

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ТЕРАПИИ БОЛЕЗНИ КРОНА, В УСЛОВИЯХ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Куликов А.Ю.¹, Серник В.Г.¹, Веселов А.В.², Шкурко Т.В.^{2,3}, Князев О.В.^{3,4}, Нанаева Б.А.², Романов Р.И.^{2,3}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), г. Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России, г. Москва

³ ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ», г. Москва

⁴ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы», г. Москва

DOI: <https://doi.org/10.30809/phe.2.2020.1>

Аннотация: Обладая высокой инвалидизацией и тяжестью течения, болезнь Крона (БК) является серьезным социально-экономическим бременем как для пациента, так и для общества в целом. В связи с этим выбор стратегии терапии БК должен быть направлен не только на контроль заболевания, но и на рациональное распределение ресурсов системы здравоохранения. Учитывая появление инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), предлагающих дополнительные опции терапии заболевания, с новыми данными клинических исследований, снижение зарегистрированных предельных отпускных цен, разработку и выход биологических аналогов (биосимиляров), а также принимая во внимание ограниченный бюджет системы здравоохранения, стала очевидна необходимость актуализации фармакоэкономической оценки применения ГИБП в терапии БК.

Целью данного исследования была оценка введения в клиническую практику терапии БК препарата устекинумаб на основании проведения анализа затрат, анализа «затраты-эффективность» и влияния на бюджет в сравнении с альтернативными ГИБП.

В ходе исследования было выявлено, что сумма затрат на применение устекинумаба в режиме применения 1 инъекция в 12 недель является наименьшей среди препаратов ведолизумаб и биосимиляров инфликсимаба и адалимумаба, а также сопоставима по курсовой стоимости с инфликсимабом, адалимумабом и цертолизумабом пэгол. Анализ «затраты-эффективность» показал, что лечение БК с использованием устекинумаба характеризуется меньшими затратами за единицу эффективности (доля пациентов, достигших клинического ответа CDAI-100, доля пациентов, достигших клинической ремиссии CDAI < 150 и количество качественных лет жизни – QALY) в режиме применения 1 инъекция в 12 недель в сравнении со всеми компараторами и в режиме применения 1 инъекция в 8 недель – среди всех ГИБП в годы инициации. По данному показателю этот режим сопоставим с препаратами ведолизумаб, инфликсимаб, адалимумаб и его биосимилярами. Переключение 15% пациентов на устекинумаб в режиме 1 инъекция в 12 недель характеризуется незначительным увеличением бюджетных затрат в рамках каналов финансирования ОНЛС и РЛО за 1-й

год и за три года терапии. При переводе на устекинумаб такого же количества пациентов в канале ОМС происходит снижение затрат, выделенных Фондом ОМС для лечебного учреждения, при этом будет наблюдаться уменьшение разницы между размером оплаты, получаемой лечебным учреждением за случаи лечения с применением ГИБП, и затратами на закупку ГИБП. Внедрение препарата устекинумаб в клиническую практику является обоснованным с позиций фармакоэкономики.

Ключевые слова: болезнь Крона, генно-инженерные биологические препараты, анализ затрат, анализ «затраты-эффективность», анализ влияния на бюджет, фармакоэкономика, лекарственное обеспечение.

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) остаются одной из наиболее серьезных проблем в современной колопроктологии и гастроэнтерологии. Несмотря на то, что уровень заболеваемости ВЗК значительно уступает другим гастроэнтерологическим заболеваниям, по тяжести течения и частоте осложнений они лидируют в структуре болезней желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) во всем мире [1]. В группу ВЗК относят болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) [2,3,4]. По данным эпидемиологических исследований последних лет, соотношение ЯК к БК составляет 3 к 2, доля пациентов, страдающих БК, неуклонно возрастает [2,5].

Болезнь Крона – хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным гранулематозным воспалением с последующим развитием локальных и системных осложнений. Распространенность заболевания может достигать 322 случая на 100 000 населения, причем дебют заболевания чаще всего приходится на возраст от 15 до 30 лет [2,4]. Точная этиология БК не установлена, однако, согласно ряду исследований, заболевание является многофакторным, его проявлению способствует сочетание определенных условий: генетическая предрасположенность, дефект врожденного или приобретенного иммунитета и влияние окружающей среды [1-5]. Пациенты, страдающие ВЗК, испытывают социальную ограниченность, что отрицательно сказывается



на качестве их жизни [6]. Вовремя подобранная терапия способствует профилактике и купированию возможных осложнений. Ввиду того, что этиология заболевания остается невыясненной и патогенез имеет иммуноопосредованный механизм, его лечение – прежде всего симптоматическое и направлено на подавление воспалительной реакции. Целью терапии данного заболевания являются индукция и поддержание стойкой клинической и эндоскопической ремиссии, а также снижение частоты осложнений, хирургических вмешательств и улучшение качества жизни пациента [4-6].

Базисная терапия БК включает в себя применение топических и системных глюкокортикостероидов (ГКС) и иммуносупрессоров. ГКС являются препаратами выбора в индукции ремиссии в случае обострения БК, однако, несмотря на свою эффективность, не могут применяться продолжительное время в связи с развитием серьезных побочных эффектов или возникновения стероидной зависимости [1,4,7]. Последствием применения иммуносупрессоров служит высокий риск развития злокачественных новообразований и угнетение функции костного мозга [8]. В связи с этим клиническая потребность в лечении оставалась неудовлетворенной, что послужило стимулом создания инновационных видов терапии, в частности генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) [9].

В настоящее время в терапии БК в соответствии с российскими и международными рекомендациями применяются следующие классы ГИБП: ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), антагонисты интегринных рецепторов и ингибиторы интерлейкинов (ИЛ) 12/23 [2,4,9]. Возможности применения ингибиторов ФНО- α ограничены: у 30% пациентов ответ на терапию недостаточен либо со временем теряется [5]. Альтернативой ингибиторам ФНО- α являются ингибиторы ИЛ 12/23, к которым относится препарат устекинумаб. Устекинумаб представляет собой моноклональное антитело класса IgG1k к p40 субъединице ИЛ-12 и ИЛ-23. Блокируя взаимодействие субъединицы p40 с целью IL-12R β 1 на поверхности Т-лимфоцитов и NK-клеток, препарат прерывает каскад гуморальных и клеточных реакций, приводящий к трансмуральному воспалению кишечной стенки. В 2016 году устекинумаб был одобрен FDA (Food and Drug Administration) для лечения пациентов с болезнью Крона средней/тяжелой степени, у которых стандартная терапия или терапия ингибиторами ФНО- α оказалась неэффективной либо отмечалась ее непереносимость [10,11]. В 2019 году показание «болезнь Крона» было зарегистрировано в России [12].

Появление новых биологических препаратов требует проведения не только сравнительного исследования клинической эффективности, но и фармакоэкономической оценки применения ГИБП с учетом его клинической эффективности и стоимости [13-15].

Цель исследования

Цель данной работы – оценка внедрения в реальную клиническую практику лечения среднетяжелой и тяжелой формы болезни Крона препарата устекинумаб с позиций фармакоэкономики.

Материалы и методы

В качестве фармакоэкономических методов использованы анализ затрат, «затраты-эффективность» и «влияния на бюджет» в сравнении с альтернативными ГИБП, представленными на рынке Российской Федерации: инфликсимаб (референтный препарат – Ремикейд[®], биосимиляры – Фламэзис[®], Инфликсимаб (производитель ЗАО «Биокад»), адалимумаб (референтный препараты – Хумира[®], биосимиляр - Далибра[®]), цертолизумаб пэгол (Симзия[®]) и ведолизумаб (Энтивio[®]).

При выборе препаратов сравнения для проведения фармакоэкономического исследования, были определены следующие критерии включения:

- принадлежность препарата к группе ГИБП;
- наличие препарата в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и в перечне лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций (программа обеспечения необходимыми лекарственными средствами пациентов, имеющих право на государственную социальную помощь в виде набора социальных услуг за счет бюджетных ассигнований федерального бюджета, ОНЛС);
- наличие у препарата зарегистрированного показания «болезнь Крона»;
- наличие препарата в российских клинических рекомендациях диагностики и лечения БК.

В соответствии с инструкциями по применению ГИБП, целевой по-

пуляцией были выбраны пациенты старше 18 лет с подтвержденным диагнозом БК, со среднетяжелой или тяжелой формой БК (индекс активности болезни Крона > 220 (Crohn disease activity index - CDAI) с неэффективностью или непереносимостью одного или нескольких препаратов базисной терапии (развитием гормональной зависимости или резистентности, а также при неэффективности иммуносупрессоров) или одного из ингибиторов ФНО- α .

В связи с необходимостью длительной терапии, а также трехлетним планированием бюджетов здравоохранения временной горизонт исследования составил 3 года.

В качестве критериев эффективности были выбраны точки, рассматривавшиеся в клинических исследованиях в качестве первичных конечных: 1) доля пациентов, достигших клинического ответа (показатель CDAI уменьшился на 100 от исходных значений – CDAI 100), 2) доля пациентов, достигших ремиссии (CDAI < 150), а также годы прожитых лет жизни с поправкой на качество (Quality adjusted life years - QALY) – используемые в фармакоэкономике как единый показатель, позволяющий сравнить эффективность различных подходов терапии различных заболеваний и оценить затрачиваемые на них денежные средства [16]. Принимая во внимание, что период исследования составил 3 года, требовалось проведение дисконтирования эффективности и затрат начиная со 2-го года терапии с использованием ставки дисконтирования в 3% [17].

Применения ГИБП в терапии БК начинается с индукционной дозы, а затем, при должном уровне ответа, происходит переход на длительную поддерживающую терапию в соответствии со схемой, указанной в инструкции по медицинскому применению препарата. Для расчета показателя QALY по данным исследования Bodger et al. [18] была построена Марковская модель с временным горизонтом в три года и с циклом равным 52 недели. В основу Марковской модели (рисунок 1) легла поддерживающая фаза терапии ГИБП, которая включала в себя пять состояний здоровья. Пациенты переходили из одного состояния в другое в зависимости от уровня ответа на выбранную биологическую терапию, измеряемой по шкале CDAI:

- Среднетяжелое и тяжелое состояние: $220 \leq \text{CDAI} < 600$
- Легко-умеренное состояние: $150 \leq \text{CDAI} < 220$
- Ремиссия: $\text{CDAI} < 150$

Два остальных состояниями пациента являлись хирургическое вмешательство и смерть. Нами было сделано допущение, что пациенты, находящиеся в состоянии хирургического вмешательства, совершали переход только из среднетяжелого и тяжелого состояния БК. Смерть являлась абсорбирующим состоянием, в которое пациенты могли переходить из любого состояния. Таким образом, вероятность перехода между состояниями косвенно зависела от того, какой ГИБП принимал пациент.

Результаты и их обсуждение

Анализ эффективности

Для проведения анализа эффективности был осуществлен информационный поиск в международных базах данных Medline, ClinicalTrials.gov и ScienceDirect с использованием следующих ключевых слов: «Crohn's disease», «biological or biosimilar drug», «ustekinumab», «efficacy», «cost-effectiveness», «infliximab», «adalimumab», «certolizumab pegol», «vedolizumab». В искомым исследованиях в разделе «результаты» должны были содержаться критерии оценки эффективности препаратов: CDAI - 100, CDAI <150, а также данные о качестве жизни пациентов.

В результате информационного поиска был найден мета-анализ Abhishek Varu et al. [19], соответствующий критериям отбора и цели исследования, который включал четыре ГИБП сравнения из пяти, включенных в фармакоэкономический анализ. Мета-анализ охватывал сравнение критериев эффективности из 6 клинических исследований следующих ГИБП: устекинумаба [20-21], адалимумаба [22], инфликсимаба [23] и ведолизумаба [24]. В качестве критериев эффективности в мета-анализе были использованы показатели CDAI – 100 и CDAI <150. Найденные показатели эффективности - CDAI – 100 и CDAI <150 - представлены в таблице 1.

Данные, полученные из мета-анализа, предполагают, что устекинумаб ассоциирован с самой высокой вероятностью достижения клинического ответа и достижения ремиссии на конец 1-го года терапии по сравнению с плацебо, ведолизумабом, адалимумабом, а также инфликсимабом по показателю достижения клинической ремиссии. Данные о показателе CDAI-100 инфликсимаба в мета-анализ не были включены, поэтому доля пациентов, достигших ремиссии, была взята из исследования ACCENT-1 [23], в связи с этим было сделано допущение и показатель

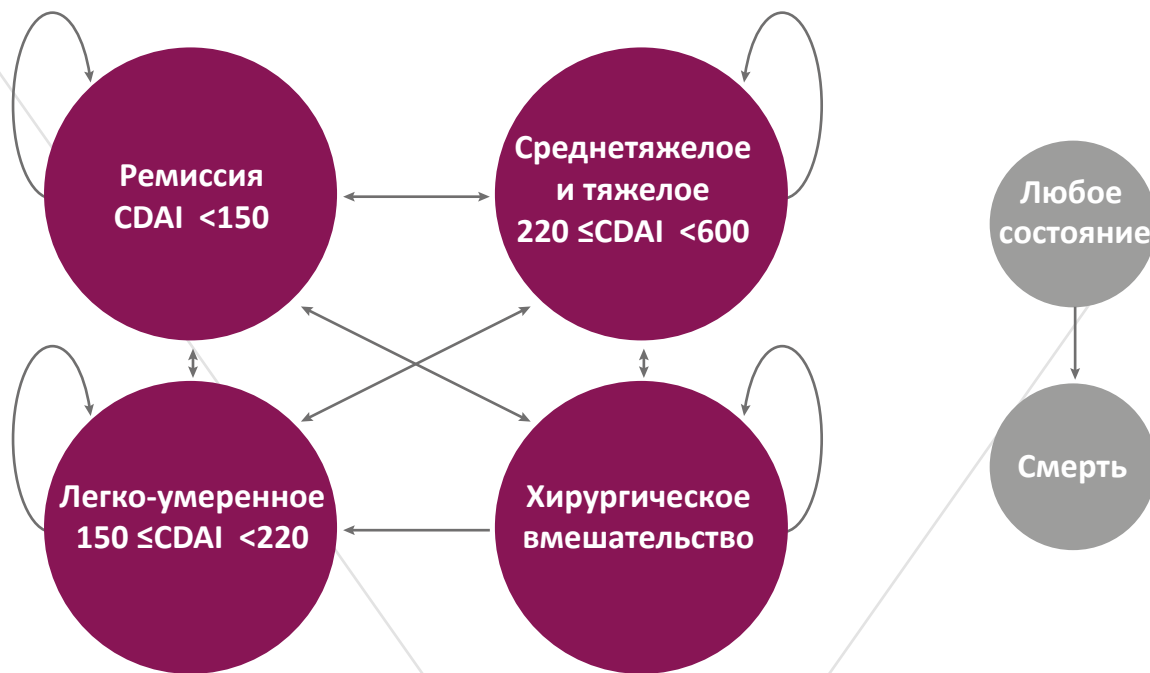


Рисунок 1. Марковский цикл для поддерживающей фазы

достижение клинического ответа нами был взят из этого же исследования для дальнейшего анализа эффективности.

Следующим этапом проведения анализа эффективности был расчет показателя QALY по следующей формуле:

$$QALY = \Delta Ut \times LYG, \text{ где}$$

ΔUt – изменение показателя полезности,

LYG (life years gained) – сохраненные годы жизни.

Значения полезности (Ut) пребывания в разных состояниях здоровья на каждом препарате рассчитаны исходя из результатов опубликованных данных, которые были сопоставлены с опросником ВЗК (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – IBDQ) и переведены в значения EQ – 5D. Полученные данные полезности: для состояния ремиссии – 0,83, легко-умеренного – 0,69, среднетяжелого и тяжелого – 0,51, состояние здоровья пациента в момент хирургического вмешательства было приравнено к среднетяжелому и тяжелому и также равнялось 0,51. При помощи Марковской модели были рассчитаны значения QALY при терапии каждым ГИБП (таблица 1). В основу расчета QALY легла методика, опубликованная в зарубежном фармакоэкономическом исследовании [25], согласно которой показатели CDAI – 100 и CDAI < 150, полученные из РКИ (представлены в таблице 1), переводились в показатели QALY с учетом полезностей соответствующих каждому из пяти состоянию здоровья. Вероятности переходов из разных состояний рассчитывались по частоте ремиссии (CDAI < 150), частоте ответа на терапию (CDAI < 100) и доли пациентов, которые остаются в среднетяжелом и тяжелом состоянии. Формула выглядела следующим образом:

Ремиссия: α

Легкое состояние: $\beta - (\alpha + (\beta * \gamma))$

Среднетяжелое и тяжелое: $\beta * \gamma$

Нет ответа на терапию: $1 - \beta$, где

α – доля пациентов, достигших ремиссии (CDAI < 150),

β – доля пациентов, достигших клинического ответа (CDAI < 100),

γ – доля пациентов, оставшихся в среднетяжелом и тяжелом состоянии.

Доля пациентов, которая остается в среднетяжелом и тяжелом состоянии, составила 4,7% в популяции биоинвазивных пациентов и 6,0% в популяции пациентов, переключенных с ингибиторов ФНО- α [18]. Частота хирургических вмешательств и частота смертности были приняты для всех препаратов одинаковыми и составили 2% и 0,43% в год соответственно [18].

Таблица 1. Результат анализа эффективности, основанный на данных из мета-анализа Abhishek Varu et al [19]

МНН	CDAI – 100	CDAI < 150	QALY
Устекинумаб (1/12)	58,1%	49,0%	1,397
Устекинумаб (1/8)	59,4%	53,0%	1,441
Инфликсимаб	38,0%	28,0%	0,894
Адалимумаб	41,0%	36,0%	0,987
Ведолизумаб	44,0%	39,0%	1,054

Согласно инструкции по медицинскому применению [12], препарат устекинумаб может иметь два режима применения в поддерживающей фазе: 1 раз в 8 недель (1/8) и 1 раз в 12 недель (1/12) в зависимости от уровня ответа пациента на соответствующую терапию. В связи с этим эффективность устекинумаба, выраженная в показателях CDAI – 100, CDAI < 150 и QALY, несколько отличается на разных режимах терапии. Необходимо отметить, что терапию устекинумабом следует начинать в режиме применения 1/12 недель и только при отсутствии должного ответа на биотерапию возможно увеличение дозы и переходом на режим 1/8 недель [9,12].

Для сравнения препаратов устекинумаб и цертолизумаба пэгол по выбранным критериям эффективности нами было проведено не прямое сравнение (таблица 2) на основании данных, полученных из клинических исследований для устекинумаба – UNITI – IM [21], и для цертолизумаба пэгол – Precise-2 [26].

Как видно из таблицы 2, в результате непрямого сравнения не было доказано достоверной статистической разницы по показателю CDAI – 100 при режиме применения устекинумаба 1/8 (OR = 0,85 CI95% [0,34 – 2,10]) и 1/12 (OR = 0,89 CI95% [0,36 – 2,21]), по показателю CDAI < 150 1/8 (OR = 0,72 CI95% [0,25 – 2,04]) и 1/12 (OR = 0,85 CI95% [0,30 – 2,39]). Таким образом, для проведения фармакоэкономического анализа было использовано два сценария оценки ГИБП: сравнение по методу «затраты/эффективность» (ввиду наличия статистической достоверности в эффективности устекинумаба в сравнении с препаратами адалимумаб, инфликсимаб, ведолизумаб) и по методу минимизации затрат (ввиду отсутствия статистической достоверности в эффективности устекинумаба и цертолизумаба пэгол).

Таблица 2. Результаты непрямого сравнения устекинумаба и цертолизумаба пэгол

Клиническое исследование	UNITI – IM		Precise – 2	
	Устекинумаб (1/8)	Плацебо	Цертолизумаба пэгол	Плацебо
CDAI – 100	59,4%	44,3%	23,0%	16,0%
Отношение шансов в каждом исследовании (OR)	0,5436		0,6376	
95% доверительный интервал	[0,31 – 0,95]		[0,31 – 1,29]	
Отношение шансов в непрямом сравнении	0,8524 (в пользу устекинумаба)			
95% доверительный интервал в непрямом сравнении	[0,34 – 2,10] (статистически недостоверно)			
CDAI < 150	53,0%	35,9%	14,0%	10,0%
Отношение шансов в каждом исследовании (OR)	0,4966		0,6825	
95% доверительный интервал	[0,28 – 0,87]		[0,28 – 1,61]	
Отношение шансов в непрямом сравнении	0,3179 (в пользу устекинумаба)			
95% доверительный интервал в непрямом сравнении	[0,25 – 2,04] (статистически недостоверно)			
Препараты сравнения	Устекинумаб (1/12)	Плацебо	Цертолизумаба пэгол	Плацебо
CDAI –100	58,1%	44,3%	23,0%	16,0%
Отношение шансов в каждом исследовании (OR)	0,5735		0,6376	
95% доверительный интервал	[0,32 – 1,00]		[0,31 – 1,29]	
Отношение шансов в непрямом сравнении	0,8994 (в пользу устекинумаба)			
95% доверительный интервал в непрямом сравнении	[0,36 – 2,21] (статистически недостоверно)			
CDAI < 150	49,0%	35,9%	14,0%	10,0%
Отношение шансов в каждом исследовании (OR)	0,5829		0,6825	
95% доверительный интервал	[0,33 – 1,02]		[0,28 – 1,61]	
Отношение шансов в непрямом сравнении	0,8504 (в пользу устекинумаба)			
95% доверительный интервал в непрямом сравнении	[0,30 – 2,39] (статистически недостоверно)			

Анализ затрат

Следующим этапом работы стал анализ затрат. Затраты на терапию ГИБП были рассчитаны согласно реестру предельных отпускных цен ЖНВЛП (с учетом 10% НДС) и решениям Федеральной антимонопольной службой (ФАС) об обязательной перерегистрации предельно отпускных цены на лекарственные препараты, включенных в перечень ЖНВЛП, в 2020 году [27,35]. Режимы применения каждого ГИБП были определены в соответствии с инструкциями по медицинскому применению [12] (представлены в таблице 3). Дозы препарата инфликсимаб и препарата устекинумаб для внутривенного введения зависят от массы пациента и поэтому были рассчитаны с учетом среднего веса пациента, заданного в модели – 75 кг. Затраты на фармакотерапию учитывались в дальнейшем анализе влияния на бюджет для всех трех каналов финансирования: РЛО, ОНЛС и ОМС.

На основании полученных результатов о режиме применения и стоимости одной упаковки были рассчитаны затраты на фармакотерапию ГИБП в 1-й год (год инициации) и последующие годы (годы поддерживающей терапии) (таблица 4). Таблица 3 также демонстрирует, что препараты могут вводиться как в виде подкожной инъекции, так и в виде внутривенной инфузии. В связи с этим в рамках программ льготного лекарственного обеспечения (РЛО и ОНЛС) учитывались также и затраты на введение препаратов. Затраты на внутривенную инфузию оценивались как стоимость 1 койко-дня в стационаре общего профиля и были взяты из опубликованного прейскуранта медицинских услуг, оказываемых в ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России; она составила 1700 руб. [29]. Затраты на подкожную инъекцию в амбулаторных условиях не рассчитывались с учетом допущения, что пациенты могут вводить препарат самостоятельно.

Исходя из расчетов, представленных в таблице 4, среди всех ГИБП, имеющих показание «болезнь Крона», наименьшей стоимостью терапии в первый год обладает препарат устекинумаб в режиме применения 1 инъекция в 12 недель. Начиная со второго и в последующие годы стоимость терапии препаратом устекинумаб в режиме 1 инъекция в 12 недель ниже стоимости терапии препаратом ведолизумаб и сравнима по стоимости с препаратами адалимумаб, инфликсимаб, их биосимилярами, а также цертолизумаба пэгол.

Анализ «затраты-эффективность»

Следующим этапом фармакоэкономического анализа стало проведение анализа «затраты-эффективность». Исходя из клинических рекомендаций [4] и первичных точек рандомизированных клинических исследований рассматриваемых препаратов, критериями эффективности были выбраны следующие показатели: доля пациентов, достигающих клинического ответа CDAI-100, доля пациентов, достигающих клинической ремиссии CDAI<150, а также годы качественной жизни – QALY. Нами было разработано два сценария сравнения ГИБП между собой. В основу сравнения показателей эффективности устекинумаба, адалимумаба, инфликсимаба и ведолизумаба лег мета-анализ Abhishek Varu et al [19] (таблица 1). В связи с отсутствием в мета-анализе препарата цертолизумаба пэгол для возможности сравнения данных препаратов было проведено не прямое сравнение, основанное на данных клинических исследований Precise – 2 [26] и UNITI – IM [21] (таблица 2). Результат непрямого сравнения продемонстрировал отсутствие статистически достоверной разницы в эффективности между препаратами, в связи с чем, для этих препаратов проведен анализ «минимизация затрат». Также в работе в связи с отсутствием обратных данных принято допущение о равной эффективности биосимиляров инфликсимаба и адалимумаба. Эффективность устекинумаба оценивалось в разных режимах приме-

Таблица 3. Режимы применения и цены одной упаковки ГИБП

МНН	Дозировка	Цена упаковки, руб. (с НДС)	Кол-во в упаковке	Режим применения	Стоимость на 1 введение, руб. (с НДС)
Подкожное введение					
Устекинумаб (Стелара)	90 мг/мл	172 769	1	Через 8 недель после инициации – 90 мг 1 инъекция в 8 или 1 инъекция в 12 недель	172 769
Адалимумаб (Хумира)	40 мг/0,4 мл 40 мг/0,8 мл	46 373*	2	160 мг в 1-й день, на 2-й неделе 80 мг, на 4-й неделе 40 мг, затем 1 инъекция по 40 мг каждые 2 недели	160 мг – 92 745 80 мг – 46 373 40 мг – 23 186
Адалимумаб (Далибра)	40 мг/0,4 мл	51 322	2		160 мг – 102 643 80 мг – 51 322 40 мг – 25 660
Цертолизумаба пэгол (Симзия)	200 мг/мл	49 892	2	400 мг в 1-й день лечения, на 2, 4 неделе, затем 1 инъекция 400 мг каждые 4 недели	49 892
Внутривенное введение					
Инфликсимаб (Ремикейд)	100 мг	23 692	1	5 мг/кг на 0,2,6 неделе, затем 1 инъекция каждые 8 недель	94 766
Инфликсимаб (Фламмегис)	100 мг	25 559	1		102 234
Инфликсимаб (Биокад)	100 мг	25 559	1		102 234
Ведолизумаб (Энтививо)	300 мг	108 517	1	300 мг на 0,2,6 неделе, затем 1 инъекция каждые 8 недель	108 517
Устекинумаб (Стелара)	130 мг	0**	1	Иницирующая доза на 0 неделе	0

* стоимость упаковки препарата Хумира была рассчитана как медиана стоимости зарегистрированной предельной отпускной цены дозировки 0,4 мг / 0,8 мл и 0,4 мг / 0,4 мл.

** иницирующая доза препарата устекинумаб в лекарственной форме «раствор для инфузий» предоставляется безвозмездно [28]

Таблица 4. Результаты анализа затрат на одного пациента

МНН	Число введений	Фармакотерапия, руб.	Стоимость введения, руб.	Сумма затрат, руб.
Затраты за 1-й год терапии				
Устекинумаб* (1 инъекция в 12 недель)	4	691 077	1 700	692 777
Устекинумаб* (1 инъекция в 8 недель)	6	1 036 616	1 700	1 038 316
Инфликсимаб	8	758 133	13 600	771 733
Инфликсимаб (Фламмегис)	8	817 872	13 600	831 472
Инфликсимаб (Биокад)	8	817 872	13 600	831 472
Адалимумаб	27	718 779	0	718 779
Адалимумаб (Далибра)	27	795 485	0	795 485
Ведолизумаб	8	868 138	13 600	881 738
Цертолизумаба пэгол	15	748 374	0	748 374
Затраты за 2-й год терапии с учетом дисконтирования (поддерживающая терапия)				
Устекинумаб (1 инъекция в 12 недель)	4	670 949	0	670 949
Устекинумаб (1 инъекция в 8 недель)	6,5	1 090 292	0	1 090 292
Инфликсимаб	6,5	598 042	10 728	608 770
Инфликсимаб (Фламмегис)	6,5	645 166	10 728	655 894
Инфликсимаб (Биокад)	6,5	645 166	10 728	655 894
Адалимумаб	26	585 288	0	585 288
Адалимумаб (Далибра)	26	647 748	0	647 748
Ведолизумаб	6,5	684 817	10 728	695 545
Цертолизумаба пэгол	13	629 700	0	629 700

* - указано число инъекций без учёта иницирующего введения, для которого препарат предоставляется безвозмездно; стоимость проведения в/в инъекции включена в расчет годовой стоимости терапии.

Таблица 5. Результат анализа «затраты-эффективность» в 1-й год терапии

МНН	CDAI - 100	CER	CDAI<150	CER	QALY	CER
Сценарий 1. Анализ «Затраты-эффективность»						
Устекинумаб 1/12	58%	1 192 981	49%	1 414 535	0,464	1 494 739
Устекинумаб 1/8	59%	1 748 587	53%	1 948 707	0,478	2 171 512
Инфликсимаб	38%	1 995 086	28%	2 707 617	0,298	2 544 563
Инфликсимаб (Фламмэгис)	38%	2 128 088	28%	2 888 120	0,298	2 714 196
Инфликсимаб (Биокад)	38%	2 128 088	28%	2 888 120	0,298	2 714 196
Адалимумаб	41%	1 753 119	36%	1 996 608	0,328	2 193 466
Адалимумаб (Далибра)	41%	2 002 794	36%	2 280 960	0,328	2 505 854
Ведолизумаб	44%	2 010 222	39%	2 267 943	0,353	2 507 821
Сценарий 2. Анализ «минимизации затрат»						
МНН	Сумма затрат, руб.		Разница затрат, руб.			
Устекинумаб (1/12)	692 777		55 597			
Устекинумаб (1/8)	1 038 316		- 289 942			
Цертолизумаба пэгол	748 374					

Таблица 6. Результат анализа «затраты-эффективность» за три года терапии с учетом дисконтирования

МНН	CDAI - 100	CER	CDAI<150	CER	QALY	CER
Сценарий 1. Анализ «Затраты-эффективность»						
Устекинумаб 1/12	58%	3 800 251	49%	4 506 012	1,3	1 580 509
Устекинумаб 1/8	53%	5 878 952	49%	6 551 778	1,315	2 423 597
Инфликсимаб	35%	5 682 383	26%	7 711 805	0,812	2 426 217
Инфликсимаб (Фламмэгис)	35%	6 122 431	26%	8 309 013	0,812	2 614 105
Инфликсимаб (Биокад)	35%	6 122 431	26%	8 309 013	0,812	2 614 105
Адалимумаб	37%	5 003 549	33%	5 698 487	0,896	2 089 774
Адалимумаб (Далибра)	37%	5 537 514	33%	6 306 613	0,896	2 312 789
Ведолизумаб	40%	5 609 322	36%	6 328 466	0,962	2 342 667
Сценарий 2. Анализ «минимизации затрат»						
МНН	Сумма затрат, руб.		Разница затрат, руб.			
Устекинумаб (1/12)	2 015 132		- 25 700			
Устекинумаб (1/8)	3 187 143		- 1 197 710			
Цертолизумаба пэгол	1 989 433					

ния: поддерживающая терапия 1 раз в 12 недель и один раз в 8 недель. Результаты за первый год терапии представлены в таблице 5, за три года терапии – в таблице 6.

Полученные результаты демонстрируют, что терапия препаратом устекинумаб в режиме 1 инъекция в 12 недель обладает лучшими показателями «затраты-эффективность» для всех трех анализируемых критериев: доля пациентов, достигших клинического ответа CDAI-100, доля пациентов, достигших клинической ремиссии CDAI< 150, и по показателю QALY. Данные результаты справедливы как для первого года терапии, так и для трех лет. По итогам анализа «минимизации затрат» было выявлено, что терапия препаратом устекинумаб в режиме применения 1 инъекция в 12 недель характеризуется сопоставимым экономическим эффектом по сравнению с препаратом цертолизумаба пэгол в 1-й год и за три года терапии. Одновременно с этим, несмотря на более высокую курсовую стоимость применения препарата устекинумаб в режиме применения 1 инъекция в 8 недель, коэффициент «затраты-эффективность» остается наименьшим среди всех ГИБП в годы инициации и в последующие годы терапии среди биосимиляров инфликсимаба, а также сопоставим по стоимости с препаратами ведолизумаб, инфликсимаб, адалимумаб и его биосимилярами.

Анализ «влияния на бюджет»

Бесплатное лекарственное обеспечение в России осуществляется из средств федерального, региональных бюджетов и средств обязательного медицинского страхования (ОМС) [30]. Федеральный бюджет финансирует в том числе программу обеспечения необходимыми лекарственными средствами отдельных категорий граждан (ОНЛС), реализуемую в амбулаторных условиях [31]. В рамках регионального бюджета субъектов Российской Федерации (РФ) реализуется программа регионального лекарственного обеспечения (РЛО), осуществляющаяся также в амбулаторных условиях в соответствии с перечнем нозологий или отдельных категорий граждан, утвержденных Постановлением Правительства № 890 [32]. Специализированная медицинская помощь в условиях круглосуточного и дневного стационара пациентам, согласно «Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов» (ПГГ), оказывается за счет средств ОМС [30,33].

Анализ «влияния на бюджет» применения ГИБП для терапии болезни Крона проводился в разрезе трёх источников финансирования системы здравоохранения: программы ОНЛС, РЛО и ОМС. Для каждой программы было рассмотрено три сценария распределения долей пациентов по препаратам: текущая ситуация – до внедрения в клиническую практику

препарата устекинумаб, моделируемая ситуация - после внедрения устекинумаба в режиме 1 инъекция в 12 недель и после внедрения устекинумаба в режиме 1 инъекция в 8 недель (рис.1,2,3). Исходя из сложившейся клинической практики, существует ограниченное количество пациентов, получающих терапию биологическими препаратами. При проведении данного анализа заданное число пациентов в первый год терапии было постоянным и за 2-й, и в последующие годы не менялось. Это позволило оценить затраты на лечение определенной группы пациентов как за один год терапии, так и за несколько лет.

Распределение пациентов в текущей и моделируемой ситуациях, получающих ГИБП, проводилось на основании экспертной оценки специалистов в области колопроктологии и гастроэнтерологии, численность пациентов, получающих биологическую терапию, была условно принята за 1000. Методика оценки влияния на бюджет системы здравоохранения с учетом использования препарата устекинумаб в рамках программ ОНЛС и РЛО была идентичной и в расчетах были учтены только фактические затраты на фармакотерапию и введение ГИБП в условиях дневного стационара (рис.2).

Согласно полученным результатам анализа влияния на бюджет, в рамках программы ОНЛС и РЛО перевод 15% пациентов с БК на терапию препаратом устекинумаб в режиме введения 1 инъекция в 12 недель приведет к дополнительному финансированию в размере 5 млн.руб. в 1-й год терапии и 27 млн. руб. за три года (увеличение затрат на 0,8% и 1,5% соответственно). При переводе эквивалентного количества пациентов на препарат устекинумаб с режимом введения 1 раз в 8 недель терапия потребует дополнительного финансирования в размере 57 млн. руб. в 1-й год и 203 млн. руб. – за три года.

Для проведения анализа влияния на бюджет в системе ОМС при включении устекинумаба в клиническую практику был использован подход, основанный на использовании тарифов оплаты медицинской помощи по клинико-статистическим групп (КСГ). Согласно «Методическим рекомендациям по способам оплаты медицинской помощи в системе ОМС» (далее – Методические рекомендации), одно введение лекарственного препарата независимо от пути (подкожно, внутривенно) составляло один законченный случай лечения БК в стационаре, а количество законченных случаев складывалось из числа введений в год, индивидуального для каждого ГИБП [30,33]. Анализ влияния на бюджет был проведен с двух позиций: позиции медицинской организации как получателя денежных средств и с позиции Фонда обязательно медицинского страхования как плательщика. Для анализа с позиции медицинской организации важна разница между оплатой, получаемой организацией за каждый законченный случай, и фактическими затратами на закупку препаратов: она составляет остаток, который органи-

зация использует исходя из своих особенностей ведения деятельности и ее нормативно-правового регулирования. Расчет этой разницы для каждого препарата приведен в таблице 7. С позиции Фонда ОМС затраты на препараты не являются важными, ключевыми факторами является общее количество законченных случаев и размер тарифа для оплаты медицинской помощи.

Для расчета стоимости одного законченного случая терапии пациентов с БК использована КСГ «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов и селективных иммунодепрессантов», по которой оплачивается терапия болезни Крона с использованием ГИБП. Согласно Методическим рекомендациям, коэффициент затратоемкости (КЗ) данной группы для дневного стационара (ДС) составляет 9,47, для круглосуточного стационара (КС) – 5,35. Для определения размера тарифов КСГ использовались базовые ставки, рассчитанные на основании данных ПГГ: исходя из условий, прописанных в Методических рекомендациях, размер базовой ставки в стационарных условиях не может быть ниже 65% от норматива финансовых затрат на 1 случай госпитализации, а в условиях дневного стационара не может быть ниже 60% от норматива финансовых затрат на 1 случай лечения. Таким образом, базовая ставка для круглосуточного стационара составила 22 563 руб., для дневного - 12 272 руб., размер тарифа для круглосуточного стационара составил 120 714 руб., для дневного – 119 533 руб. [33].

Рисунки 4 и 5 демонстрируют результаты анализа влияния на бюджет в рамках программы ОМС в дневном и круглосуточном стационарах. Перевод 15% пациентов на терапию препаратом устекинумаб приводит к снижению размеров остатка от средств системы ОМС после вычета затрат на лекарственные препараты. Такие изменения характерны как для условий дневного, так и для условий круглосуточного стационара и связаны, с одной стороны, с более низкой по сравнению со всеми другими лекарственными препаратами частотой введения устекинумаба в режиме 1 инъекция в 12 недель, с другой стороны – со стоимостью препарата, превышающей размер тарифа оплаты одного случая оказания медицинской помощи.

С позиции Фонда ОМС анализ влияния на бюджет выглядит по-другому. Так, переход 15% пациентов на терапию препаратом устекинумаб в режиме 1 инъекции в 12 недель в дневном стационаре ввиду низкой частоты введения уже в первый год снижает размер необходимых бюджетных средств на терапию болезни Крона на 515 млн руб., снижение затрат за три года составляет 1,56 млрд руб. В режиме 1 инъекции в 8 недель снижение составляет 530 млн и 1,61 млрд руб. соответственно (таблица 8). Данные изменения применимы к оплате медицинской помощи, оказанной также в условиях круглосуточного стационара. Подробный пример расчета, основанный на предполагаемом распределении пациентов на препаратах, а также частоте введения препаратов приведен в таблице 9.

Программа	ОНЛС, РЛО		Текущая ситуация			Моделируемая ситуация	
	Число пациентов 1000		Число пациентов			Число пациентов	
	Поддерживающая терапия	Инициация	Поддерживающая терапия	Инициация		Поддерживающая терапия	Инициация
Устекинумаб	0	0	0	150	+15%	0	150
Инфликсимаб	20	0	40	0	+2%	40	0
Инфликсимаб (Фламмегис)	30	10	40	0	0%	40	0
Инфликсимаб (Биокад)	130	70	80	40	-8%	80	40
Адалимумаб	210	30	100	30	-11%	100	30
Адалимумаб (Далибра)	150	30	50	20	-11%	50	20
Ведолизумаб	160	70	230	70	+7%	230	70
Цертолизумаб пэгол	70	20	120	30	+6%	120	30
Режим применения Устекинумаба							
1/12 недель	695 млн.руб.	1-й год терапии	Доп. финансирование -5,2 млн. руб.	701 млн.руб.			
	1,96 млрд. руб.	За три года терапии	Доп. финансирование -27,3 млн. руб.	1,99 млрд.руб.			
1/8 недель	695 млн.руб.	1-й год терапии	Доп. финансирование -57,0 млн. руб.	753 млн.руб.			
	2,13 млрд. руб.	За три года терапии	Доп. финансирование -203,1 млн. руб.	2,16 млрд.руб.			

Рисунок 2. Результаты анализа «влияния на бюджет» программы ОНЛС и РЛО



Таблица 7. Расчет стоимости оплаты по КСГ в дневном стационаре на примере 1-го года терапии для одного пациента

ГИБП	Число законченных случаев (введений)	Тариф КСГ на один законченный случай	Размер оплаты по КСГ	Фактическая закупка ГИБП	Остаток от тарифа
Устекинумаб 1/12	5	119 533	597 666	691 077	- 93 411
Устекинумаб 1/8	7	119 533	836 732	1 036 616	- 199 884
Инфликсимаб	8	119 533	956 265	758 133	198 133
Инфликсимаб (Фламмэгис)	8	119 533	956 265	817 872	138 939
Инфликсимаб (Биокад)	8	119 533	956 265	817 872	138 393
Адалимумаб	27	119 533	3 227 396	718 779	2 508 617
Адалимумаб (Далибра)	27	119 533	3 227 396	795 485	2 431 911
Ведолизумаб	8	119 533	956 265	868 138	88 128
Цертолизумаба пэгол	15	119 533	1 792 998	748 374	1 044 624

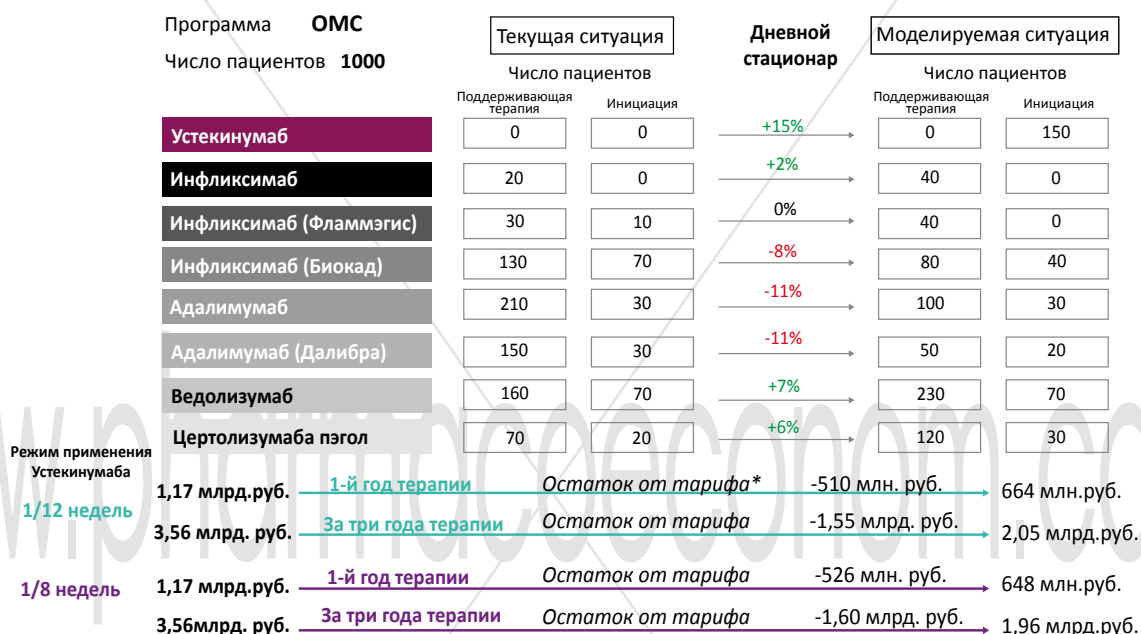
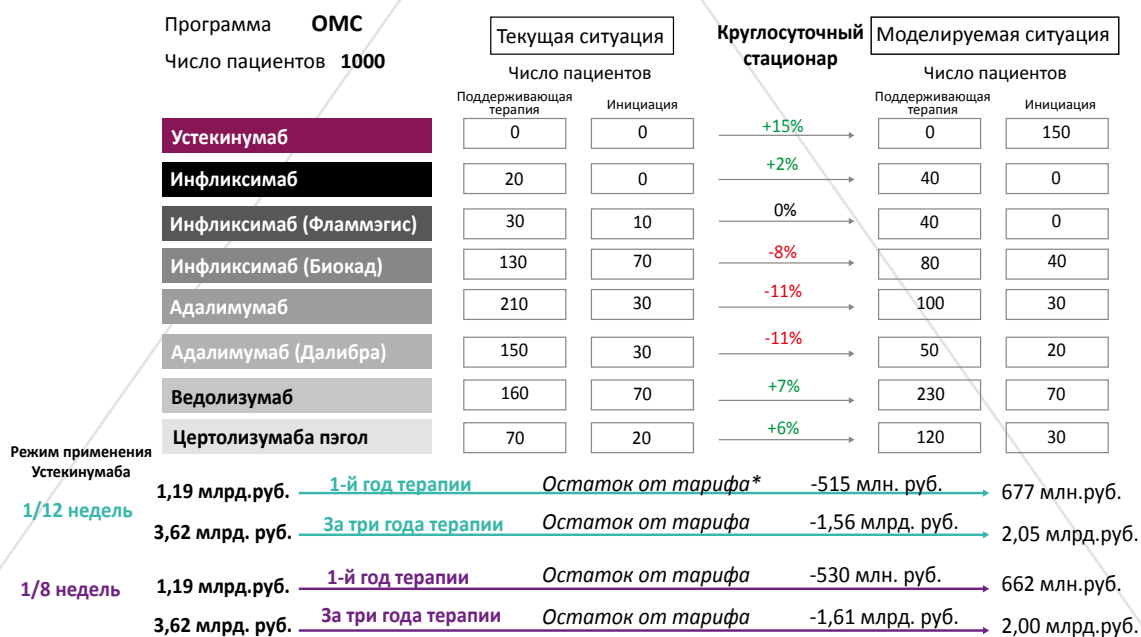


Рисунок 4. Результаты анализа влияния на бюджет программы ОМС, позиция лечебного учреждения. Дневной стационар



* Остаток – разница между размером оплаты, полученной лечебным учреждением за все законченные случаи лечения с применением ГИБП, и затратами на закупку ГИБП

Рисунок 5. Результаты анализа влияния на бюджет программы ОМС, позиция лечебного учреждения. Круглосуточный стационар

Таблица 8. Сравнение затрат Фонда ОМС на терапию БК при различных режимах введения препарата устекинумаб. Дневной стационар.

	Текущая ситуация, руб.	Моделируемая ситуация, руб.	Разница, руб.
Режим введения устекинумаба 1 инъекция в 12 недель			
Затраты за 1-й год	1 864 717 546	1 365 666 536	499 051 010
Затраты за три года	5 516 456 072	3 995 396 408	1 521 059 665
Режим введения устекинумаба 1 инъекция в 8 недель			
Затраты за 1-й год	1 864 717 546	1 401 526 489	463 191 057
Затраты за три года	5 516 456 072	4 120 906 243	1 395 549 830

Таблица 9. Расчет затрат бюджета Фонда ОМС на терапию БК в 1-й год терапии при режиме применения устекинумаба 1 инъекция в 12 недель.

1000 пациентов	Размер оплаты по КСГ, руб.	
	Текущая ситуация	Моделируемая ситуация
Устекинумаб 1/12	0	89 649 882
Инфликсимаб	15 539 313	31 078 626
Инфликсимаб (Фламмегис)	32 871 623	31 078 626
Инфликсимаб (Биокад)	167 944 112	100 407 868
Адалимумаб	749 473 014	407 608 130
Адалимумаб (Далибра)	563 001 259	219 941 044
Ведолизумаб	191 253 082	245 640 677
Цертолизумаба пэгол	144 635 143	240 261 684
Итого	1 864 717 546	1 365 666 536

Результаты анализа чувствительности

В фармакоэкономическом анализе важно было не только оценить экономические аспекты использования схем терапии, но также и убедиться в стабильности результатов при изменении цен на рынке [34]. В качестве переменных были использованы показатели цен на ГИБП. При увеличении цены устекинумаб на 20%, CER по показателям эффективности CDAI-100, CDAI<150 и QALY составили 4 161 478, 4 934 324 и 1 730 742 соответственно, что позволяет устекинумабу оставаться доминирующей терапией в режиме применения 1 инъекция в 12 недель. Таким образом, можно сделать вывод об устойчивости полученных результатов в фармакоэкономическом исследовании.

Обсуждение

Данная работа характеризуется разнообразием полученных результатов ввиду глубокой проработки вопросов как эффективности трат бюджетных средств, так и анализа изменений необходимых объемов финансирования при введении в клиническую практику препарата устекинумаб.

В связи с отсутствием прямых сравнительных исследований, рассматриваемых в исследовании ГИБП, в основу сравнения эффективности препаратов, было положено не прямое сравнение. Для возможности сопоставления эффективности устекинумаба и цертолизумаба пэгол было проведено собственное не прямое сравнение. Результаты продемонстрировали, что применение препарата устекинумаб с учетом его клинической эффективности, оцениваемой как доля пациентов, достигших клинического ответа (CDAI-100), так и доли пациентов, достигших клинической ремиссии (CDAI<150), а также стоимости, является наиболее целесообразным ввиду наименьшего показателя «затраты/эффективность» в режиме 1 инъекция в 12 недель и 1 инъекция в 8 недель. Для последнего интенсивного режима применения исключение составляют только ведолизумаб и биосимиляр адалимумаба.

Результаты анализа влияния на бюджет льготного обеспечения (ОНЛС, РЛО) показали, что применение устекинумаба в режиме 1 инъекция в 12 недель приводит к незначительному увеличению расходов системы здравоохранения. Размеры относительного увеличения будут индивидуальны для каждого региона, т.к. зависят от текущего распределения пациентов на ГИБП и доли пациентов, у которых будет использоваться устекинумаб. Режим 1 инъекция в 8 недель характеризуется достаточно высокой стоимостью и также может привести к необходимости увеличения финансирования. Конечный результат будет зависеть от соотношения пациентов, получающих препарат в режиме 1 инъекция в 12 недель и в 8 недель. Согласно инструкции по меди-

цинскому применению препарата устекинумаб, режим 1 инъекция в 8 недель применяется при неэффективности терапии в режиме 1 инъекция в 12 недель.

Анализ влияния на бюджет системы ОМС с позиции лечебного учреждения продемонстрировал снижение разницы между размером оплаты, полученной лечебным учреждением за все случаи лечения с применением ГИБП, и затратами на закупку ГИБП при введении устекинумаба в практику. В первую очередь это связано с тем, что стоимость одного применения препарата (172 769 руб. с НДС) превышает размеры тарифа на оплату медицинской помощи (119 533 руб. для дневного стационара, 120 714 руб. для круглосуточного). С другой стороны, такая стоимость компенсируется низкой частотой введения: в режиме 1 инъекция в 12 недель годовые затраты на устекинумаб – наименьшие среди ГИБП. Как видно из работы, препараты, применяемые при болезни Крона, характеризуются большим разбросом в стоимости для одного применения: от 25 660 до 172 769 руб. Вопрос оплаты применения этих препаратов в системе ОМС может быть решен введением нескольких тарифов, учитывающих такое разнообразие. Исходя из существующей практики, для ГИБП такой подход используется на региональном уровне в таких субъектах РФ, как Свердловская область, Ставропольский край, Оренбургская область и других. Значимым примером является химиотерапевтическое лечение онкологических заболеваний, где на федеральном уровне внедрены несколько тарифов на оплату медицинской помощи с учетом стоимости применяемых схем терапии.

С позиции Фонда ОМС введение в практику устекинумаба продемонстрировало возможность снижения бюджетных расходов. Это связано с низкой частотой введения препарата, особенно в режиме 1 раз в 12 недель.

Выводы

Согласно результатам анализа эффективности, устекинумаб в терапии БК обладает наиболее высокими показателями эффективности по трем основным критериям: доли пациентов, достигших клинического ответа CDAI-100, доли пациентов, достигших клинической ремиссии CDAI<150, количество лет качественной жизни – QALY.

Анализ затрат продемонстрировал, что устекинумаб режиме применения 1 инъекция в 12 недель характеризуется наименьшими затратами в 1-й год терапии в сравнении с альтернативными ГИБП и ниже стоимости терапии препаратом ведолизумаб и сравнима по стоимости с препаратами адалимумаб, инфликсимаб и цертолизумаба пэгол в последующие годы. Режим 1 инъекция в 8 недель увеличивает бюджетные затраты.



Анализ «затраты-эффективность» показал, что лечение БК с использованием устекинумаба характеризуется наименьшими затратами за единицу эффективности (доля пациентов, достигших клинического ответа CDAI-100, доли пациентов, достигших клинической ремиссии CDAI<150, а также по показателю QALY) в режиме применения 1 инъекция в 12 недель в сравнении со всеми компараторами, а в режиме применения 1 инъекция в 8 недель – среди всех ГИБП в годы инициации и в последующие годы терапии среди биосимиляров инфликсимаба, а также сопоставим по стоимости с препаратами ведолизумаба, инфликсимаба, адалимумаба и его биосимилярами. Частный случай – анализ минимизации затрат – показал преимущество устекинумаба перед цертолизумаба пэголом в режиме 1 инъекции в 12 недель в 1-й год терапии.

С точки зрения анализа влияния на бюджет программ льготного обеспечения (ОНЛС, РЛО) перевод 15% пациентов на устекинумаб в режиме 1 инъекция в 12 недель приводит к незначительному увеличению бюджетных затрат на первый год на 5 млн руб. и на 27 млн руб. за три года терапии (на 0,8% и 1,5% соответственно) исходя из расчета в 1000 пациентов. Это связано в том числе с экспертной оценкой роста доли пациентов на других препаратах, включая ведолизумаб и цертолизумаба пэгол.

Анализ влияния на бюджет системы ОМС продемонстрировал, что с точки зрения лечебного учреждения применение препарата устекинумаб отразится на снижении разницы между размером оплаты, полученной лечебным учреждением за случаи лечения с применением ГИБП, и затратами на закупку ГИБП. В то же время с позиции Фонда ОМС бюджетные расходы на терапию БК в дневном стационаре снизятся на 1,52 млрд руб. за три года терапии в режиме применения 1 инъекция в 12 недель и на 1,40 млрд руб. в режиме применения 1 инъекция в 8 недель.

Таким образом, основываясь на результатах исследования, применение препарата устекинумаб в клинической практике в режимах применения 1 инъекция в 12 недель и 1 инъекция в 8 недель является целесообразным с точки зрения фармакоэкономики.

Список литературы:

1. Маев И.В., Шельгин Ю.А., Скалинская М.И., и др. Патоморфоз воспалительных заболеваний кишечника // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2020. - Т. 75. - №1. - С. 27-35. doi: 10.15690/vramn1219. Maev I.V., Shelygin Y.A., Skalinskaya M.I., et al. The pathomorphosis of inflammatory bowel diseases // Annals of the Russian academy of medical sciences. - 2020. - Т. 75. - №1. - С. 27-35. doi: 10.15690/vramn1219
2. Князев О.В., Шкурко Т.В., Каграманова А.В., Веселов А.В., Никонов Е.Л. Эпидемиология воспалительных заболеваний кишечника. Современное состояние проблемы (обзор литературы). *Доказательная гастроэнтерология*. 2020;9(2):66-73. <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902166>. Knyazev O.V., SHkurko T.V., Kagramanova A.V., Veselov A.V., Nikonov E.L. Epidemiologiya vospalitel'nyh zabolevanij kishhechnika. Sovremennoe sostoyanie problemy (obzor literatury). *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2020;9(2):66-73. <https://doi.org/10.17116/dokgastro2020902166>.
3. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А. и соавт. ПРОЕКТ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА. *Колопроктология*. 2019;18(4):7-36. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36>
4. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А. и соавт. КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ КРОНА У ВЗРОСЛЫХ (ПРОЕКТ). *Колопроктология*. 2020;19(2):8-38. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38>
5. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А. et al. PROJECT: CLINICAL GUIDELINES FOR THE DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ULCERATIVE COLITIS. *Koloproktologia*. 2019;18(4):7-36. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36>
6. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А. et al. CROHN'S DISEASE. CLINICAL RECOMMENDATIONS (PRELIMINARY VERSION). *Koloproktologia*. 2020;19(2):8-38. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38>
7. Халиф И.Л., Шапина М.В., Головенко А.О., Белоусова Е.А., Чашкова Е.Ю., Лахин А.В., Князев О.В., Барановский А.Ю., Николаева Н.Н., Ткачев А.В. Течение хронических воспалительных заболеваний кишечника и методы их лечения, применяемые в Российской Федерации (Результаты многоцентрового популяционного одномоментного наблюдательного исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):54-62. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2018-28-3-54-62>
8. Биннатли Ш.А., Алешин Д.В., Куликов А.Э., Романов Р.И. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ЯЗВЕННОГО КОЛИ-

9. ТА (обзор литературы). *Колопроктология*. 2019;18(1(67)):89-100. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-1-89-100>
10. Binnatli S.A., Aleshin D.V., Kulikov A.E., Romanov R.I. QUALITY LIFE OF PATIENTS OPERATED FOR ULCERATIVE COLITIS. *Koloproktologia*. 2019;18(1(67)):89-100. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-1-89-100>
11. Faubion W.A., Loftus E.V., Harmsen W.S., Zinsmeister A.R., Sandborn W.J. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 2001;121:255-60.
12. Beaugerie L., Brousse N, Bouvier A.M. et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet*. 2009;374:1617-25.
13. Шапина М.В., Нанаева Б.А., Варданян А.В. ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ УСТЕКИНУМАБА ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА (обзор литературы). *Колопроктология*. 2019;18(3(69)):119-130. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-119-130>
14. Shapina M.V., Nanaeva B.A., Vardanyan A.V. EFFICACY AND SAFETY OF USTEKINUMAB FOR CROHN'S DISEASE (review). *Koloproktologia*. 2019;18(3(69)):119-130. (In Russ.) <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-3-119-130>
15. Sandborn W., Gasink C., Chan D. et al. PD-012 endoscopic healing in the ustekinumab phase 3 UNIT/IMU-NITI Crohn's disease program and relationship of clinical outcomes to baseline ulceration status. *Inflamm. Bowel Dis*. 2017;23:S9.
16. Feagan B.G., Sandborn W.J., Gasink C. et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med*. 2016;375:1946-60.
17. [Электронный ресурс] *Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов* URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/> *Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов* URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/>
18. Деркач Е.В., Веселов А.В., Фролов М.Ю., Авксентьев Н.А., Котс Н.А. Оценка экономической целесообразности применения цертолизумаба пэгола у больных с болезнью Крона. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2016; 4(26): 51-62. [Derkach E.V., Veselov A.V., Frolov M.Yu., Avksentyev N.A., Kots N.A. The Evaluation of Economic Efficiency of Certolizumab Pegol in Patients with Crohn's Disease. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2016; 4(26): 51-62. (In Russ.)]
19. Журавлева М.В., Крысанова В.С., Веселов А.В., Лыникова Т.И. Оптимизация лекарственного обеспечения пациентов с орфанными заболеваниями с использованием зарубежного опыта и результатов фармакоэкономического анализа «влияния на бюджет» на примере язвенного колита // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2014 – №4(26) – С.51-62 [Zhuravleva M.V., Krysanova V.S., Veselov A.V., Linnikova T.I. Rational provision of medicines to patients with orphan diseases: evaluation of international experience and application of results of pharmacoeconomic assessment (budget impact analysis), the case of ulcerative colitis. *Modern organization of drug supply*. – 2014 – №4(26) – С.51-62 (In Russ.)]
20. Зырянков С.К., Дьяков И.Н., Веселов А.В., Кашников В.Н. Влияние на бюджет программы ОНЛП внедрения ведолизумаба для лечения воспалительных заболеваний кишечника // Качественная клиническая практика. 2017;(4):45-52 [Zyryanov S.K., Dyakov I.N., Veselov A.V., Kashnikov V.N. Impact on the budget of ONLS program of vedolizumab introduction for the treatment of inflammatory bowel disease. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2017;(4):45-52. (In Russ.)] <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2017-00029>
21. Ягудина Р.И., Чибилев В.А. Использование конечных и суррогатных точек в фармакоэкономических исследованиях // Фармакоэкономика. – №2 – 2010. С.12-18/ Yagudina R.I., Chibilyayev V.A. Clinical and surrogate endpoints application in pharmacoeconomic researches // *Pharmacoeconomics*. – №2 – 2010. S.12-18
22. Ягудина Р. И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований // Фармакоэкономика. – 2009. №4. – С. 10-13. Yagudina R. I., Kulikov A.YU., Serpik V.G. Discounting for pharmacoeconomic evaluation // *Pharmacoeconomics*. – 2009. №4. – S. 10-13.
23. Bodger K, Kikuchi T, Hughes D. Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30(3):265-74.
24. Abhishek Varu, Florence R. Wilson, Peter Dydra, Maureen Hazel, Brian Hutton & Chris Cameron (2019): Treatment sequence network-meta analysis in Crohn's disease: a methodological case study, *Current Medical Research and Opinion*

20. Feagan BG, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1946–60.

21. Sandborn W, Feagan BG, Gasink C, et al. A phase 3 randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of ustekinumab maintenance therapy in moderate–severe Crohn's disease (IM-UNITI). *Clinical Study Report*; 2015.

22. Colombel J, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients with Crohn's Disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology.* 2007; 132: 52–65.

23. Hanauer S, Feagan B, Lichtenstein G, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *The Lancet.* 2002; 359: 1541–49.

24. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed: GEMINI III study. *Gastroenterology.* 2014; 147: 618–27.

25. Hedblom A., Almond C., Borgstrom F. et al. Cost-effectiveness of ustekinumab in moderate to severe Crohn's disease in Sweden. *Hedblom et al. Cost Eff Resour Alloc (2018) 16:28*

26. William J. Sandborn, Brian G. Feagan, Simeon Stoinov et al. Certolizumab Pegol for the Treatment of Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2007; 357:228–238

27. [Электронный ресурс] Государственный реестр лекарственных средств. Дата обращения: 30.05.2020, URL: <https://grls.rosminzdrav.ru>. [Elektronnyj resurs] Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv. Data obrashcheniya: 30.05.2020, URL: <https://grls.rosminzdrav.ru>.

28. [Электронный ресурс] Официальный сайт ООО «Джонсон & Джонсон». Дата обращения 30.05.2020, URL: <https://jn.ru/products/immunologija>. [Elektronnyj resurs] Oficial'nyj sait ООО «Dzhonson & Dzhonson». Data obrashcheniya 30.05.2020, URL: <https://jn.ru/products/immunologija>.

29. [Электронный ресурс] Прейскурант цен на медицинские услуги ФГБУ «ГНЦК им.А.Н. Рыжих». URL: http://www.gnck.ru/price/price_01.pdf. [Elektronnyj resurs] Prejskurant cen na medicinskie uslugi FGBU «GNCK im.A.N. Ryzhikh». URL: http://www.gnck.ru/price/price_01.pdf

30. Постановление Правительства РФ N 1610 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской

помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов, правительство Российской Федерации Постановление от 9 декабря 2019 г.». *Postanovlenie Pravitel'stva RF N 1610 «O Programme gosudarstvenny'x garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshhi na 2020 god i na planovyj period 2021 i 2022 godov, pravitel'stvo Rossijskoj Federacii Postanovlenie ot 9 dekabrya 2019 g.».*

31. Федеральный закон «О государственной социальной помощи» от 17.07.1999 N 178-ФЗ (ред. 24.04.2020)/ Federal'nyj zakon «O gosudarstvennoj social'noj pomoshchi» ot 17.07.1999 N 178-FZ (red. 24.04.2020)

32. Постановление правительства РФ от 30.07.94 N 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» (ред. от 14.02.2002). *Postanovlenie pravitel'stva rf ot 30.07.94 N 890 «o gosudarstvennoj podderzhke razvitiya medicinskoj promyshlennosti i uluchshenii obespecheniya naseleniya i uchrezhdenij zdravooxraneniya lekarstvennymi sredstvami i izdeliyami medicinskogo naznacheniya» (red. Ot 14.02.2002)*

33. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования на 2020 год (ред. от 12.12.2019)/ *Metodicheskie rekomendacii po sposobam oplaty medicinskoj pomoshhi za schet sredstv obyazatel'nogo medicinskogo strahovaniya na 2020 god (red. ot 12.12.2019)*

34. Ягудина Р. И., Куликов А.Ю., Новиков И.В. Современная методология анализа чувствительности в фармакоэкономических исследованиях // *Фармакоэкономика.* - №4 2010. С. 8–12. *Yagudina R. I., Kulikov A.YU., Novikov I.V. Modern methodology of sensitive analysis in pharmacoeconomic studies. Pharmacoeconomics.* - №4 2010. S. 8–12.

35. [Электронный ресурс] База решений ФАС. URL: <https://br.fas.gov.ru>. [Elektronnyj resurs] Baza reshenij FAS. URL: <https://br.fas.gov.ru>

PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF BIOLOGICAL DRUGS IN THE CROHN'S DISEASE TREATMENT IN THE RUSSIAN FEDERATION

Serpik V.G.¹, Kulikov A.Yu.¹, Veselov A.V.², Shkurko T.V.^{2,3}, Knyazev O.V.^{3,4}, Nanaeva B.A.², Romanov R.I.^{2,3}

¹First Moscow State medical university (Sechenov University), Moscow, Russia

²Ryzhikh National Medical Research Centre for Coloproctology of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

³Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, Moscow, Russia

⁴S.A. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

With its high disability and severity, Crohn's disease (CD) is a serious socio-economic burden for both the patient and society as a whole. Therefore, the choice of a therapy strategy for CD should be aimed not only at controlling the disease but also at the rational allocation of resources in health care system. Taking into account the appearance of innovative biologic drugs (biologics) that offer additional options for the treatment of the CD with new data from clinical studies, the decrease of registered maximal selling prices, the development and output of biological analogues (biosimilars) as well as taking into account the limited budget of the health care system, it became obvious that it is necessary to update the pharmacoeconomic evaluation of biologics in CD therapy. The purpose of this study was to evaluate the introduction of ustekinumab drug into clinical practice of CD therapy basing on cost analysis, cost-effectiveness analysis and budget impact analysis in comparison with alternative biologics. The study found that the sum of costs for the use of ustekinumab in the regimen of 1 injection at 12 weeks was the lowest among vedolizumab, adalimumab and infliximab biosimilars and comparable in costs among adalimumab, infliximab and certolizumab pegol. The cost-effectiveness analysis showed that treatment

of CD with ustekinumab is characterized by lower costs per effectiveness unit (share of patients who achieved a CDAI-100 response, share of patients who achieved a CDAI remission of <150, and QALY) in a 1/12 weeks dosing regimen compared to all other biologics and in the 1/8 weeks dosing regimen among infliximab biosimilars; in the first year of therapy ustekinumab is also a "cost-effectiveness" technology compared to vedolizumab. Switching of 15% of patients to ustekinumab (1/12) is characterized by budget slight increase in costs within the ONLS and RLO financing channels for the 1st year and three years of therapy. Within the OMI system there is a decrease in costs allocated by the OMI Fund for a treatment facility and there is a decrease in the difference between the amount of payment received by a treatment facility for cases with the use of biologics and the cost of purchasing biologics. As a result of the study, the introduction of ustekinumab in clinical practice is justified from the pharmacoeconomics point of view.

Keywords: Crohn's disease, biologic drugs, cost analysis, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis, pharmacoeconomics, drug supply.