

№4 ^{Том 6}
2018

Фармакоэкономика
теория и практика



Pharmacoeconomics
theory and practice

№4 ^{Volume 6}
2018

- РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКИХ
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ СЕКУКИНУМАБА КАК ПРЕПАРАТА ПЕРВОЙ ЛИНИИ ГИБП У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАТИЧЕСКИМ АРТРИТОМ

Ягудина, Р.И.¹, Куликов А. Ю.¹, Сертик В.Г.¹, Логвинюк П.А.¹, Проценко М.В.¹, Голуюнко Н.Г.¹, Коротаяева Т.В.², Жилиев Е.В.³, Евстигнеева Л.П.⁴, Лыткина К.А.⁵

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» (ФГБНУ НИИР им В. А. Насоновой).

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России).

⁴Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1» (ГБУЗ СО «СОКБ № 1»).

⁵Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №4 Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ №4 ДЗМ»).

DOI: 10.30809/phe.4.2018.3

Аннотация

Актуальность. Обладая высокой распространенностью и инвалидизацией, псориатический артрит (ПсА) является серьезным социально-экономическим бременем и для пациента, и для общества в целом. Поэтому выбор стратегии лечения ПсА требует направленности не только на предупреждение и контроль заболевания, но и эффективное распределение имеющихся ресурсов системы здравоохранения. **Цель исследования.** В связи с этим, целью настоящего исследования стало проведение сравнительной фармакоэкономической оценки применения препаратов: секукинумаб (Коззентикс), голимумаб (Симпони[®]), цертолизумаба пэггол (Симзия[®]), устекинумаб (Стеллар[®]), адалимумаб (Хумира[®]), этанерцепт (Энбрел[®]) и инфликсимаб (Ремикейд[®], Фламмегис[®], Инфликсимаб производства ЗАО «БИОКАД»). **Материалы и методы.** На основании данных об эффективности сравниваемых схем терапии, данных о стоимости препаратов и медицинских услуг, а также частоте их оказания, были проведены анализ прямых затрат, анализ «затраты-эффективность», а также анализ «влияния на бюджет». **Результаты.** В ходе анализа затрат было выявлено, что сумма прямых затрат на лечение секукинумабом в дозе 150 мг для биоинавтивных пациентов с активным ПсА в среднем на 28% и 40% ниже стоимости лечения цертолизумабом пэгголом, голимумабом, устекинумабом, адалимумабом, этанерцептом и инфликсимабом в первый и последующие годы терапии, соответственно. Оценка затрат и эффективности показала, что лечение ПсА с помощью секукинумаба в дозе 150 мг характеризуется меньшими затратами за единицу эффективности (доля пациентов, достигающих ответа ACR 20/50/70), относительно показателей сравниваемых препаратов как в первый, так и последующий год терапии. Предполагаемое моделью назначение секукинумаба вместо цертолизумаба пэггола, голимумаба, устекинумаба, адалимумаба, этанерцепта и инфликсимаба (в т.ч. биосимиляра) 19% пациентов с активным ПсА приводит к экономии бюджетных средств в размере 468 млн. руб. и 1,5 млрд. руб. за первый и три года лечения, соответственно, на рассчитанную популяцию пациентов. **Заключение.** По результатам исследования установлена фармакоэкономическая целесообразность применения секукинумаба в дозе 150 мг как препарата первой линии ГИБП для лечения активного ПсА.

Ключевые слова: псориатический артрит, секукинумаб, фармакоэкономика, анализ затрат, затраты-эффективность, влияние на бюджет.

Введение

По данным популяционных исследований, в различных странах заболеваемость псориатическим артритом (ПсА) составляет 0,1–23,1 случая в год на 100 000 населения [1]. В России, согласно статистическим данным Министерства здравоохранения, зарегистрировано 13,65 случаев на 100 000 населения [2]. Однако реальная распространенность ПсА, по мнению экспертов, может быть недооценена, в связи с трудностями диагностики ПсА, особенно на ранней стадии и в связи с многообразием клинических проявлений ПсА, которые характерны и для других ревматологических заболеваний [3].

ПсА – это хроническое прогрессирующее воспалительное заболевание костно-суставной системы, которое сопровождается не только деструкцией и деформацией суставов, но и воспалением в различных структурах позвоночника, энтезах потерей функции, что приводит к значительному снижению качества жизни, потере трудоспособности и ранней инвалидизации больных. Клиническое бремя ПсА напрямую способствует увеличению расходов на лечение заболевания. В мире средние годовые затраты на оказание помощи таким пациентам варьируются от 4 до 5,6 тыс. долларов в год, при этом расходы на фармакотерапию и госпитализации составляют более одной трети от общей суммы [3,4].

В соответствии с современными рекомендациями лечение пациентов с ПсА начинают с традиционных схем: прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), локальное (внутрисуставное) введение глюкокортикоидов, широко используются различные синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), в первую очередь, метотрексат, а при недостаточной эффективности применяют таргетные синтетические (тс) БПВП и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП). Стимулом для разработки ГИБП с одной стороны, послужил значительный мировой биотехнологический прогресс, с другой – накопленные данные о низком уровне достижения ремиссии или минимальной активности заболевания, недостаточной эффективности стандартной терапии сБПВП при некоторых клинических формах ПсА (например, эрозивный полиартрит, спондилит, дактилит, энтезит) и риске развития нежелательных явлений. [5–9]

В настоящее время, в соответствии с российскими и международными рекомендациями, для лечения ПсА применяются следующие генно-инже-



нерные биологические препараты – моноклональные антитела к интерлейкину и фактору некроза опухоли альфа (ФНО-α), при этом большую долю занимают последние. Ингибиторы ФНО-α обладают обширной доказательной базой и являются стандартом для оценки эффективности новых ГИБП [5-11]. Вместе с тем, применение ингибиторов ФНО-α ограничено в связи с риском развития и/или активации серьезных инфекций, в первую очередь туберкулеза, вирусных гепатитов, появления первичной или вторичной неэффективности, необходимостью назначения большинства из них в комбинации с метотрексатом для снижения иммуногенности [12,13].

Таким образом, несмотря на широкий арсенал лекарственных средств применяемых в настоящее время для лечения ПсА, сохраняется потребность в разработке и внедрении новых инновационных ГИБП с иными механизмами действия, которые способны обеспечить полный контроль над заболеванием, особенно с точки зрения долгосрочной эффективности, безопасности и профилактики структурных повреждений [14].

Альтернативой ингибиторам ФНО-α являются антитела к интерлейкинам, один из представителей которых – секукинумаб был зарегистрирован в середине 2016 г. Секукинумаб нейтрализует активность интерлейкина 17А, играющего ведущую патогенетическую роль как в воспалительных, так и в деструктивных проявлениях артрита [15]. Препарат демонстрирует значительное и стойкое улучшение основных клинических проявлений ПсА, в сочетании с благоприятным профилем безопасности и низкой иммуногенностью. Также секукинумаб способствует ингибированию структурного повреждения суставов и повышению качества жизни пациентов [16-20]. Согласно инструкции по медицинскому применению для взрослых пациентов с активным ПсА при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами (бионаивные пациенты) секукинумаб назначается в дозе 150 мг в виде подкожной инъекции в качестве начальной дозы на 0, 1, 2, 3 неделе с последующим ежемесячным введением в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4 недели. В зависимости от клинического ответа, дозу препарата можно увеличить до 300 мг. Для пациентов с неадекватным ответом на терапию препаратами ингибиторами ФНО-α или для пациентов с сопутствующим псориазом средней и тяжелой степени тяжести секукинумаб рекомендован в дозе 300 мг в виде подкожной инъекции по той же схеме [21]. В связи с этим, назначение секукинумаба в дозе 150 мг бионаивным пациентам в качестве препарата первой линии ГИБП потенциально может привести к сокращению расходов на лечение ПсА. Поэтому, основываясь на данных клинических исследований об эффективности секукинумаба при ПсА, учитывая социально-экономическую значимость заболевания, ограниченный бюджет системы здравоохранения, а также наличие ряда альтернативных схем лечения, была выдвинута гипотеза о том, что назначение секукинумаба бионаивному пациенту с ПсА в дозе 150 мг будет фармакоэкономически целесообразно по сравнению с другими ГИБП.

Выдвинутая гипотеза послужила обоснованием проведения настоящего фармакоэкономического исследования.

Цель исследования

Целью работы стало проведение сравнительной фармакоэкономической оценки лекарственных препаратов для лечения больных с псориазическим артритом: секукинумаб (Коззентикс), голимумаб (Симпони®), цертолизумаба пэгол (Симзия®), устекинумаб (Стелара®), адалимумаб (Хумира®), этанерцепт (Энбрел®) и инфликсимаб (оригинальный продукт – Ремикейд® и биосимиляры – Фламмегис®, Инфликсимаб (производитель: ЗАО «БИОКАД»), на основании выполнения анализа затрат, «затраты-эффективность», а также анализа «влияния на бюджет».

Материалы и методы

На основании вышеизложенной цели, для определения препаратов сравнения были использованы следующие критерии отбора:

- наличие препарата в клинических рекомендациях и стандартах лечения ПсА;
- наличие в перечне жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и перечне программы «Обеспечение необходимыми лекарственными средствами» (ОНЛС);
- принадлежность к группе ГИБП.

Данный подход к определению препаратов сравнения позволил охватить все зарегистрированные на российском фармацевтическом рынке ГИБП, включая биосимиляры.

Целевая популяция была определена пациентами старше 18 лет с установленным диагнозом активный ПсА, ранее не получавшими терапию ГИБП.

Фармакоэкономическая оценка проводилась с использованием методов анализа затрат, «затраты-эффективность» и анализа «влияния на бюджет».

Анализ затрат был проведен путем суммирования затрат на монотерапию препаратами и их введение, затрат на мониторинг и компенсацию возникших побочных эффектов.

Анализ «затраты-эффективность» математически выражался отношением затрат в денежных единицах к клинической эффективности, представляющей собой значения долей пациентов, достигающих ответа ACR 20/50/70. Расчет проводился на одного пациента по следующей формуле:

$$CER = \frac{Cost}{Ef}, \text{ где}$$

CER – коэффициент «затраты-эффективность» препарата;

Cost – затраты, связанные с лечением пациента данным препаратом;

Ef – клиническая эффективность препарата [22].

Анализ «влияния на бюджет» осуществлялся путем сравнения суммарных экономических эффектов назначения секукинумаба в дозе 150 мг и других препаратов между собой, посредством вычитания их значений [23]. При этом предполагалось две ситуации: текущая и моделируемая, в каждой из которых были различным образом распределены пациенты между ГИБП. Распределение пациентов в текущей ситуации было определено статистическими данными о закупках препаратов, а в моделируемой – согласно допущению об оптимально возможной доле секукинумаба 150 мг, наиболее полно отражающей возможности реальной практики.

Проведенные методы анализа были использованы для построения аналитической модели принятия решений с использованием программы Microsoft Excel, которая позволяет в режиме реального времени изменять вводные данные исследования (цена препарата, тариф введения и т.д., в т.ч. доли пациентов, получающих ГИБП, в рамках анализа «влияния на бюджет», от 0 до 100%).

Учитывая хроническое течение заболевания, общий горизонт исследования составил три года. С точки зрения анализа затрат и «затраты-эффективность», наибольший интерес представляют данные за первый и второй годы лечения, так как режимы дозирования за периоды различны, вследствие инициации доз в первые несколько недель использования препаратов. Во второй и последующий годы затраты считались равными, т.к. количество инъекций за периоды не изменяется для всех сравниваемых препаратов, кроме инфликсимаба. Для инфликсимаба число введений варьируется незначительно (начиная со 2-го года чередуется 7 и 6 инъекций в год), что не оказывает существенного влияния на конечный результат, поэтому было принято допущение ими пренебречь. Результаты анализа «влияния на бюджет» представлены за первый и три года терапии ПсА.

Принимая во внимание долгосрочный характер исследования для расчета стоимости денежного потока с учетом фактора времени, начиная со 2-ого года терапии, было выполнено дисконтирование (пересчет будущих затрат в величину текущей стоимости) по ставке, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения - 3% в год [24].

Информационный поиск и разработка дизайна исследования

На первом этапе работы был выполнен информационный поиск публикаций, соответствующих проблеме настоящего исследования, с использованием следующих ключевых слов: «psoriatic arthritis», «clinical trial», «secukinumab or Cosentyx», «biosimilar or biological agent», «etanercept or Enbrel», «ustekinumab or Stelara», «псориазический артрит», «ГИБП», «биологические препараты», «эффективность», «клиническое исследование», «секукинумаб», «Коззентикс», «цертолизумаба пэгол», «адалимумаб» и т.д.

В процессе поиска, отвечающего данному запросу, было найдено более 500 публикаций в международных и российских базах данных. Далее дублирующиеся публикации и исследования, не относящиеся к проблеме лечения ПсА с применением ГИБП, были исключены. Для включения в анализ, в разделе «результаты» опубликованные работы должны были содержать данные о количестве обострений, изменениях индекса тяжести и распространенности псориаза (PASI), ответе на лечение ПсА (PsARC), доле пациентов, достигающих ответа по классификационным критериям улучшения американской коллегии ревматологов (ACR), частоте побочных эффектов, а также качества жизни у бионаивных пациентов. Уровень доказательности определялся согласно шкалам оценки уровней доказательности и убедительности результатов клинических ис-

следований. Предпочтение отдавалось исследованиям с уровнем доказательности А или В (систематические обзоры, мета-анализы, проспективные рандомизированные клинические исследования (РКИ)).

В связи с тем, что в российской и международной практике секукинумаб применяется сравнительно недавно, прямых сравнительных исследований с выбранными шестью альтернативными схемами лечения найдено не было. Тем не менее, информационный поиск установил наличие единственного мета-анализа авторов McInnes et al. [25], позволяющего сравнить пять из шести выбранных препаратов между собой (рисунок 1).

24 неделях, при этом на 24 неделе наблюдалось статистически значимое превосходство секукинумаба над этанерцептом.

Необходимо отметить, что в ходе информационного поиска также был выполнен анализ, опубликованных результатов рандомизированных клинических исследований и мета-анализов, сравнения ингибиторов ФНО- α и секукинумаба у пациентов, ранее получавших ГИБП. Однако данных, позволяющих провести оценку всех выбранных препаратов у обозначенной популяции пациентов, найдено не было (в т.ч. в мета-анализе McInnes et al. [25]).

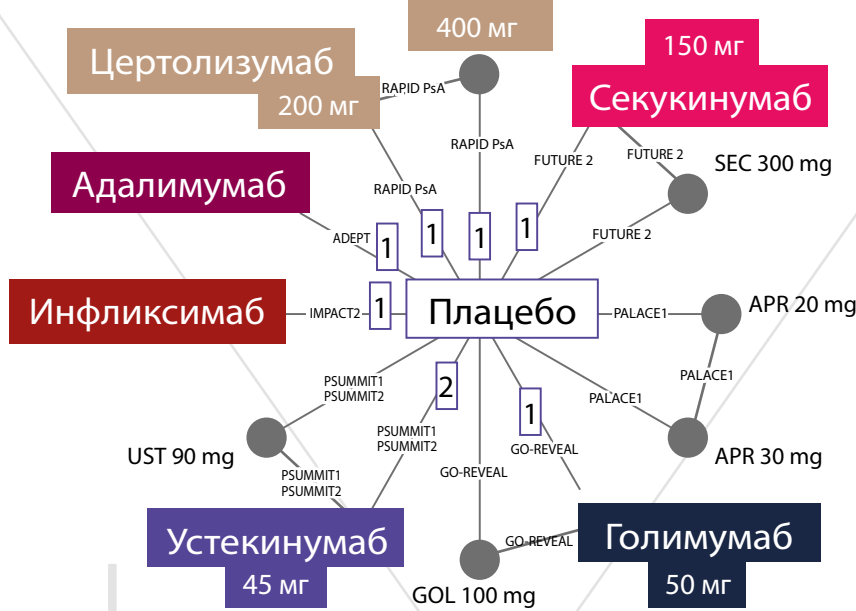


Рисунок 1. Схема выбранного мета-анализа для анализа эффективности ГИБП при ПсА у биоинновационных пациентов (адаптировано из McInnes et al. [25])

Мета-анализ включал данные об эффективности применения секукинумаба, голимумаба, цертолизумаба пэгола, устекинумаба, адалимумаба и инфликсимаба из восьми клинических исследований. Согласно вышеописанным критериям отбора препаратов сравнения, апремиласт не был рассмотрен в настоящем фармакоэкономическом исследовании, т.к. не является ГИБП. В качестве критериев эффективности в мета-анализе были использованы PASI, PsARC, ACR. Однако в группе биоинновационных пациентов для каждого выбранного препарата были доступны только значения долей пациентов, достигающих ответа ACR 20/50/70. В связи с этим, в качестве критерия эффективности был выбран показатель ACR 20/50/70, измеренный на 16 неделе.

Следующий этап был посвящен поиску сравнительного исследования секукинумаба с не вошедшим в вышеописанный мета-анализ этанерцептом по критерию «доля пациентов, достигающих ответа ACR 20/50/70». В ходе поиска было найдено лишь одно не прямое сравнение авторов Nash et al. [26] по выбранному критерию эффективности на 12 и

24 неделях, в виду отсутствия необходимых данных, для проведения фармакоэкономического исследования, было использовано два сценария сравнения секукинумаба (рисунок 2).

Анализ затрат

Далее был проведен анализ затрат, включающий затраты на монотерапию препаратами и их введение, а также затраты на мониторинг и компенсацию возникших побочных эффектов.

Затраты на монотерапию были рассчитаны согласно данным государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП (без НДС и надбавок) [27]. Режим дозирования каждого препарата был определен в соответствии с инструкциями по медицинскому применению (таблица 1) [28]. Необходимо отметить, что для использования инфликсимаба необходимы дополнительные препараты, не входящие в комплект упаковки препарата – вода для инъекций и раствор натрия хлорида. Их стоимость также рассчитана на основании зарегистрированных цен в государствен-

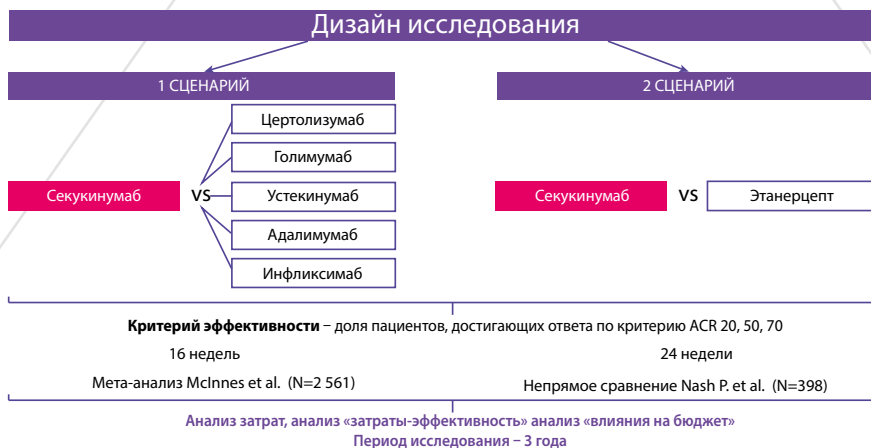


Рисунок 2. Дизайн фармакоэкономического исследования

Таблица 1 – Режим дозирования и стоимость ЛС

| МНН | Форма выпуска | | Режим дозирования | Цена упаковки, руб. | Стоимость разовой дозы, руб. |
|--|---------------|-------------------|--|---------------------|------------------------------|
| | Дозировка | Кол-во в упаковке | | | |
| Раствор для подкожного введения | | | | | |
| Секукинумаб | 150 мг/мл | 1 | 150 мг* на 0, 1, 2, 3-й неделе, с 4-й ежемесячно | 34 549 | 34 549 |
| Цертолизумаба пэгол | 200 мг/мл | 2 | 400 мг в 1-й день лечения, 2, 4 недели, затем по 200 мг 1 раз в 2 недели | 51 741 | 25 871 |
| Голimumаб | 50 мг/0.5 мл | 1 | 50 мг 1 раз в месяц в один и тот же день | 61 022 | 61 022 |
| Устекинумаб | 45 мг/0.5 мл | 1 | 45 мг** на 0, 4-й неделе, затем каждые 12 недель | 191 200 | 191 200 |
| Адалimumаб | 40 мг/0.8 мл | 2 | 40 мг 1 раз в 2 недели | 58 351 | 29 175 |
| Этанерцепт | 50 мг 1 мл | 4 | по 50 мг 1 раз в неделю | 45 590 | 11 398 |
| Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий | | | | | |
| Инфликсимаб (Ремикейд) | 100 мг | 1 | 5 мг/кг массы тела по схеме на 0, 2 и 6-й неделе, затем каждые 8 недель | 26 115 | 104 459 |
| Инфликсимаб (Биокад) | 100 мг | 1 | | 23 235 | 92 940 |
| Инфликсимаб (Фламмзгис) | 100 мг | 1 | | 23 236 | 92 943 |

Примечание. * – доза для биологически наивных пациентов без среднетяжелого и тяжелого псориаза

** – доза для пациентов <100кг

ном реестре лекарственных средств [27], по среднему значению за 1 мл. Далее, на основании полученных результатов о стоимости разовой дозы и режиме дозирования, был выполнен расчет стоимости курса фармакотерапии для сравниваемых альтернатив за первый и последующий (2-ой) год лечения. Стоимость дополнительных препаратов вошла в стоимость курса фармакотерапии инфликсимабом, а разовая доза препарата была получена исходя из среднего веса пациента – 80 кг.

Как видно из таблицы 1, препараты могут вводиться в виде подкожной или внутривенной инъекции, что соответственно влечет за собой дополнительные затраты на медицинские услуги. Для расчета стоимости применения подкожных лекарственных форм было сделано допущение о том, что пациенты пользуются услугами медицинских работников в течение всего времени применения всех анализируемых препаратов. Затраты на подкожное введение были определены тарифами Московского городского фонда обязательного медицинского страхования (МГФОМС) в размере 39 руб. за одно введение [29]. Стоимость одного инфузионного введения в условиях дневного стационара составила 619 руб. [29].

Затраты на мониторинг также были получены с помощью тарифов МГФОМС [29] за медицинские услуги для лечения ПсА, состояния и контроля за лечением (анализ крови биохимический, магнитно-резонансная томография суставов и т.д.), перечень и средняя частота предоставления которых указаны в действующем стандарте оказания медицинской помощи больным с ПсА в амбулаторных условиях за 365 дней (Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 866н) [30]. Так как пациенты уже имели установленный диагноз, услуги по диагностике ПсА, приведенные в стандарте, не учитывались. Стоимость услуг по мониторингу за один год составила 13 339 руб. для каждого препарата. В связи с тем, что в открытых источниках информации не было найдено данных о различной частоте оказания услуг по мониторингу при применении анализируемых препаратов, мы допустили, что сумма затрат на медицинские услуги одинакова независимо от применяемого ГИБП.

В анализ затрат также были включены расходы, связанные с оказанием медицинской помощи в случае возникновения значимых побочных эффектов (серьезные инфекции и новообразования). Затраты на коррекцию рассчитывались как произведение средней частоты возникновения побочного эффекта у одного пациента в год на его стоимость по тарифам МГФОМС [29]. В связи с тем, что данные о частоте проявления побочных эффектов в вышеописанных работах McInnes et al. [25] и Nash et al. [26] отсутствовали, а информация по безопасности в клинических исследованиях сравнения препаратов с плацебо представлена разнородным образом, в качестве источника информации использовано исследование Goeree et al. [4]. Авторы Goeree et al. [4] смоделировали значения частоты возникновения побочных эффектов в среднем на одного пациента за 3 месяца

для всех, анализируемых препаратов. В соответствии с целью настоящей работы, частота была скорректирована на один год лечения.

На заключительном этапе анализа затрат были рассчитаны суммарные прямые медицинские затраты на терапию ПсА в первый и последующий годы лечения (таблица 2).

Как видно из таблицы 2, секукинумаб в дозе 150 мг обладает наименьшими суммарными затратами на одного пациента, как за первый год лечения, так и за последующий, по сравнению с цертолизумабом пэголом, голimumабом, устекинумабом, адалimumабом, этанерцептом и инфликсимабом.

Анализ «затраты-эффективность»

Для того чтобы определить оптимальную схему терапии ПсА с позиций стоимости достижения эффективности лечения, далее был выполнен анализ «затраты-эффективность» из расчета лечения одного пациента. В качестве критерия эффективности были использованы доли пациентов, достигающих ответа ACR 20/50/70, полученные на основании мета-анализа McInnes et al. [25] и непрямого сравнения Nash et al. [26]. Было сделано допущение о равной эффективности инфликсимаба и его биосимиляров, в виду отсутствия обратных данных. Результаты представлены в таблицах 3 и 4.

Полученные результаты демонстрируют, что терапия активного ПсА с применением секукинумаба в дозе 150 мг характеризуется наименьшим показателем затраты-эффективность по критерию – доля пациентов, достигающих ответа ACR 20/50/70 как за первый, так и за последующий год лечения, по сравнению со всеми анализируемыми препаратами.

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 (три года).

Анализ «влияния на бюджет» был проведен на основании данных исследования Лиля А.М. и соавт. [31], где размер популяции пациентов, получающих ГИБП при ПсА, составил 1001 человек.

Распределение пациентов по долям в разрезе различных ГИБП было рассчитано, опираясь на данные государственных закупок лекарственных препаратов [32].

При моделировании распределения пациентов на различные ГИБП рассмотрена гипотетическая ситуация достижения секукинумабом доли

Таблица 2 – Результаты анализа затрат на одного пациента, руб.

| МНН | Число инъекций | Тип затрат, руб. | | | | |
|--|----------------|------------------|----------|------------|------------------|--------------|
| | | Фармакотерапия | Введение | Мониторинг | Побочные эффекты | Сумма затрат |
| Затраты за 1-ый год терапии, руб. | | | | | | |
| Секукинумаб | 16 | 552 784 | 624 | 13 339 | 783 | 567 530 |
| Цертолизумаба пэгол | 30 | 776 130 | 1 053 | 13 339 | 1 600 | 792 122 |
| Голimumаб | 12 | 732 264 | 468 | 13 339 | 694 | 746 765 |
| Устекинумаб | 6 | 1 147 200 | 234 | 13 339 | 714 | 1 161 487 |
| Адалimumаб | 27 | 787 752 | 1 053 | 13 339 | 803 | 802 947 |
| Этанерцепт | 53 | 604 094 | 2 067 | 13 339 | 707 | 620 207 |
| Инфликсимаб* (Ремикейд) | 8 | 836 792 | 4 952 | 13 339 | 1 634 | 856 717 |
| Инфликсимаб (Биокад) | 8 | 744 632 | 4 952 | 13 339 | 1 634 | 764 557 |
| Инфликсимаб (Фламмеэгис) | 8 | 744 664 | 4 952 | 13 339 | 1 634 | 764 589 |
| Затраты за последующий (2-ой) год терапии, руб. | | | | | | |
| Секукинумаб | 12 | 390 789 | 442 | 12 574 | 739 | 404 544 |
| Цертолизумаба пэгол | 26 | 634 034 | 956 | 12 574 | 1 509 | 649 073 |
| Голimumаб | 12 | 690 230 | 442 | 12 574 | 655 | 703 901 |
| Устекинумаб | 4 | 720 898 | 148 | 12 574 | 674 | 734 294 |
| Адалimumаб | 27 | 787 752 | 993 | 12 574 | 757 | 802 076 |
| Этанерцепт | 52 | 592 696 | 1 912 | 12 574 | 667 | 607 849 |
| Инфликсимаб (Ремикейд) | 7 | 690 163 | 4 085 | 12 574 | 1 541 | 708 363 |
| Инфликсимаб (Биокад) | 7 | 614 152 | 4 085 | 12 574 | 1 541 | 632 352 |
| Инфликсимаб (Фламмеэгис) | 7 | 614 178 | 4 085 | 12 574 | 1 541 | 632 378 |

* – Затраты на фармакотерапию инфликсимабом приведены в сумме с затратами на дополнительные ЛС

Таблица 3 – Результаты анализа «затраты-эффективность» на одного пациента за 1-ый год лечения, руб.

| МНН | ACR 20 | ACR 50 | ACR 70 | CER* за 1-й год по критерию | | |
|--|--------|--------|--------|-----------------------------|-----------|------------|
| | | | | ACR 20 | ACR 50 | ACR 70 |
| Сценарий 1 - Секукинумаб vs все кроме этанерцепта (ACR 16 недель) | | | | | | |
| Секукинумаб | 60% | 37% | 19% | 945 883 | 1 533 865 | 2 987 000 |
| Цертолизумаба пэгол | 45% | 24% | 10% | 1 760 271 | 3 300 508 | 7 921 220 |
| Голimumаб | 69% | 46% | 25% | 1 082 268 | 1 623 402 | 2 987 060 |
| Устекинумаб | 31% | 14% | 5% | 3 746 732 | 8 296 336 | 23 229 740 |
| Адалimumаб | 57% | 35% | 17% | 1 408 679 | 2 294 134 | 4 723 218 |
| Инфликсимаб (Ремикейд) | 66% | 44% | 23% | 1 298 056 | 1 947 084 | 3 724 857 |
| Инфликсимаб (Биокад) | 66% | 44% | 23% | 1 158 420 | 1 737 630 | 3 324 161 |
| Инфликсимаб (Фламмеэгис) | 66% | 44% | 23% | 1 158 468 | 1 737 702 | 3 324 300 |
| Сценарий 2 - Секукинумаб vs Этанерцепт (ACR 24 недели) | | | | | | |
| Секукинумаб | 73% | 52% | 30% | 777 438 | 1 091 404 | 1 891 767 |
| Этанерцепт | 54% | 42% | 10% | 1 148 531 | 1 476 683 | 6 202 070 |

Примечание. * – CER (cost-effectiveness ratio) – показатель «затраты-эффективность»

Таблица 4 – Результаты анализа «затраты-эффективность» на одного пациента за последующий (2-ой) год лечения, руб.

| | ACR 20 | ACR 50 | ACR 70 | CER за 2-ой год по критерию | | |
|--|--------|--------|--------|-----------------------------|-----------|------------|
| | | | | ACR 20 | ACR 50 | ACR 70 |
| Сценарий 1 - Секукинумаб vs все кроме этанерцепта (ACR 16 недель) | | | | | | |
| Секукинумаб | 60% | 37% | 19% | 674 240 | 1 093 362 | 2 129 179 |
| Цертолизумаба пэгол | 45% | 24% | 10% | 1 442 384 | 2 704 471 | 6 490 730 |
| Голimumаб | 69% | 46% | 25% | 1 020 146 | 1 530 220 | 2 815 604 |
| Устекинумаб | 31% | 14% | 5% | 2 368 690 | 5 244 957 | 14 685 880 |
| Адалimumаб | 57% | 35% | 17% | 1 407 151 | 2 291 646 | 4 718 094 |
| Инфликсимаб (Ремикейд) | 66% | 44% | 23% | 1 073 277 | 1 609 916 | 3 079 839 |
| Инфликсимаб (Биокад) | 66% | 44% | 23% | 958 109 | 1 437 164 | 2 749 357 |
| Инфликсимаб (Фламмэгис) | 66% | 44% | 23% | 958 148 | 1 437 223 | 2 749 470 |
| Сценарий 2 - Секукинумаб vs Этанерцепт (ACR 24 недели) | | | | | | |
| Секукинумаб | 73% | 52% | 30% | 554 170 | 777 969 | 1 348 480 |
| Этанерцепт | 54% | 42% | 10% | 1 125 646 | 1 447 260 | 6 078 490 |

Примечание. * – CER (cost-effectiveness ratio) – показатель «затраты-эффективность»

25%. Для этого необходимо со всех препаратов в сумме вычесть 19%. Расчет процента снижения доли проводился по средневзвешенному, для того чтобы избежать ситуации «обнуления» минимальных долей препаратов, т.е. чем выше была доля препаратов, тем больше она сокращалась. Результаты и структура схемы назначения препаратов представлены на рисунках 3 и 4.

Согласно полученным результатам, назначение секукинумаба дополнительным 19% биологически-наивным пациентам с ПсА может привести к экономии бюджетных средств в размере 468 млн. руб. и 1,5 млрд. руб. за первый год и три года лечения, соответственно, на 1001 пациента, по сравнению с применением голimumаба, цертолизумаба пэ-

гола, устекинумаба, этанерцепта, адалimumаба и инфликсимаба (в т.ч. биосимиляров).

На основании вышеизложенных методов анализа была разработана фармакоэкономическая модель, которая является визуализированным представлением результатов проведенного исследования и способна экстраполировать полученные в ходе работы данные на уровень региона или медицинской организации, путем изменения количества пациентов, тарифов на медицинские услуги, а также стоимости препаратов.

Таким образом, модель упрощает применение результатов, а также позволяет пользователю моделировать ситуацию в режиме реального времени и поддерживать актуальность полученных данных.

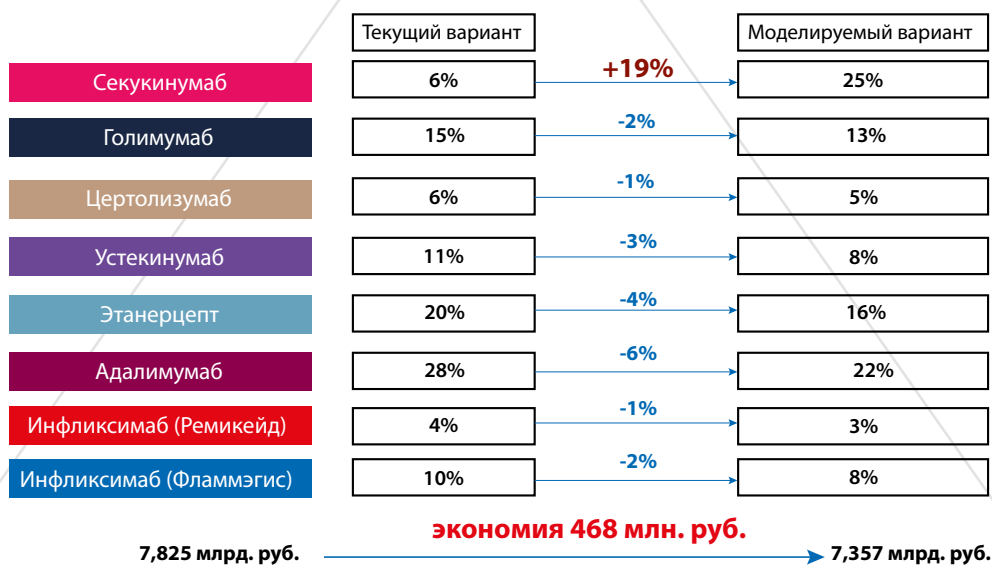


Рисунок 3. Результаты анализа «влияния на бюджет» за первый год терапии (1001 пациент)

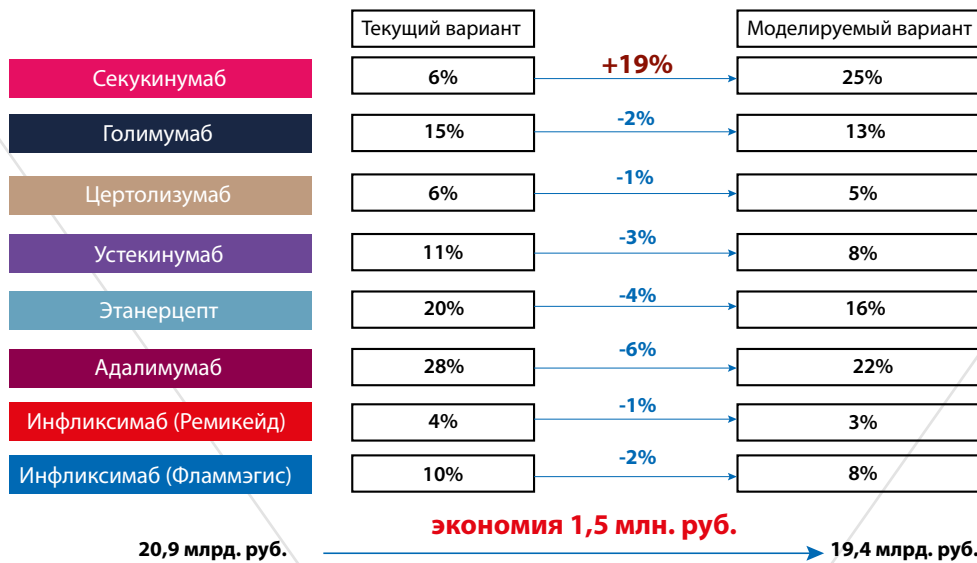


Рисунок 4. Результаты анализа «влияния на бюджет» за три года терапии (1001 пациент)

Обсуждение

Проведенный анализ позволяет экономически обосновать расширение использования секукинумаба в качестве ГИБП первой линии при лечении псориатического артрита. Действительно, ввиду того, что его эффективность и безопасность не уступают таковым других ГИБП, фармакоэкономические аргументы должны стать решающими в выборе терапии.

Сильной стороной настоящего анализа является то, что он базируется на результатах практически всех крупных рандомизированных исследований эффективности и безопасности ГИБП при ПсА.

Однако, анализ имеет и ряд ограничений. Так в качестве признаков эффективности лечения принято достижение критериев ACR20/50/70 на 16 неделях терапии. Выбор их был обусловлен тем фактом, что именно они используются в качестве первичных и вторичных конечных точек РКИ. В то же время современная доктрина лечения псориатического артрита в качестве эффективности лечения рассматривает достижение низкой или минимальной активности заболевания к 6 месяцам терапии. В случае, если таковые уровни активности не достигнуты, препарат подлежит смене. Из этих же соображений 6 месяцев являются важной временной точкой для фармакоэкономической оценки.

Настоящий анализ базируется исключительно на данных РКИ. С одной стороны, они отличаются высокой точностью оценки эффекта и безопасности препарата. С другой стороны, включаемые популяции больных сильно отличаются от таковых в реальной клинической практике, что обычно приводит к переоценке эффективности и недооценке частоты серьезных нежелательных явлений. К сожалению, на настоящий момент отсутствуют пригодные для проведения фармакоэкономического анализа данные реальной клинической практики по применению ГИБП для лечения активного ПсА.

Интересен факт, что полученные в настоящем исследовании результаты о фармакоэкономической целесообразности назначения секукинумаба в дозе 150 мг биологически наивным пациентам с активным ПсА соотносятся с опубликованными данными зарубежных авторов [33,34].

Выводы

В ходе фармакоэкономической оценки применения секукинумаба в лечении активного псориатического артрита было установлено:

1. Согласно результатам анализа прямых затрат, было выявлено, что представленная стоимость курса терапии секукинумабом 150 мг в среднем на 28% и 40% ниже стоимости лечения цертолизумабом пэголом, голимумабом, устекинумабом, адалимумабом, этанерцептом и инфликсимабом (в т.ч. биосимилярами) в первый и последующие годы терапии, соответственно.

2. Оценка затрат и эффективности показала, что лечение ПсА с помощью секукинумаба в дозе 150 мг характеризуется меньшими затратами за единицу эффективности (доля пациентов, достигающих ответа

ACR 20/50/70), относительно показателей цертолизумаба пэголо, голимумаба, устекинумаба, адалимумаба, этанерцепта и инфликсимаба как в первый, так и последующие годы терапии.

3. Предполагаемое моделью назначение секукинумаба вместо цертолизумаба пэголо, голимумаба, устекинумаба, адалимумаба, этанерцепта и инфликсимаба (в т.ч. биосимиляры) 19% пациентов приводит к экономии бюджетных средств в размере 468 млн. руб. и 1,5 млрд. руб. за первый и три года лечения, соответственно, на рассчитанную популяцию пациентов.

По результатам исследования установлена фармакоэкономическая целесообразность применения секукинумаба в дозе 150 мг как препарата первой линии ГИБП для лечения активного ПсА, что доказывает выдвинутую ранее гипотезу.

Список литературы

- Liu JT, Yeh HM, Liu SY, et al. Psoriatic arthritis: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *World J Orthop* 2014;5:537-43
- Заболееваемость всего населения России в 2017 году. Статистические материалы. Москва, 2018. [Zabolevaemost' naseleniya Rossii v 2017 g. Statisticheskie materialy [Morbidity of the population of Russia in 2014. Statistical materials]. Moscow; 2018
- Lee S, Mendelsohn A, Sarnes E. The burden of psoriatic arthritis: a literature review from a global health systems perspective. *P T* 2010;35:680-9. <https://www.ptcommunity.com/journal/article/archives/2010/12/680/burden-psoriatic-arthritis>
- Goeree R, Chiva-Razavi S, Gunda P, et al. Cost-effectiveness analysis of secukinumab for the treatment of active psoriatic arthritis: a Canadian perspective, *Journal of Medical Economics* 2018; 21:2, 163-173. doi: 10.1080/13696998.2017.1384737
- Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 499-510.
- Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1060-71.
- Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1368-77.
- Baranaukaite A, Raffayova H, Kungurov NV, et al. Infliximab plus methotrexate is superior to methotrexate alone in the treatment of psoriatic arthritis in methotrexate-naive patients: the RESPOND study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:541-8.
- Eder L, Thavaneswaran A, Chandran V, Gladman DD. Tumour necrosis factor alpha blockers are more effective than methotrexate in the inhibition



- of radiographic joint damage progression among patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1007–11.
10. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, Gladman DD, et al., Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis, *Care Res (Hoboken)*. 2019 Jan;71(1):2-29. doi: 10.1002/acr.23789. Epub 2018 Nov 30.
 11. Национальные клинические рекомендации по терапии псориатического артрита <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=806#/text>, ссылка действительна на 19.12.2018
 12. Maneiro JR, Salgado E., et al. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1872-5. DOI: 10.1093/rheumatology/keu172.
 13. Balsa A., Lula S., Marshall L. et al. The comparative immunogenicity of biologic therapy and its clinical relevance in psoriatic arthritis: a systemic review of the literature. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2018;5:575-584. DOI:10.1080/14712598.2018.1450385
 14. Mahmood F, Coates LC, Helliwell PS. Current concepts and unmet needs in psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2018; 37(2):297-305. DOI: 10.1007/s10067-017-3908-y
 15. Stamp LK, James LJ, Cleland LG. Interleukin-17: the missing link between T-cell accumulation and effector cell actions in rheumatoid arthritis? *Immunol Cell Biol*. 2004;82(1):1-9.
 16. Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний: фокус на ингибиторы интерлейкина 17. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(1):68-86 [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for immunoinflammatory rheumatic diseases: a focus on inhibitors of interleukin-17. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(1):68-86. (In Russ.)]. doi.org/10.14412/1995-4484-2017-68-86
 17. Mease PJ, McInnes IB, Kirkham B, et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17A in patients with psoriatic arthritis. *N Engl J Med* 2015;373:1329-39
 18. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;386:1137-46
 19. Kavanaugh A, Mease PJ, Reimold AM, et al. Secukinumab for longterm treatment of psoriatic arthritis: 2-year follow-up from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Care Res* 2016;69:347-55
 20. Mease PJ, Kavanaugh A, Reimold A, et al. Secukinumab provides sustained improvements in the signs and symptoms of active psoriatic arthritis through 3 years: efficacy and safety results from a phase 3 trial [abstract]. *Arthritis Rheum* 2016;68
 21. Инструкция по медицинскому применению препарата Козантикс РУ- ЛП-003780 http://grls.rosminzdrav.ru/GrLs_View_v2.aspx?routingGuid=1dfef964-ca68-4d7d-9d74-abeb1177c983&t=72fa9e10-c214-4e87-8bda-7e304540f957
 22. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Сороковиков И.В. Методологические основы анализа «затраты-эффективность» // *Фармакоэкономика: теория и практика*. - 2014. - Т.2, №2. - С.23-26
 23. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Угрехелидзе Д.Т. Методологические основы анализа «влияния на бюджет» // *Фармакоэкономика: теория и практика*. - 2015. - Т.3, №4. - С.5-8 DOI: <https://doi.org/10.30809/phe.4.2015.5>
 24. Ягудина РИ, Куликов АЮ, Серпик ВГ. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2009. 4:10-13. [Yagudina R, Kulikov A, Serpik V. Discounting for pharmacoeconomic evaluation. *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2009. 4:10-13].
 25. McInnes IB, Nash P, Ritchlin C, et al. Secukinumab for psoriatic arthritis: comparative effectiveness versus licensed biologics/apremilast: a network meta-analysis. *J. Comp. Eff. Res*. 10.2217/ceer-2018-0075
 26. Nash P, McInnes IB, Mease P, et al. Secukinumab for psoriatic arthritis: comparative effectiveness results versus etanercept up to 24 weeks using a matching-adjusted indirect comparison 2016.*Int J Rheum Dis*.19(S2)_163.
 27. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>, 01.12.2018
 28. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>, 01.12.2018
 29. Федеральный Фонд обязательного медицинского страхования. Тарифы на медицинские услуги. Режим доступа: <http://www.mgfoms.ru/strahovuye-kompanii/tarifi>, 01.12.2018
 30. Приказ Минздрава России от 09.11.2012 N 866н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при анкилозирующем спондилите, псориатическом артрите, других спондилоартритах»
 31. Лиля АМ, Древалъ РО, Шипицын ВВ. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации. *Современная ревматология*. 2018;12(3):112–119 [Lila AM, Dreval RO, Shipitsyn VV. Assessment of organization of medical care and drug provision for patients with rheumatic diseases, and the socioeconomic burden of these diseases in the Russian Federation. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(3):112–119.] doi: 10/14412/1996-7012-2018-3-112-119
 32. Официальный сайт в единой информационной системе в сфере закупок. Режим доступа: <http://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>, 01.12.2018
 33. Goeree R, Chiva-Razavi S, Gunda P, et al. Cost-effectiveness analysis of secukinumab for the treatment of active psoriatic arthritis: a Canadian perspective, *Journal of Medical Economics* 2018; 21:2, 163-173. doi: 10.1080/13696998.2017.1384737,
 34. Buchanan V, Sullivan W, Graham C, et al. Cost Effectiveness of Secukinumab for the Treatment of Active Psoriatic Arthritis in the UK *PharmacoEconomics* 2018 <https://doi.org/10.1007/s40273-018-0674-x>

PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF SECUKINUMAB USE AS A FIRST-LINE BIOLOGIC IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS

Yagudina, R.I.¹, Kulikov A. Yu.¹, Serpik V.G.¹, Logvinyuk P.A.¹, Protsenko M.V.¹, Goloenko N.G.¹, Korotaeva T.V.², Zhilyaev E. V.³, Evstigneeva L.P.⁴, Lytkina K.A.⁵

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of The Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

² Federal State Budgetary Scientific Institution "Rheumatology Research Institute named after V.A. Nasonov" (FNBI NIIR A. A. Nasonova).

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Continuing Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation (FSBEI DPO RMANPO of the Ministry of Health of Russia).

⁴ State budgetary institution of health care of the Sverdlovsk region «Sverdlovsk regional clinical hospital No1» (GBUZ SO «SOKB No 1»).

⁵ State budgetary institution of health care «City Clinical Hospital No4 of the Moscow City Health Department» (GBUZ GKB No4 DZM).

Abstract. Possessing a high prevalence and disability, psoriatic arthritis (PsA) is a serious socio-economic burden for the patient and for society. Therefore, the choice of the PsA treatment strategy requires focusing on not only the prevention and control of the disease but also the effective allocation of the available resources of the healthcare system. **Objective.** In this regard, the purpose of this study was to conduct a comparative pharmacoeconomic evaluation of biologics: secukinumab (Cosentyx), golimumab (Simponi®), certolizumab pegol (Cimzia®), Ustekinumab (Stelara®), adalimumab (Humira®), etanercept (Enbrel®) and infliximab (Remicade®, Flammegis®, Infliximab produced by local BIOCAD company). **Materials and methods.** Based on data on the effectiveness of compared treatment regimens, data on the cost of drugs and medical services, as well as the frequency of their provision, an analysis of direct costs, cost-effectiveness analysis, as well as budget impact analysis were carried out. **Results.** The cost analysis educed that the amount of direct costs for treatment with secukinumab 150 mg for 'biologic-naive' patients with active PsA is on average 28% and 40% lower than the cost of treatment with certolizumab pegol, golimumab, ustekinumab, adalimumab, etanercept and infliximab in the first and subsequent years of therapy, in accordance. Estimation of costs and efficacy showed that treatment of PsA with secukinumab 150 mg is characterized by lower costs per unit of effectiveness (ACR 20/50/70 response), relative to the indicators of the compared drugs in the first and subsequent years of therapy. The assumed prescription of secukinumab instead of certolizumab pegol, golimumab, ustekinumab, adalimumab, etanercept, and infliximab (including biosimilar) 19% of patients with active PsA leads to budget savings of 468 million rubles and 1.5 billion rubles for the first and three years of treatment, in accordance, on the calculated patient population. **Conclusion.** According to the results of the study, the pharmacoeconomic feasibility of using secukinumab 150 mg as a first-line line biologic for the treatment of active PsA has been established.

Key words: psoriatic arthritis, secukinumab, pharmacoeconomics, cost analysis, cost-effectiveness, budget impact.