

Фармакоэкономический анализ применения препарата тоцилизумаб в форме для подкожного введения у пациентов с ревматоидным артритом

Зырянов С.К.¹, Чеберда А.Е.², Белоусов Д.Ю.²

¹ — кафедра клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, г. Москва

² — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

Резюме. Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом), обычно с поражением пяти и более суставов, и системным поражением внутренних органов. РА обычно приводит к необратимой утрате функции суставов и системным воспалительным изменениям. Основная цель лечения заболевания — обеспечить сохранение высокого качества жизни путём подавления воспаления и клинических симптомов, предотвращения структурного поражения суставов, нормализации функции и социальных возможностей пациента. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) позволяют добиваться данных результатов при недостаточной эффективности других схем лечения. Одним из современных, хорошо показавших себя в клинических исследованиях ГИБП является тоцилизумаб, доступный как во внутривенной, так и в подкожной форме. Однако, в настоящее время требуется не только подтверждение клинической эффективности, но и фармакоэкономической целесообразности медицинской технологии, чему и посвящён настоящий анализ. *Цель.* Оценить фармакоэкономические преимущества подкожной (п/к) формы лекарственного препарата Актемра® (тоцилизумаб) по сравнению с внутривенной (в/в) формой введения у пациентов с РА. *Методология.* Для проведения фармакоэкономического анализа, на основании существующих стандартов и российской клинической практики была построена модель «древо принятия решения». Число пациентов в каждой моделируемой группе составило 1 000 человек. Анализ проводится с позиции российской системы здравоохранения в рамках системы обязательного медицинского страхования. В качестве источника данных о клинической эффективности (действенности) использованы результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований, в которых изучалась эффективность, безопасность и переносимость сравниваемых препаратов. Горизонт исследования составил 1 год. В качестве критериев эффективности были выбраны доля пациентов, достигших клинического ответа по критериям Американской коллегии ревматологов и доля пациентов с ремиссией и низкой активностью заболевания по индексу активности заболевания DAS28. Критерием оценки безопасности послужили частота развития нежелательных явлений (НЯ) и частота отмен по причине НЯ. На основании существующих стандартов была выполнена оценка параметров использования ресурсов здравоохранения. На основании результатов моделирования был выполнен анализ минимизации затрат (СМА) и анализ влияния на бюджет (ВИА). Устойчивость результатов была проверена путём однофакторного анализа чувствительности (СА). *Результат.* При СМА анализе показатель минимизации затрат составил -68 347 289 руб. в пользу п/к формы тоцилизумаба, что указывает на существенную экономию при использовании данной формы. ВИА из расчёта на 100 тыс. населения РФ выявил связанное с п/к формой препарата снижение бюджетного бремени в размере 5,4% (что составляет 17 155 170 руб. на 100 тыс. населения или 68 347 руб. на одного пациента). При проведении СА анализа было установлено, что полученный результат устойчив к колебаниям цены на препарат в пределах 5% стоимости, что является положительным результатом для дорогостоящего препарата. *Вывод.* Применение п/к формы препарата тоцилизумаб позволяет снизить затраты на 68 347 289 руб. в моделируемой группе численностью в 1 000 пациентов с РА и добиться снижения бюджетного бремени на 5,4% (что означает экономию 17 155 170 руб. на 100 тыс. населения РФ). Данное обстоятельство позволяет говорить о фармакоэкономической целесообразности применения п/к формы препарата тоцилизумаб при терапии РА в РФ.

Ключевые слова: тоцилизумаб, ревматоидный артрит, подкожное введение, фармакоэкономика, анализ минимизации затрат, анализ влияния на бюджет

Pharmacoeconomic analysis of subdermal tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis

Ziryayov S.K.¹, Cheberda A.E.², Belousov D.U.²¹ — Department of clinical pharmacology Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Russian Federation, Moscow² — LLC «Center of pharmacoeconomic researches», Russian Federation, Moscow

Abstract. Rheumatoid arthritis (RA) is an autoimmune disease with unknown etiology that is characterized by chronic, erosive arthritis (synovitis), usually affecting more than five joints, and systemic impairment of internal organs. It usually leads to irreversible functional impairment of affected joints, and systemic inflammatory changes. The main goal of therapeutic strategies for RA focuses on preserving quality of life by suppressing the inflammation, preventing structural alteration of joints and other clinical manifestations, normalization of patient's social functioning. Genetically engineered biological response modifiers (GEBRM) are a class of drugs that allow the aforementioned results to be attained in patients who have not obtained the required clinical response from other therapeutic approaches. One of the modern GEBRM that have performed well in clinical trials is tocilizumab, which is available in both subcutaneous and intravenous formulation. Currently, not only clinical efficacy and safety, but also pharmacoeconomic expediency of a treatment regimen must be evaluated, which is the goal of current investigation. *Aim.* To assess the respective pharmacoeconomic performances of subcutaneous and intravenous forms of tocilizumab in Russian patients suffering from RA. *Methodology.* A decision-tree model was constructed for this pharmacoeconomic analysis based on Russian healthcare standards and clinical practice. Each modelled group contained 1000 patients. The analysis was performed from the point of view of Russian healthcare system within context of Mandatory Medical Insurance system. Randomized controlled clinical trials investigating safety and efficacy of analyzed drugs were used as source of efficacy and safety data. Time horizon of pharmacoeconomic analysis was set at 1 year. Clinical response per American college of rheumatology criteria and proportion of patients achieving remission or low activity of RA per DAS28 score were used as efficacy criteria. Safety criteria used were adverse event (AE) frequency and frequency of discontinuation due to AEs. Existing Russian RA treatment standard was used to calculate the healthcare resources utilization parameters. Modelling results were used to carry out Cost Minimization Analysis (CMA) and Budget Impact Analysis (BIA). Single-factor sensitivity analysis (SA) was used to ensure the results are robust to changes in market situation. *Result.* CMA factor has been determined to be -68 347 289 rubles in favor of subcutaneous tocilizumab, which indicates significant reduction of costs when using this drug form. Furthermore, BIA, when performed for 100 000 of Russian population indicates a 5.4% reduction of budgetary burden (which equals 17 155 170 rubles per 100 000 of population or 68 347 per patient). SA has proven that results are robust to price fluctuations of up to 5%, which is a good result for a high-cost pharmaceutical. *Conclusion.* Use of subcutaneous form of tocilizumab results in cost reduction of 68 347 289 rubles, decreases the budgetary burden by 5,4% (17 155 170 rubles per 100 000 of Russian population). This indicates that use of subcutaneous tocilizumab for therapy of RA in Russian Federation is pharmacoeconomically justified.

Key words: tocilizumab, pharmacoeconomics, rheumatoid arthritis, cost-minimization analysis, budget impact analysis

Автор, ответственный за переписку:

Чеберда Алексей Евгеньевич — к.м.н., MBA, зам. ген. директора ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; e-mail: alx@consultant.com; www.HealthEconomics.ru

Введение

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом (синовитом), обычно с поражением пяти и более суставов, и системным воспалительным поражением внутренних органов. Для РА типично развитие персистирующего синовита, приводящего к разрушению сустава и необратимой утрате функции, системного воспаления, а также наличие аутоантител [29].

Данным заболеванием могут страдать все возрастные группы, включая детей и лиц пожилого возраста обоих полов. Пик начала заболевания приходится на возраст 30-55 лет.

Согласно данным государственной статистики в РФ в 2014 г. больных с РА (серопозитивный и серонегативный) было:

- зарегистрировано (распространённость) — 299 837 больных (205,0 чел. на 100 тыс. населения) [34], из них:
 - дети (0-14 лет) — 2 875 чел. (11,8 на 100 тыс. населения),
 - дети (15-17 лет) — 985 чел. (24,8 на 100 тыс. населения),
 - взрослые — 295 977 чел. (251,0 на 100 тыс. населения), из них, лица старше трудоспособного возраста — 153 389 чел. (436,4 на 100 тыс. населения);
- диагноз, установлен впервые в жизни (заболеваемость) — 31 538 чел. (21,6 на 100 тыс. населения) [34]:
 - дети (0-14 лет) — 854 чел. (3,5 на 100 тыс. населения),
 - дети (15-17 лет) — 286 чел. (7,2 на 100 тыс. населения),

- взрослые — 30 398 чел. (25,8 на 100 тыс. населения), из них, лица старше трудоспособного возраста — 11 340 чел. (32,3 на 100 тыс. населения).

Наблюдается прирост распространённости и заболеваемости РА в РФ, что может быть результатом активного информирования практикующих врачей о новых достижениях в диагностике и лечении РА, особенно его ранней стадии [28, 29, 34].

Клиническими симптомами при РА, которые заставляют обратиться пациента к врачу, являются боль в суставах, припухлость и уменьшение объема движений в пораженных суставах и др.

Современные принципы лечения РА были определены в рекомендациях международной рабочей группы, опубликованных в 2010 году и получивших название «Treat to Target» (T2T), или «Лечение до достижения цели» [21].

Основная цель лечения РА — обеспечить максимально продолжительное сохранение высокого качества жизни путём подавления воспаления и клинических симптомов, предотвращения структурного поражения суставов, нормализации функции и социальных возможностей пациента. Непосредственная цель медикаментозной терапии — достижение ремиссии или, по крайней мере, низкой активности заболевания. Пока не будет достигнута эта цель, необходимо регулярно оценивать показатели активности РА, такие как DAS, DAS28, CDAI и SDAI (ежемесячно при умеренной или высокой активности), структурные изменения и нарушения функции суставов и на основании полученных данных пересматривать проводимую лекарственную терапию не реже одного раза в 3 мес. [18, 22, 31].

В современных рекомендациях указано, что всем без исключения больным РА показано лечение базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), которые следует назначать как можно раньше — в течение 3–6 мес. после появления симптомов заболевания. Нестероидные противовоспалительные препараты могут применяться для уменьшения боли в суставах, однако они не влияют на прогрессирование деструктивных изменений [18, 22, 31].

Глюкокортикостероиды в низких или средних дозах обычно служат дополнением к БПВП и используются в качестве *bridge* (от *англ.* мост) терапии для купирования обострения до начала действия БПВП.

Препаратом первой линии в лечении РА остаётся метотрексат (МТ) в стартовой дозе 10–15 мг/нед, которую увеличивают каждые 2–4 недели до 25–30 мг/нед в зависимости от эффективности и переносимости.

Лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) рекомендуется начинать при недостаточной эффективности (т.е. при сохранении умеренной или высокой активности) монотерапии МТ или комбинированной терапии МТ и другими

БПВП, которые должны применяться в адекватных дозах в течение по крайней мере 3 мес. [18, 22, 31].

Эффективность монотерапии ГИБП изучалась в многочисленных клинических исследованиях и регистрах. Одним из современных ГИБП, который подтвердил свою эффективность в монотерапии (превосходит метотрексат, превосходит ингибитор ФНО-α (адалимумаб) и сопоставим при использовании как в режиме монотерапии, так и в комбинации с МТ) является **тоцилизумаб** — Актемра® (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.).

Однако, сегодня требуется не только подтверждение клинической эффективности и безопасности той или иной медицинской технологии, но и подтверждение экономической целесообразности применения нового метода лечения, чему и посвящён данный анализ.

Цель исследования

Оценить фармакоэкономические преимущества подкожной формы лекарственного препарата Актемра® (тоцилизумаб) по сравнению внутривенной формой введения у пациентов с РА.

Задачи исследования

1. Определить современные подходы к лечению пациентов с РА.
2. Провести информационный поиск результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ) об эффективности современных методов лечения данной нозологии.
3. На основании анализа результатов РКИ определить показатели клинической эффективности.
4. Оценить совокупную стоимость терапии препаратами сравнения.
5. Определить все связанные с применением сравниваемых медицинских технологий прямые медицинские затраты и провести их оценку.
6. Провести анализ минимизации затрат.
7. Выявить влияние на бюджет в результате возможного переключения пациентов с одной схемы терапии на другую.
8. Провести анализ чувствительности полученных результатов.

Методология исследования

Фармакоэкономический анализ был проведён согласно отраслевому стандарту «Клинико-экономические исследования», применяемому в Российской Федерации (РФ) [30].

Был проведён поиск научных публикаций, посвящённых РКИ, сетевым мета-анализам и систематическим обзорам применения ГИБП у больных РА. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane

Library, EMBASE. Ключевым словам были: «clinical trials», «meta-analysis», «economics», «pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «rheumatoid arthritis», «tocilizumab», «pharmacoeconomics», «cost-minimization analysis», «budget impact analysis».

Критерии включения. В анализ вошли публикации, в которых описывались РКИ, изучавшие эффективность и безопасность применения ГИБП при РА.

Критерии исключения. В анализ не вошли исследования, целью которых была только сравнительная экономическая оценка методов терапии РА.

Целевой популяцией являются российские пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом «ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности».

Количество анализируемых пациентов: в каждую моделируемую альтернативную группу было включено по 1 000 больных.

Перспектива анализа. Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции российской системы здравоохранения в рамках системы обязательного медицинского страхования (ОМС) на федеральном и региональном уровне.

Целевая аудитория. Основной аудиторией являются терапевты, ревматологи, клинические фармакологи, специалисты по экономике здравоохранения, специалисты территориальных фондов обязательного медицинского страхования (ТФОМС), члены формулярных комитетов, лица, принимающие решения в здравоохранении на федеральном и региональном уровне.

Временной горизонт. Исследование охватывает период назначения альтернативных схем терапии в течение 1 года, исходя из предположения, что в течение этого периода времени пациенты получают максимальную пользу от лечения, или препарат будет отменён из-за неэффективности или развития нежелательных явлений (НЯ).

Препараты сравнения. В рамках данного фармакоэкономического анализа препаратами сравнения являются две формы препарата тоцилизумаб:

- Актемра® для в/в введения — 8 мг/кг каждые 4 недели;
- Актемра® для п/к введения — 162 мг каждую неделю.

Источники данных о сравнительной клинической эффективности: результаты РКИ, изучавшего эффективность и безопасность препаратов сравнения при РА со средней или высокой степенью активности.

Критерии клинической эффективности:

- доля пациентов, достигших клинического ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) — ACR20, ACR50, ACR70;
- доля пациентов с ремиссией и низкой активностью по индексу DAS28.

Критерии безопасности:

- частота развития НЯ;
- частота отказа от терапии из-за развития НЯ.

Источник данных о ценах на сравниваемые препараты: розничные цены по РФ за январь — декабрь 2015 г. на сравниваемые препараты (по данным IMS Russia «Розничный аудит лекарственных средств в РФ»).

Параметры использования ресурсов здравоохранения. Были рассчитаны прямые медицинские затраты, включающие следующие компоненты:

- стоимость основной фармакотерапии (в качестве цен на препараты сравнения рассматривались средневзвешенные цены тендеров, проведённых в РФ в 2015 году, на основе данных IMS Health Russia [25];
- стоимость введения лекарственных препаратов;
- стоимость коррекции НЯ;
- стоимость, ассоциированная с визитами в дневной стационар, госпитализациями;
- стоимость ведения пациентов с РА со средней или высокой степенью активности, не относящаяся напрямую к препаратам сравнения, рассчитанная по Стандартам первичной медико-санитарной помощи больным с РА [33].

В качестве цен на диагностику, лабораторные и инструментальные методы исследований были взяты тарифы на медицинские услуги, утверждённые приказом Московского городского ФОМС в 2015 г. [35].

Обзор клинико-экономической модели. Предполагается, что взрослые пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом «РА со средней или высокой степенью активности» начинают терапию одним из изучаемых препаратов сравнения. В ходе курса терапии для каждого препарата регистрируется набор параметров клинической эффективности и безопасности. Параметры симулируемых моделируемых альтернативных групп учитывают особенности и долгосрочные тенденции состояния здоровья населения РФ [1, 32, 36].

Модель оценивает экономическую эффективность препаратов сравнения и основана на результатах РКИ. Поскольку РКИ показали равную эффективность препаратов сравнения, модель представляет собой анализ минимизации затрат и «влияния на бюджет» конкретного препарата, предоставляя краткосрочные экономические оценки и влияние на здоровья пациентов с РА (рис. 1).

Анализ минимизации затрат (Cost-Minimization Analysis / CMA). Так как у сравниваемых стратегий одинаковые показатели эффективности, то оценено снижение затрат в расчёте на одного пациента.

Анализ влияния на бюджет (Budget Impact Analysis / BIA) при допущении приоритетного использования препарата Актемра® для подкожного введения в закупках вместо препарата Актемра® для в/в введения.

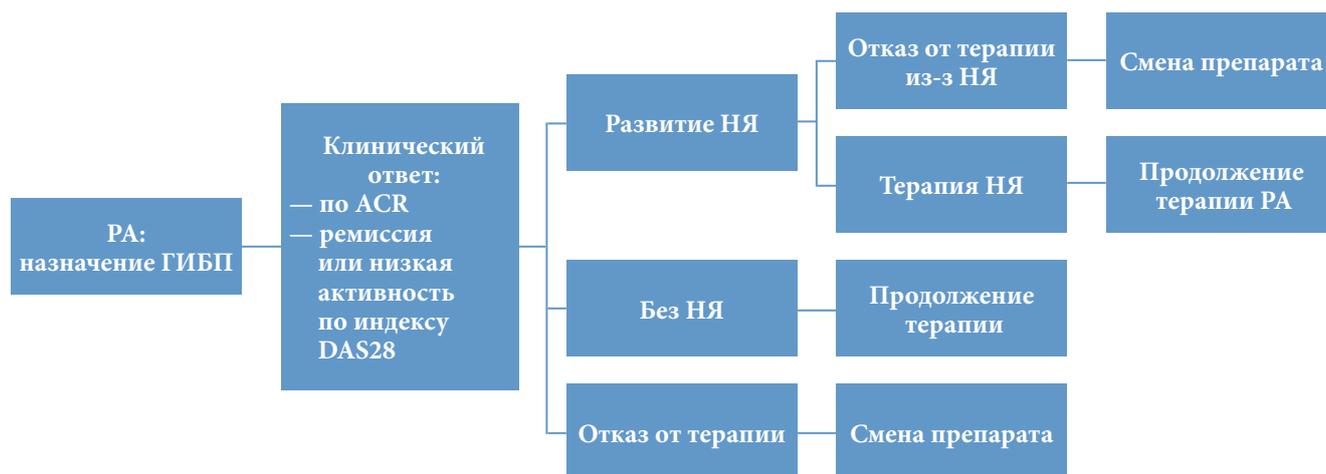


Рис. 1. Древо «принятия решения» для оценки фармакоэкономической эффективности стратегии лечения разными методами введения тоцилизумаба при ревматоидном артрите

Анализ чувствительности (Sensitive Analysis / SA). Проведён однофакторный анализ чувствительности с вариацией цены препаратов сравнения, путём последовательного увеличения каждого из них на +25% и уменьшение на -25% с шагом в 5%.

Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания, НЯ и результатов не производился, т.к. временной горизонт анализа не превышает 12 месяцев [37].

Допущения. Непрямые, немедицинские затраты (социальные выплаты и прочее), которые напрямую связаны с эффективностью противоревматической терапии не учитываются. Также в рамках данного анализа были сделаны следующие допущения:

- смертность в моделируемых группах признана незначительной;
- терапевтические вмешательства из-за развития НЯ учитываются в модели один раз.

Прочее. Все расчёты выполнены в рублёвых ценах 2015 года. Окончательные данные выражены в показателях минимизации затрат и экономии бюджета. Все расчёты произведены в MS Excel, доступны и «прозрачны» для анализа.

Результаты

Обзор клинических исследований. В исследовании I-II фазы 162 больных с недостаточным эффектом БПВП были рандомизированы в группы для получения тоцилизумаба и плацебо; в обеих группах тоцилизумаба (4 и 8 мг/кг) было продемонстрировано достоверное улучшение [14]. Монотерапия тоцилизумабом по эффективности значительно превосходила монотерапию МТ у больных с неадекватным ответом на БПВП [11, 14].

В исследовании SATORI частота ответа по критериям ACR20 составила 80,3% в группе тоцилизумаба и 25,0% в группе МТ [13].

В исследовании SAMURAI монотерапия тоцилизумабом обеспечивала более медленное рентгенологическое прогрессирование и улучшение клинического ответа по сравнению с МТ, однако следует отметить низкую среднюю дозу последнего в данном исследовании [11].

В исследовании AMBITION 673 пациента, которые ранее не принимали МТ (или он был отменён ≥6 месяцев до включения в исследование по причинам отличным от неэффективности), получали монотерапию тоцилизумабом или МТ (дозу увеличивали до 20 мг/нед в течение 8 недель); спустя 24 недели частота достижения ответа по критериям ACR и ремиссии по индексу DAS28 оказалась достоверно выше в группе тоцилизумаба [10].

Таким образом, положительные результаты исследований SATORI, SAMURAI и AMBITION позволили говорить о тоцилизумабе, как о первом ГИБП, который более эффективен, чем стандартная монотерапия МТ [7].

Обнадёживающие результаты упомянутых выше исследований позволили поставить следующий вопрос — необходима ли комбинация МТ + тоцилизумаб или возможно переключение на монотерапию тоцилизумабом с отменой МТ. В исследовании ACT-RAY пациентов с неадекватным ответом на МТ переводили на монотерапию тоцилизумабом или продолжали комбинированную терапию МТ + тоцилизумаб. В обеих группах было отмечено существенное улучшение, а комбинированная терапия не превосходила по эффективности монотерапию тоцилизумабом [5, 8].

Несколько противоречивые результаты были получены в исследовании SURPRISE, в котором комбинированная терапия МТ + тоцилизумаб у больных с неадекватным ответом на МТ позволяла чаще достичь ремиссии по индексу DAS28 по сравнению с монотерапией тоцилизумабом, однако

достоверных различий по всем другим критериям оценки эффективности между двумя группами выявлено не было [23].

Результаты исследования FUNCTION подтверждают статистически достоверное увеличение частоты ремиссии по DAS28 как при комбинированной терапии МТ + тоцилизумаб, так и при монотерапии препаратом тоцилизумаб [2].

В исследованиях ACT-SURE [20] и ACT-STAR [24], в которых оценивали безопасность терапии в реальной клинической практике у больных с активным РА, улучшение симптомов также было сопоставимым при монотерапии тоцилизумабом и комбинированной терапии БПВП + тоцилизумаб.

Долгосрочные результаты исследования STREAM подтвердили, что длительная монотерапия тоцилизумабом не ассоциируется с клинически значимым снижением эффективности — частота ответа по критериям ACR и улучшение индекса DAS28 оставались стабильными в течение 5 лет монотерапии [12].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности тоцилизумаба как в комбинации с МТ, так и в режиме монотерапии.

В исследовании ADACTA, в котором сравнивали монотерапию препаратами тоцилизумаб и адалимумаб, по всем показателям эффективности (в том числе по основному — изменению индекса DAS28) тоцилизумаб достоверно превосходил адалимумаб при сопоставимой переносимости [6], при этом экономический анализ также подтвердил преимущество тоцилизумаба [4].

Преимущества монотерапии тоцилизумабом по сравнению с монотерапией другими ГИБП подтверждаются результатами мета-анализов, которые проводились как с использованием традиционных методов оценки эффективности [1], так и с позиций пациента, по данным анализа PRO (patient reported outcomes — оценка исходов пациентом) [9].

В настоящее время в РФ зарегистрирована п/к форма препарата тоцилизумаб, которую назначают в фиксированной дозе 162 мг один раз в неделю. Высокая эффективность монотерапии этой формой установлена в исследовании MUSASHI, в котором была подтверждена сопоставимая эффективность монотерапии тоцилизумабом, который вводили п/к или в/в. Эффект сохранялся, по крайней мере, на протяжении 2-х лет. Была показана возможность эффективного и безопасного перехода с внутривенного на подкожное введение препарата [15-17]. В исследовании III фазы (n=346) через 24 недели частота ответа по критериям ACR20 при п/к и в/в введении тоцилизумаба достоверно не отличалась (79,2 и 88,5%, соответственно). Частота достижения ремиссии по DAS28 и CDAI составила 49,7 и 16,4%, соответственно, при п/к применении тоцилизумаба и 62,2 и 23,1% при в/в. Концентрация тоцилизумаба в сыворотке крови в течение всего периода исследования не от-

личалась в двух группах. Частота нежелательных явлений и серьёзных нежелательных явлений (СНЯ) составила 89,0 и 7,5%, соответственно, в группе пациентов, получавших тоцилизумаб п/к, и 90,8 и 5,8% в группе больных, которым его вводили в/в [17]. В открытую фазу были включены 319 из 346 пациентов; все они получали тоцилизумаб п/к на протяжении 84 недель. Результаты перехода с в/в на п/к форму препарата оценивали на 36-й неделе, т.е. через 12 недель после завершения рандомизированного исследования. В группах пациентов, перешедших на п/к введение препарата или продолжавших получать п/к форму, частота достижения ремиссии по индексу DAS28 через 24 недели составила 62,5 и 50,0%, соответственно, через 36 недель — 62,5 и 57,0%, соответственно. Только у 9% пациентов, перешедших на п/к форму, ремиссия, достигнутая через 24 недели, не сохранялась через 36 недель [15, 16]. В последующем частота ответа по ACR 20/50/70, низкой активности или ремиссии по DAS28 оставалась стабильной до 108-й недели наблюдения. Частота НЯ и СНЯ равнялась 498,3 и 16,9 на 100 пациенто-лет, соответственно. Безопасность п/к формы тоцилизумаба была в целом сопоставимой с таковой для в/в формы тоцилизумаба, а частота инъекционных реакций не нарастала к 108-й неделе по сравнению с 24-й неделей. При этом инъекционные реакции были нетяжелыми и не требовали отмены терапии. Антитела к тоцилизумабу были обнаружены у 2,1% пациентов, получавших монотерапию тоцилизумабом подкожно [15, 16].

В исследовании SUMMACTA (2015 г.) оценивалась долгосрочная эффективность и безопасность п/к введения тоцилизумаба, по сравнению с его в/в введением [3]. Пациенты (n=1262) были рандомизированы для получения тоцилизумаба для п/к введения в дозе 162 мг в неделю и тоцилизумаба для в/в введения в дозе 8 мг/кг каждые 4 недели. Количество пациентов, которые достигли ответов ACR 20/50/70, ремиссии по индексам DAS28 и CDAI было сопоставимо через 97 недель.

Показатели клинической эффективности и безопасности. Обе исследуемые формы препарата демонстрируют близкие показатели клинической эффективности и безопасности. Тем не менее, два наиболее крупных РКИ (MUSASHI и SUMMACTA), посвящённых сравнению п/к и в/в форм тоцилизумаба, позволяют говорить о некотором различии вероятности возникновения значимых НЯ для данных форм.

Данные относительно сравнительной вероятности развития НЯ и отсутствия терапевтического ответа в перерасчете на 1000 пациентов в каждой группе, представлены в табл. 1.

Стоимость препаратов сравнения. На основании проведённого моделирования, данных ЖН-ВЛП [26], а также данных, предоставленных ЗАО «Рош-Москва», был произведён расчёт стоимости терапии для в/в и п/к форм тоцилизумаба.

Таблица 1

Вероятность развития нежелательных явлений и отсутствия эффекта для подкожной и внутривенной форм тоцилизумаба

Нежелательное явление (НЯ)	Исследование				Среднее значение, п/к форма	Среднее значение, в/в форма
	SUMMASTA, п/к форма	SUMMASTA, в/в форма	MUSASHI, п/к форма	MUSASHI, в/в форма		
Серьёзные инфекции	0,0142	0,0158	0,012	0,029	0,01313	0,0224
Инфекции	0,00158	>0,00001	0,416	0,451	0,2087	0,2255
Реакции гиперчувствительности и иные иммунные реакции	0,00316	0,00475	0,035	0,069	0,01908	0,03687
Подтверждённые онкологические заболевания	0,00633	0,00316	0,006	>0,00001	0,006169572	0,00158
Перфорации	>0,00001	>0,00001	>0,00001	0,006	>0,00001	0,003
Кровотечения	0,00633	0,00633	0,006	>0,00001	0,00616	0,003169
Общая вероятность отмены ввиду НЯ	0,0507	0,0665	0,0173	0,052	0,03400	0,05928
Вероятность отмены ввиду недостаточного клинического эффекта	0,0174	0,0174	0,0173	0,0057	0,01736	0,01156

Таблица 2

Прямые медицинские затраты

Форма	Прямые затраты, руб.				Сумма, руб.
	Терапия НЯ, руб.	Терапия и диагностика*, руб.	Препараты сравнения, руб.	Смена терапии, руб.	
п/к	901 312	225 855 221	975 000 000	142 820	1 201 899 354
в/в	983 463		1 043 211 000	196 959	1 270 246 643

Примечания: НЯ — нежелательное явление; п/к — подкожное введение; в/в — внутривенное введение; * — исключая применение препаратов сравнения.

Стоимость 200 мг действующего вещества для в/в формы составляла 26 749 руб. (133,7 за 1 мг), для п/к формы — 75 000 руб. за 648 мг (4 шприц-тюбика по 162 мг), что равно 115,7 руб. за 1 мг действующего вещества.

Прямые медицинские затраты. По результатам моделирования стоимость годового курса лечения составила 975 000 000 руб. для моделируемой группы (1000 больных РА), получавшей п/к форму, и 1 043 211 000 руб. для группы, получавшей в/в препарат.

Однако, полная стоимость лечения была существенно выше для обеих групп как ввиду затрат на диагностику и терапию заболевания, так и ввиду затрат на коррекцию НЯ и смену терапии (в случае развития тяжёлых НЯ или неэффективности терапии).

Результаты расчёта прямых медицинских затрат приведены в табл. 2. Суммарные прямые медицинские затраты составили 1 201 899 354 руб. для п/к формы и 1 270 246 643 рублей для в/в формы.

Анализ минимизации затрат. На основании данной модели был произведён анализ минимизации затрат, результаты которого представлены в табл. 3.

Таблица 3

Анализ минимизации затрат

Прямые медицинские затраты	Сумма, руб.
подкожная форма	1 201 899 354
внутривенная форма	1 270 246 643
Разница затрат	- 68 347 289

На основании анализа минимизации затрат (табл. 3) можно говорить о существенном снижении затрат при использовании п/к формы препарата тоцилизумаба.

Анализ «влияния на бюджет». Был выполнен анализ «влияния на бюджет» с учётом распространённости РА у взрослых пациентов старше 18 лет — 251,0 на 100 тыс. населения РФ, согласно данным государственной статистики в 2014 г. [34].

Как видно из табл. 4, проведённый анализ позволяет утверждать, что использование п/к формы сопряжено с существенной экономией бюджетных средств.

Таблица 4

Анализ «влияния на бюджет»

Бюджетное бремя на 100 тыс. населения	Сумма, руб.
п/к форма	301 676 738
<i>п/к форма, на одного человека</i>	<i>1 201 899</i>
в/в форма	318 831 907
<i>в/в форма, на одного человека</i>	<i>1 270 247</i>
Снижение бремени при использовании п/к формы	17 155 170
<i>на 1 пациента</i>	<i>68 347</i>
<i>в %</i>	<i>-5,4</i>

Анализ чувствительности. Для проверки робастности результатов моделирования к изменению рыночной обстановки был проведён однофакторный анализ чувствительности. Для этого цена подкожной формы тоцилизумаба поднималась с последующим перерасчётом показателей СМА и ВИА. В результате было установлено, что полученные результаты устойчивы к колебаниям цены на препарат достигающим 5%, что является хорошим показателем для дорогостоящих препаратов, таких как ГИБП и позволяет говорить об устойчивости результатов моделирования к изменениям рыночной конъюнктуры.

Основные выводы

Проведённое моделирование применения различных форм тоцилизумаба в условиях РФ указывает на то, что применение подкожной формы позволяет:

- существенно снизить общие затраты на лечение при сопоставимой клинической эффективности и безопасности, при этом уменьшение затрат достигает 68 347 289 рублей для моделируемой группы в 1 000 больных;

Литература

1. Buckley F, Finckh A, Huizinga T.W., et al. Comparative efficacy of novel DMARDs as monotherapy and in combination with methotrexate in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to conventional DMARDs: A network meta-analysis. // J Manag Care Spec Pharm 2015;21(5):409-23.
2. Burmester G., Rigby W., van Vollenhoven R.F., et al. Tocilizumab (TCZ) in combination and monotherapy versus methotrexate (MTX) in MTXnaive patients (pts) with early rheumatoid arthritis (RA): Clinical and radiographic outcomes from a randomised, placebo-controlled trial. // Ann Rheum Dis 2013;72(suppl. 3):OP0041.
3. Burmester G.R., et al. A randomised, double-blind, parallel-group study of the safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab versus intravenous tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drugs in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis (SUMMACTA study). // Ann Rheum Dis 2014;73:69—74. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203523.
4. Carlson J.J., Ogale S., Dejonckheere F., Sullivan S.D. Economic evaluation of tocilizumab monotherapy compared to adalimumab monotherapy in the treatment of severe active rheumatoid arthritis. // Value Health 2015;18(2):173-9.
5. Dougados M., Kissel K., Conaghan P.G., et al. Clinical, radiographic and immunogenic effects after 1 year of tocilizumab-based treatment strategies in rheumatoid arthritis: the ACT-RAY study. // Ann Rheum Dis 2014;73(5):803—9.
6. Gabay C., Emery P., van Vollenhoven R., et al. ADACTA Study Investigators. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. // Lancet 2013;381(9877):1541—50.
7. Gabay C., Hasler P., Kyburz D., et al. Biological agents in monotherapy for the treatment of rheumatoid arthritis. // Swiss Med Wkly 2014;144:w13950.
8. Huizinga T., Donky T., Conaghan P.G., et al. Clinical and radiographic outcomes at two years and the effect of Tocilizumab (TCZ) discontinuation following sustained remission in the second year of the ACT-RAY study. // Ann Rheum Dis 2013;72(suppl. 3):43—50.
9. Jansen J.P., Buckley F., Dejonckheere F., Ogale S. Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported

- снизить бюджетное бремя на 100 тыс. человек населения (с учётом распространённости РА в РФ, составляющей 251 случай на 100 000 населения) на 5,4%, что означает экономию 17 155 170 руб. бюджетных средств.

Данные результаты позволяют говорить о фармакоэкономической целесообразности применения подкожной формы препарата тоцилизумаб при терапии РА в РФ.

Ограничения исследования

Представленное фармакоэкономическое исследование имеет ряд ограничений:

- при моделировании было сделано несколько допущений, описанных в соответствующем разделе данной публикации;
- настоящее исследование основано на результатах зарубежных и международных РКИ, лечение в ходе которых могло существенно отличаться от терапевтической практики, отражённой в соответствующем стандарте Министерства здравоохранения;
- для обеспечения максимальной сопоставимости данных РКИ использовались результаты для временного горизонта в 24 недели, так как не все исследования содержат данные для более продолжительных сроков наблюдения.

Конфликт интересов

Данное фармакоэкономическое исследование было профинансировано фармацевтической компанией ЗАО «Рош-Москва», однако это не оказало влияние на полученные результаты.

- outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs — a systematic review and network meta-analysis. // *Health Qual Life Outcomes* 2014;12:102.
10. Jones G., Sebba A., Gu J., et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. // *Ann Rheum Dis* 2010; 69(1):88—96.
 11. Nishimoto N., Hashimoto J., Miyasaka N., et al. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x-ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. // *Ann Rheum Dis* 2007;66(9):1162—7.
 12. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K., et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. // *Ann Rheum Dis* 2008;68:1580—4.
 13. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K., et al. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. // *Mod Rheumatol* 2009;19:12—9.
 14. Nishimoto N., Yoshizaki K., Miyasaka N., et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. // *Arthritis Rheum* 2004;50(6):1761—9.
 15. Ogata A., Amano K., Dobashi H., et al.; MUSASHI Study Investigators. Long term safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab monotherapy: results from the 2-year open-label extension of the MUSASHI Study. // *J Rheumatol* 2015;42(5):799-809.
 16. Ogata A., Atsumi T., Fukuda T., et al; MUSASHI Study Investigators. Results of switching from intravenous to subcutaneous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: Extension of the MUSASHI study. // *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015 Apr 1. doi: 10.1002/ACP.22598.
 17. Ogata A., Tanimura K., Sugimoto T., et al; Musashi Study Investigators. Phase III study of the efficacy and safety of subcutaneous versus intravenous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. // *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66(3):344-54.
 18. Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M., et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. // *Arthritis Rheum* 2008;59:762—84.
 19. Schulman E., Andersen K., Zhang M., Goodman SM, Lin D, Boire G, Haraoui B, Hitchon C, Jamal S, Keystone EC, Pope JE, Tin D, Thorne C, Bykerk V. High Body Mass Index Negatively Impacts Time to Achieving Sustained Remission in Early Rheumatoid Arthritis: Results from a Multicenter Early Arthritis Cohort Study. // *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67 (suppl 10).
 20. Sibilia J., Graninger W., Ostor A., et al. Comparison of tocilizumab as monotherapy or with add-on DMARDs in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to previous treatments: ACT-SURE results. // *Ann Rheum Dis* 2011;70:466.
 21. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W., Breedveld F.C., Boumpas D., Burmester G., et al; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. // *Ann Rheum Dis* 2010;69:631-7.
 22. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. // *Ann Rheum Dis* 2010;69:964—75.
 23. Takeuchi T., Kaneko Y., Atsumi T., et al. Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in RA patients with inadequate response to methotrexate: 24-week results from a randomized controlled study (SURPRISE study). // *Ann Rheum Dis* 2013;72(suppl. 3):OP0040.
 24. Weinblatt M.E., Kremer J., Cush J., et al. Tocilizumab as monotherapy or in combination with nonbiologic DMARDs: 24-week results of an open-label, clinical practice study (ACT-STAR). // *Arthritis Care Res* 2013;65:362—71.
 25. Аналитическая информация, IMS Россия, 2015 г. [Электронный ресурс]. URL:<http://www.ims.ru/>.
 26. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Электронный ресурс]. <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
 27. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Современное состояние проблемы раннего артрита. // *Научно-практическая ревматология*. 2010;(4 прил.2):27—31.
 28. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита-2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. // *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(6):609—22.
 29. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» — 2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология* 2014; 52(5):477-94.
 30. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ост 91500.14.0001-2002 [Электронный ресурс]. http://www.healthconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300:-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104.
 31. Ревматология: клинические рекомендации. // Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР-медиа, 2010 — 752 с.
 32. Российский мониторинг экономического положения и здоровья населения НИУ ВШЭ: Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики» [Электронный ресурс]. <http://www.hse.ru/rlms/reg>.
 33. Стандарт первичной медико-санитарной помощи при первичном коксартрозе, ревматоидном артрите, подагре с поражением тазобедренных суставов, остеонекрозе и кистах головки бедренной кости. Утверждён приказом МЗ РФ №1132н от 1 февраля 2013 г.
 34. Статистические материалы, Министерство здравоохранения Российской Федерации, 30 декабря 2015 г. [Электронный ресурс]. <http://www.rosminzdrav.ru/documents/9479-statisticheskaya-informatsiya-za-2014>.
 35. Тарифы на медицинские услуги Московского городского фонда ОМС, введённые в действие в 2015 г. [Электронный ресурс]. <http://www.mgfoms.ru>.
 36. Эпидемия избыточного веса в России. Демоскоп Weekly. №529—530, 29 октября — 11 ноября 2012 г. [Электронный ресурс]. <http://demoscope.ru/weekly/2012/0529/tema03.php>.
 37. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. // *Фармакоэкономика*. 2009; №4: с.10-13.