и синовиальных структурах, путем модуляции производства про- и противовоспалительных медиаторов. Оказывая медикаментозными средствами влияние на внутриклеточную активность PDE4, можно регулировать цитокиновый ответ со стороны системы иммунитета. На этом и основывается действие лекарственного препарата **апремилласт**, предназначенного для борьбы с активным псориатическим артритом у взрослой популяции пациентов [39]. В 2015 году Европейское агентство по лекарственным средствам одобрило ЛС для лечения ПсА отдельно или в сочетании с БМПП, в случае неадекватного ответа или непереносимости терапии БМПП, а также ГИБП, что сразу же нашло отражение в международных рекомендациях EULAR и GRAPPA [14,38].

Выработка тактики лечения больных псориатическим артритом в настоящее время является одной из самых актуальных и сложных задач современной медицины. Стратегия борьбы с ПсА требует направленности как на максимально эффективное предупреждение и контроль прогрессирования псориаза, так и связанного с ним артрита. Расширение ассортимента фармацевтических препаратов, а также ограниченные ресурсы системы здравоохранения, являются основанием для проведения настоящего исследования.

В рамках исследования была проведена фармакоэкономическая оценка применения следующих препаратов для лечения псориатического артрита: устекинумаб (Стелара), инфликсимаб (Ремикейд), адалимумаб (Хумира), а также апремилласт (Отесла). Выбор препаратов сравнения основывался на следующих критериях отбора: наличие ЛС в клинических рекомендациях и стандартах лечения Пс и ПсА, наличие в перечнях ЖНВЛП и ОНЛС, а также наличие лидирующей позиции при распределении объемов рынка между препаратами группы ГИБП. Несоответствие по крайней мере одному из этих критериев, послужило основанием для исключения из анализа ЛС этанерцепт, а также препаратов генериков.

Целью работы стало проведение фармакоэкономической оценки преимущественного ЛС апремилласт, используемого в лечении псориатического артрита, на основании сравнения соотношения между затратами и эффективностью, безопасностью и качеством жизни, при лечении ЛС устекинумаб, адалимумаб и инфликсимаб.

Для достижения поставленной цели последовательно решались следующие задачи:

1. Определение современных подходов к лечению пациентов с ПсА.
2. Проведение информационного поиска результатов фармакоэкономических, а также рандомизированных клинических исследований об эффективности современных методов лечения ПсА;
3. Расчет стоимости терапии ПсА с использованием апремилласта, устекинумаба, адалимумаба и инфликсимаба.
4. Проведение анализа затрат, «затраты – эффективность» и «влияния на бюджет», для сравниваемых схем переключения, перечисленных выше.

Горизонт исследования

Горизонт исследования составил 2 года. Временной горизонт был учтен с той целью, чтобы рассмотреть затраты в последующие годы, так как режимы дозирования в первый и последующие годы отличаются вследствие титрования доз в первые несколько недель использования препарата (от 14 дней до 2 месяцев в зависимости от ЛС), а также для того чтобы учесть хронический характер течения заболевания. Учитывая долгосрочный характер исследования было выполнено дисконтирование. Ставка дисконтирования составила 3,5% в год [15].

Целевая популяция

На основании, описанных выше принципов лечения ПсА, а также имеющихся статистических данных [29,30] и данных базы IMS Health, можно представить потенциальное место ЛС Отесла в терапии пациентов, страдающих псориатическим артритом (рис.1).

Таким образом, целевая популяция пациентов, принимающих апремилласт, была определена согласно ИМП [27], международным и российским рекомендациям [2,9,10,16], а также КИ [6,20,24]. Так, пациенты были представлены лицами старше 18 лет с подтвержденным диагнозом ПсА (более 6 лет), с отсутствием прогрессии в лечении болезнью-модифицирующими противовоспалительными препаратами или другими биологическими препаратами, в следствии непереносимости или плохого ответа на лечение.

Анализ эффективности

На первом этапе проведения фармакоэкономического исследования, в соответствии с вышеизложенной целью был произведен информационный поиск публикаций, соответствующих теме настоящего исследования. Поисковой запрос был сформулирован таким образом, чтобы встречались основные ключевые слова: «psoriatic arthritis», «clinical trial», «apremilast or otezla», «infliximab or remicade», «adalimumab or humira», «ustekinumab or stelara», «biosimilar or biological agent» и др. Также с целью обзора публикаций информационный поиск проводился по базе данных «Российская медицина» Центральной научной медицинской библиотеки Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, научной электронной библиотеки eLibrary.ru, свободных поисковых ресурсах таких как Yandex, Google и т.д. Информационный поиск включал следующие ключевые слова: «псориатический артрит», «ГИБП», «биологические препараты», «апремилласт», «отесла» «эффективность», «клиническое исследование», «устекинумаб», «стелара», «инфликсимаб», «ремикейд», «адалимумаб», «хумира».

В процессе поиска, отвечающего данному запросу, было найдено более 2 000 публикаций. Далее дублирующиеся публикации и исследования, не относящиеся к проблеме лечения ПсА с применением препаратов группы ГИБП, были исключены; публикации предварительных результатов также не вошли в дальнейший анализ. Для включения

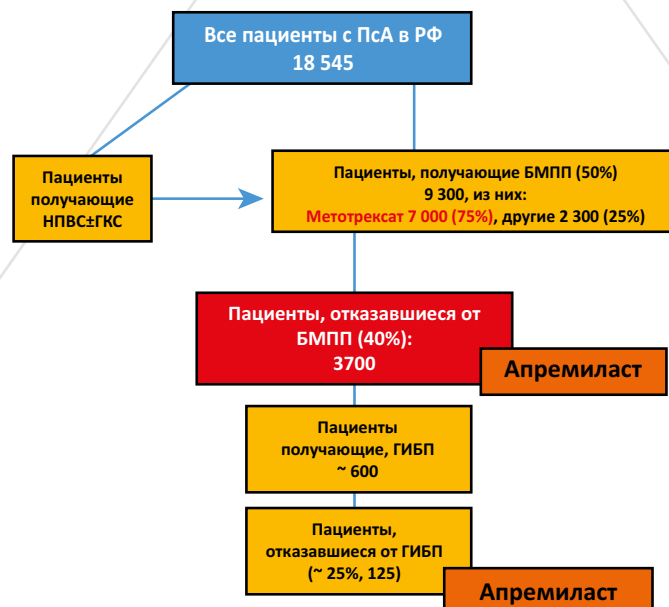


Рисунок 1. Место апремилласта в терапии ПсА



в анализ исследования должны были содержать данные о количестве обострений, изменениях индекса тяжести и распространенности псориаза (PASI), ответе на лечение ПсА (PsARC), частоте побочных эффектов, а также качестве жизни в разделе «результаты». Уровень доказательности определялся согласно шкалам оценки уровней доказательности результатов клинических исследований ЛП и оценки уровней убедительности доказательств клинических исследований ЛП. В первую очередь выбирались исследования с уровнем доказательности А или В: доказательства, обобщенные в систематическом обзоре, в мета-анализе, и доказательства, полученные в проспективных РКИ, соответственно. В случае отсутствия таковых рассматривались исследования с меньшим уровнем доказательности. Результаты сводились в специальную таблицу для анализа и подвергались экспертной оценке. В связи с тем, что в международной практике ЛС апремиласт используется сравнительно недавно, в открытых источниках полнотекстовых прямых и непрямых сравнительных исследований с выбранными альтернативными схемами лечения найдено не было, в связи с этим были использованы данные мета-анализа (МА) [6], представленные на XVIII ежегодном Европейском Конгрессе Международного Общества Фармакоэкономических Исследований (ISPOR) [11,18]. МА содержит данные об изменении индекса PASI, а также о критерии ответа на лечение псориазического артрита PsACR, изменение показателя качества жизни HAQ, что позволяет рассчитать значения QALY для каждого из препаратов, используя специальную методику [3].

Таким образом, для объективной оценки ответа на лечение как со стороны артрита, так и псориаза, на основании мета-анализа [6,11,18] в качестве критерия эффективности был выбран показатель QALY, являющийся гибкой характеристикой, сочетающей в себе как количественную, так и качественную оценку качества жизни, а также представляющий большое значение как для самого пациента, так и для системы здравоохранения [24]. Но для его расчёта необходимы значения полезности по опроснику EQ-5D или SF-36. Поэтому значения полезности по EQ-5D были получены с помощью методики, описанной в исследованиях Rodgers et al. [3-5], по формуле:

$$\text{Полезность} = 0,897 - 0,298 \times \text{HAQ} - 0,004 \times \text{PASI} \quad (1)$$

Где HAQ – значение качества жизни по анкете о состоянии здоровья, учитывающей характерные для артрита симптомы;

PASI – значение индекса тяжести и распространенности псориаза.

Для расчета были использованы данные мета – анализа [6,11,18] о доле пациентов, достигших PASI 75 (в связи с тем, что именно этот показатель принято считать ответом на лечение псориаза [3,4]), а также данные об изменении HAQ:

Таблица 1. Данные мета-анализа о клинической эффективности ЛС

МНН	PASI 75	PsARC	HAQ change
Апремиласт	0,18	0,49	0,22
Устекинумаб	0,32	0,53	0,35
Адалимумаб	0,52	0,65	0,35
Инфликсимаб	0,78	0,8	0,75

С помощью базовых значений PASI и HAQ, описанных в исследованиях Rodgers et al. [3,4], а также данных, указанных в таблице 1, были рассчитаны непосредственно сами значения HAQ и PASI и подставлены в формулу 1. Несмотря на то, что данные PsACR и ACR, непосредственно использованы не были, ответ на лечение артрита был учтен в значениях качества жизни по анкете HAQ [6,26].

Таким образом, за временной горизонт, составивший 2 года, для сравниваемых альтернатив лечения были получены следующие результаты:

Таблица 2. Результаты оценки эффективности по QALY, с учетом дисконтирования

Схема терапии	QALY	
	1-ый и последующий год	за весь период (2 года)
Апремиласт	0,657	1,277
Устекинумаб	0,696	1,299
Адалимумаб	0,696	1,299
Инфликсимаб	0,815	1,522

На основании проведенного анализа эффективности можно сделать вывод, что использование апремиласта в течение одного года лечения характеризуется сопоставимым значением QALY по сравнению с ЛС устекинумаб, адалимумаб и инфликсимаб.

Анализ затрат

Далее был выполнен анализ затрат. На первом этапе анализа затрат был проведен анализ затрат на монотерапию всех сравниваемых ЛС, на основании которого далее была рассчитана стоимость курса фармакотерапии схемы переключения.

Затраты на монотерапию ЛС, вошедших в перечень ЖНВЛП, были рассчитаны согласно ценам реестра ЖНВЛП по состоянию на 1 декабря

Таблица 3. Данные расчета средней стоимости (руб.) средней разовой дозы (СРД) сравниваемых схем терапии

ТН	МНН	Форма выпуска		Режим дозирования	Цена упаковки	Стоимость СРД	Стоимость курса, 1-ый год
		Дозировка	Кол-во в упаковке				
таблетки покрытые пленочной оболочкой							
Отесла	Апремиласт	10,20,30 мг	27	30 мг 2 раза в день, после титрования дозы по схеме*	27 867р.	1 991р.	752 420 р.
		30 мг	56		57 799р.	2 064р.	
раствор для подкожного введения, шприцы однодозовые							
Стелара	Устекинумаб	45 мг/0,5 мл	1	45 мг на 0, 4-й неделе, затем каждые 12 недель	191 200 р.	191 200 р.	1 147 200 р.
Хумира	Адалимумаб	40 мг/0,8 мл	2	80 мг на 0-й неделе, затем с 1-й недели по 40 мг ч/з неделю	68 000 р.	68 000 р.	952 000 р.
лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, флаконы							
Ремикейд	Инфликсимаб	100 мг	1	5 мг/кг массы тела по схеме на 0, 2 и 6-й неделе, затем каждые 8 недель	43 524 р.	174 098 р.	1 393 888 р.
дополнительные ЛС для приготовления раствора инфликсимаба							
	Вода для инъекций	10 мл	-	10 мл для растворения лиофилизата	0,71 р.	28 р.	114 р.
	Раствор натрия хлорида 0,9%	250 мл	-	довести общий объем приготовленной дозы до 250 мл	0,11 р.	110 р.	440 р.

2016 года [8]. Планируемая к регистрации цена на апремиласт была предоставлена компанией Селджен (921 доллар США, рассчитанная в рублях по курсу на момент исследования). Режим дозирования каждого ЛС был определен в соответствии с инструкциями медицинского применения, соответствующего ЛС. Полученные результаты представлены в таблице 3.

Кроме того, необходимо отметить, что для использования инфликсимаба необходимы дополнительные ЛС, не входящие в комплект упаковки препарата – вода для инъекций и раствор натрия хлорида. Их стоимость также рассчитана на основании зарегистрированных цен реестра ЖНВЛП, по среднему значению за 1 мл (в разделе цена упаковки также указана цена 1 мл). Далее на основании полученных результатов о стоимости СРД и режиме дозирования, был выполнен расчет стоимости курса фармакотерапии для сравниваемых альтернатив за первый год лечения, а также в целом за 2 года моделирования. Стоимость дополнительных ЛС вошла в стоимость курса фармакотерапии инфликсимабом.

* - для титрования дозы апремиласта, согласно инструкции по применению, была использована следующая схема:

Таблица 4. Титрование дозы апремиласта

День	1	2	3	4	5	6	и т.д.
Утро	10 мг	10 мг	10 мг	20 мг	20 мг	30 мг	30 мг
Вечер	-	10 мг	20 мг	20 мг	30 мг	30 мг	30 мг

Как видно из таблицы 3, все препараты, кроме апремиласта обладают инъекционным способом введения, что влечет за собой дополнительные затраты на медицинские услуги. Для расчета стоимости использования подкожных лекарственных форм было сделано допущение, что пациенты пользуются услугами медицинских работников в течение всего времени применения лекарственных средств. Затраты на подкожное введение были определены Тарифами ФОМС г. Москвы (по состоянию на декабрь 2016 г.) в размере 39 рублей за одну инъекцию [13]. Стоимость одного внутривенного введения составила 694 рубля. [7].

Затраты на мониторинг в течение амбулаторно – поликлинического лечения были рассчитаны с помощью Тарифов ФОМС г. Москвы (по состоянию на декабрь 2016 г.) [13], на основании действующего стандарта оказания медицинской помощи больным с псориатическим артритом (Приказ Минздрава России от 07.11.2012 N 687н). Учитывались только медицинские услуги для лечения заболевания указанные в стандарте, а медицинские услуги для диагностики заболевания не учитывались, т.к. пациенты уже имели установленный диагноз ПсА. Таким образом стоимость мониторинга за 1 год составила 13 339 руб. для каждого ЛС. Сумма затрат на медицинские услуги оказалась равной, в связи с тем, что в открытых источниках информации не было найдено данных о сравнении услуг на мониторинг между всеми анализируемыми препаратами. Следует отметить, что применение апремиласта не требует проведения дополнительного мониторинга в отличие от препаратов сравнения, тем не менее, исходя из стандартов оказания медицинской помощи, было сделано допущение в пользу ЛС Хумира, Ремикейд и Стелара.

На следующем этапе была рассчитана стоимость компенсации возникающих побочных эффектов (ПЭ). Вид и частота возникновения побочных

эффектов, в связи с отсутствием данных в МА [6,11,18], были определены данными клинических исследований оценки эффективности ЛС и плацебо [19-22]. Также в виду отсутствия необходимой информации, были использованы КИ с периодом наблюдения побочных эффектов 24 недели для каждого из сравниваемых препаратов. Было сделано допущение в пользу препаратов сравнения, о том, что данная частота соответствует частоте через 52 недели. Для сравнения горизонта 2 года, была выполнена экстраполяция значений в соответствии с заданным периодом времени. Однако необходимо отметить, что количество и частота побочных эффектов может варьироваться в зависимости от продолжительности КИ. Так, например, при наблюдении пациентов, принимавших устекинумаб или адалимумаб в течение 108 недель, сообщалось о возникновении новообразований кожи (базальноклеточная карцинома и др. немеланомный рак кожи) [31,32], которых не наблюдалось при более коротких периодах исследований. А частота проявления ПЭ устекинумаба через 60 дней была выше приведенной частоты через 24 недели [32]. Также количество ПЭ в инструкциях по медицинскому применению ЛС Хумира, Стелара и Ремикейд [33,34,35] значительно выше, чем в описанных исследованиях. Кроме того, не учитывалась частота госпитальных инфекций, в связи с отсутствием наименований самих инфекций, что затрудняло определение тарифов и расчет затрат.

При расчете частоты проявления побочных эффектов у инфликсимаба, было сделано допущение, что у 1 пациента был как минимум 1 случай проявления нежелательных реакций, т.к. данных о количестве случаев приведено не было.

Тарифы на оказание помощи были рассчитаны на основании соответствующих стандартов, клинических рекомендаций, справочников, тарифов законченного случая лечения или экспертного мнения, с применением Тарифов ФОМС г. Москвы (по состоянию на декабрь 2016 г.) [13]. В связи с тем, что апремиласт применяется перорально, он обладает значительно меньшим количеством побочных эффектов. При этом нежелательные явления, возникающие при использовании часто, такие как головная боль, снижение аппетита и другие, не влекут за собой серьезных последствий для состояния больного, исчезают в течение короткого промежутка времени, а также не требуют существенных затрат.

На заключительном этапе анализа затрат были рассчитаны суммарные прямые медицинские затраты на терапию ПсА длительностью 1 и 2 года для каждой из сравниваемых схем. Результаты затрат представлены в таблице 5.

Как видно из таблицы 5, апремиласт обладает наименьшими суммарными затратами на 1 пациента, как за первый год лечения, так и за 2 года терапии, по сравнению с ЛС устекинумаб, адалимумаб и инфликсимаб, за счет меньших затрат на курс фармакотерапии, а также меньших затрат на компенсацию побочных эффектов.

Анализ «затраты-эффективность»

В ходе проведения фармакоэкономического исследования был выполнен анализ «затраты-эффективность» из расчета лечения одного пациента, страдающего ПсА. В качестве критерия эффективности был

Показатель затраты-эффективность (CER), руб.

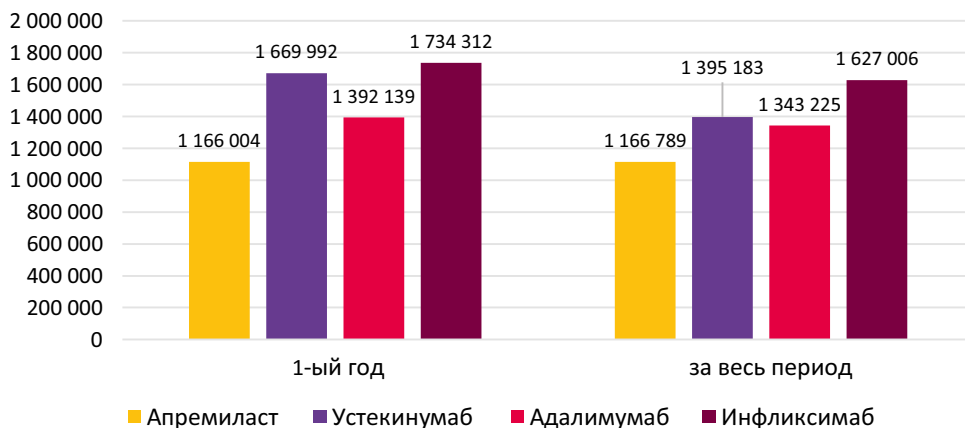


Рисунок 2. Результаты анализа «затраты – эффективность»



Таблица 5. Результаты анализа затрат на одного пациента, с учетом временного горизонта и дисконтирования

МНН	Кол-во инъекций	Фармакотерапия	Введение	Мониторинг	Побочные эффекты	Сумма затрат
Затраты за весь период исследования - 2 года (без дисконтирования)						
Апремиласт		1 505 873р.	0р.	26 677р.	984р.	1 533 535р.
Устекинумаб	10	1 912 000р.	390р.	26 677р.	2 749р.	1 941 816р.
Адалимумаб	54	1 836 000р.	2 106р.	26 677р.	4 718р.	1 869 501р.
Инфликсимаб	15	2 613 541р.	10 410р.	26 677р.	1 718р.	2 652 346р.
Затраты за весь период исследования - 2 года (с дисконтированием)						
Апремиласт		1 405 749р.	0р.	24 903р.	919р.	1 431 571р.
Устекинумаб	10	1 784 872р.	364р.	24 903р.	2 567р.	1 812 706р.
Адалимумаб	54	1 713 926р.	1 966р.	24 903р.	4 404р.	1 745 199р.
Инфликсимаб	15	2 439 768р.	9 718р.	24 903р.	1 604р.	2 475 993р.
Затраты в первый год						
Апремиласт		752 420р.	0р.	13 339р.	492р.	766 251р.
Устекинумаб	6	1 147 200р.	234р.	13 339р.	1 375р.	1 162 147р.
Адалимумаб	28	952 000р.	1 092р.	13 339р.	2 359р.	968 790р.
Инфликсимаб	8	1 393 888р.	5 552р.	13 339р.	859р.	1 413 638р.

использован показатель QALY, рассчитанный на основании методики, описанной выше. Результаты представлены на рисунке 2:

Как видно из полученных данных, ЛС апремиласт обладает наименьшими затратами за единицу эффективности – QALY, в первый год лечения, по сравнению с ЛС устекинумаб, адалимумаб и инфликсимаб. Кроме того, коэффициент затраты-эффективности в последующий год, а также за все время лечения у Отеслы ниже, чем у ЛС Хумира, Стелара и Ремикейд.

Анализ «влияния на бюджет»

Следующим этапом исследования стало выполнение анализа «влияния на бюджет» для оценки экономического эффекта на бюджет системы здравоохранения при выборе различных схем лечения. В рамках данного анализа была проведена оценка годовых затрат на фармакотерапию по всем схемам одновременно, а также выполнена оценка общих затрат с учетом всего временного горизонта (2 года) с использованием ставки дисконтирования 3,5%. При этом, для проведения расчетов анализа «влияния на бюджет», подразумевалась возможность выбора количества пациентов. Количество пациентов составило 1000 человек. Была рассмотрена гипотетическая ситуация, исходя из того, что сейчас доли ЛС Хумира, Ремикейд и Стелара, распределены равномерно (примерно по 33,3%). При моделировании перехода пациентов для определения максимальной экономии бюджетных средств, также было сделано допущение о том, что все пациенты переходят на терапию ЛС апремиласт. Результаты и структура схемы переключения пациентов представлены на рисунке 3.

Данный расчет позволяет оценить экономию бюджетных средств при закупке различных препаратов ГИБП, с учетом изменения долевого соотношения изучаемых альтернатив между текущей и моделируемой ситуациями.

Таким образом, проведенный анализ влияния на бюджет показал, что перевод 1000 пациентов на терапию ЛС апремиласт, с терапии ЛС: устекинумаб, адалимумаб и инфликсимаб, приводит к максимальной экономии бюджетных средств в размере 579 728 589р. за весь временной горизонт – 2 года, а также сокращает расходы за 1 год (в среднем) на 289 864 294р. Экономия бюджетных средств из расчета на 1 пациента составляет: 579 729р. за весь временной горизонт, 289 864р. за 1 год (в среднем).

Выводы

В ходе фармакоэкономического анализа применения ЛС апремиласт в лечении псориатического артрита было установлено:

Согласно результатам анализа затрат, было выявлено, что представленная стоимость курса терапии лекарственным препаратом апремиласт за весь период исследования - 2 года, в среднем на 27% ниже стоимости лечения препаратами сравнения: устекинумаб, адалимумаб и инфликсимаб, а представленная стоимость годового лечения лекарственным препаратом Отесла в 1-ый год терапии: на 46% ниже стоимости лечения препаратом сравнения Ремикейд, на 21% и 34% ниже стоимости лечения препаратами сравнения Хумира и Стелара, соответственно.

Оценка затрат и эффективности (отношение показателя лекарственного препарата и препаратов сравнения) показала, что терапия с помощью ЛС апремиласт характеризуется меньшими затратами за единицу эффективности QALY, демонстрируя снижения показателя затраты-эффективности апремиласта относительно показателей ЛС устекинумаб, адалимумаб и инфликсимаб, как в первый год лечения, так и за весь временной горизонт.

Применение лекарственного препарата Отесла приводит к снижению общих прямых затрат на оказание медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской

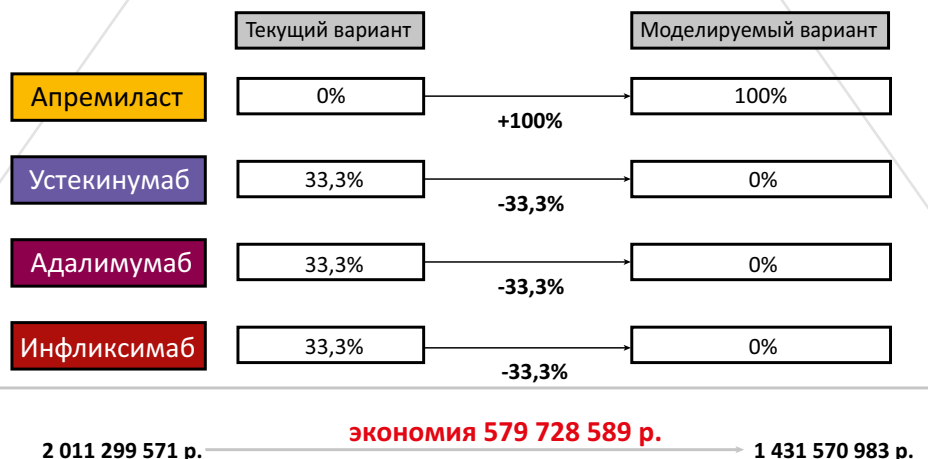


Рисунок 3. Результаты анализа «влияние на бюджет»

помощи (влияние на бюджет) на 29% по сравнению с использованием препаратов: Хумира, Ремикейд и Стелара.

Список литературы

1. Мусина Ф.С. и др. Особенности клинической картины и лечения псориазического артрита // 2011. Т. 4. № 52. С. 32–36.
2. Тарадин Г.Г. и др. Современные представления о фармакотерапии псориазического артрита // 2009. С. 83–91.
3. Vojke L. и др. Modelling the cost-effectiveness of biologic treatments for psoriatic arthritis // 2011. С. 39–47.
4. Rodgers M. и др. for the treatment of psoriatic arthritis : a systematic review and economic evaluation // 2011. Т. 15. № 10.
5. Woolacott N. et al. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. Health Technology Assessment 2006; Vol. 10: No. 46
6. PsA Network Meta-Analysis, Celgene 2015 (Data on file. 2016)
7. Куликов А.Ю., Почуприна А.А. Фармакоэкономическая оценка применения абатацепта у пациентов с ревматоидным артритом, имеющих недостаточный ответ на терапию метотрексатом, в Российской Федерации // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2016. - Т.4, №1. - С.116-122.
8. Государственный реестр предельных отпускных цен [Электронный ресурс]. URL <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (дата обращения: 01.12.2016)
9. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных псориазическим артритом. 2015. 41 С.
10. Шостак Н.А. и др. Алгоритм принятия решения по выбору тактики ведения // 2015. Т. 9. С. 39–46.
11. Mughal F. et al. Cost-effectiveness of Apremilast in Psoriatic Arthritis in Scotland, ISPOR, Milan, 2015 – PMS62
12. Schafer P.H. et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. British Journal of Pharmacology (2010), 159, 842–855.
13. Федеральный Фонд обязательного медицинского страхования. Тарифы на медицинские услуги [Электронный ресурс]: <http://www.mgfoms.ru/strahovye-kompanii/tarifi> (дата обращения: 1 декабря 2016)
14. L Gossec et al. Clinical and epidemiological research: Extended report: European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis 2016;75:3 499–510
15. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Серпик В. Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2009. №4 С.10-13.
16. Arthritis Foundation. Psoriatic Arthritis Diagnosis [Электронный ресурс]. URL: <http://www.arthritis.org/about-arthritis/types/psoriatic-arthritis/diagnosing.php>.
17. Коротаяева Т.В. и др. Псориазический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение // 2014. Т. 52. № 6. С. 650–659.
18. Capri S. et al. Cost-Utility Analysis of Apremilast for the Treatment of Psoriatic Arthritis in the Italian Setting, ISPOR, Milan, 2015 – PMS70
19. Mease, P.J., Gladman, D. D. et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis & Rheumatism, 52: 3279–3289. doi:10.1002/art.21306
20. Mease P.J. et al. Apremilast: A Phosphodiesterase 4 Inhibitor for the Treatment of Psoriatic Arthritis. Rheumatology and Therapy. 2014;1(1):1–20. doi:10.1007/s40744-014-0005-4.
21. Antoni, C. E., Kavanaugh, A. et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: Results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). Arthritis & Rheumatism, 52: 1227–1236. doi:10.1002/art.20967
22. Ritchlin C., Rahman P. et al. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal anti-body, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological antitumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. Annals of the Rheumatic Diseases. 2014;73(6):990–999. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204655.
23. Kavanaugh A. et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. Ann Rheum Dis 2014;0:1–7. doi:10.1136/annrheumdis-2013-205056
24. Ягудина Р.И., Сорокичиков И.В. Методология проведения анализа «затраты-полезность» при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика Том 5, №2, 2012 г. – С.9-12
25. Кубанов А.А., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю. Клинико-экономический анализ эффективности биологических препаратов для лечения псориаза // Качественная клиническая практика. 2015. №3 С. 1-8
26. Сизова Л.В. Оценка качества жизни в современной медицине // Научно-практическая ревматология. 2003. №2 С.38-46
27. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Отесла [Электронный ресурс]: <http://grls.rosminzdrav.ru>
28. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Энбрел [Электронный ресурс]: <http://grls.rosminzdrav.ru>
29. Заболеваемость всего населения России в 2015 году. Статистические материалы. Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Электронный ресурс]: <https://www.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 1 декабря 2016)
30. Nikiphorou E. et al. Indispensable or intolerable? Methotrexate in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis: a retrospective review of discontinuation rates from a large UK cohort. Clin Rheumatol. 2014 May;33(5):609–14
31. Mease P.J., Ory P. et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). Ann Rheum Dis 2009;68:702–709. doi:10.1136/ard.2008.092767
32. Kavanaugh A., Puig L. et al. Maintenance of Clinical Efficacy and Radiographic Benefit Through Two Years of Ustekinumab Therapy in Patients With Active Psoriatic Arthritis: Results From a Randomized, Placebo-Controlled Phase III Trial. Arthritis Care & Research Vol. 67, No. 12, December 2015, pp 1739–1749 DOI 10.1002/acr.22645
33. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Хумира [Электронный ресурс]: <http://grls.rosminzdrav.ru>
34. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Стелара [Электронный ресурс]: <http://grls.rosminzdrav.ru>
35. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ремикейд [Электронный ресурс]: <http://grls.rosminzdrav.ru>
36. Menter A., Korman N.J., Elmets C.A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. J Am Acad Dermatol 2009;61:451–85.
37. Burden A.D., Hilton Boon M., Leman J. et al. Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults: summary of SIGN guidance. BMJ 2010;341:c5623.
38. Coates LC., et al. GRAPPA 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016 May;68(5):1060–71. [Электронный ресурс]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26749174>
39. А.Л.Бакулев. Стратегия «лечение до достижения цели» при псориазе. Актуальные вопросы устойчивости к биологической терапии. Вестник дерматологии и венерологии 2016; (5): 32—38.