

Клинико-экономический анализ применения иксекизумаба у взрослых пациентов с активным псориатическим артритом в условиях здравоохранения Российской Федерации

Пядушкина Е.А.¹, Деркач Е.В.¹, Фролов М.Ю.^{2,3}, Рогов В.А.^{2,3}, Саласюк А.С.²

¹ФГБОУ ВПО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва; ²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград; ³ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», Волгоград
¹Россия, 119571, Москва, проспект Вернадского, 82; ^{2,3}Россия, 400131, Волгоград, площадь Павших борцов, 1

Цель исследования — оценить экономические последствия применения различных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) из группы ингибиторов интерлейкина (иИЛ) 12/23 и иИЛ17 у взрослых больных псориатическим артритом (ПсА) с недостаточным ответом на терапию ингибиторами ФНОα (иФНОα).

Материал и методы. Разработана модель в Microsoft Excel, которая позволяет рассчитать средние затраты на ведение 1 пациента с ПсА, нуждающегося в назначении ГИБП второй линии из группы иИЛ12/23 или иИЛ17. В исследовании учитывались только прямые медицинские затраты (стоимость лекарственных препаратов). Проведены анализ минимизации затрат и анализ влияния на бюджет.

Результаты и обсуждение. Результаты сетевого метаанализа демонстрируют отсутствие статистически значимых различий в эффективности и безопасности между иксекизумабом (ИКС) и секукинумабом (СЕК) и превосходство СЕК над устекинумабом при применении у взрослых пациентов с активным ПсА при недостаточном ответе на предшествующую терапию синтетическими базисными противовоспалительными препаратами или иФНОα либо их непереносимости. Анализ минимизации затрат показал, что итоговые затраты на ведение 1 пациента за 1 год с использованием ИКС на 26% ниже, чем при применении СЕК: на горизонте 2 лет разница составляет 27%. Анализ влияния на бюджет выявил, что на горизонте 1 года моделируемое распределение приведет к экономии бюджетных средств на сумму 16 796 131 руб., что позволит дополнительно пролечить препаратом ИКС 17 пациентов, через 2 года экономия бюджетных средств составит 39 289 373 руб., что позволит дополнительно пролечить 52 пациента. Анализ чувствительности подтвердил устойчивость результатов исследования.

Заключение. Таким образом, у взрослых пациентов с ПсА, нуждающихся в назначении ГИБП второй линии, применение ИКС по сравнению с использованием СЕК является более эффективным и обеспечивает снижение прямых медицинских затрат. Применение ИКС не окажет существенного влияния на расходы в рамках Программы государственных гарантий, однако может повысить доступность ГИБП у пациентов с активным ПсА, не ответивших на предшествующую терапию, без увеличения бюджета.

Ключевые слова: псориатический артрит; генно-инженерная биологическая терапия; иксекизумаб; секукинумаб; устекинумаб; влияние на бюджет.

Контакты: Алла Сергеевна Саласюк; salasyukas@outlook.com

Для ссылки: Пядушкина ЕА, Деркач ЕВ, Фролов МЮ и др. Клинико-экономический анализ применения иксекизумаба у взрослых пациентов с активным псориатическим артритом в условиях здравоохранения Российской Федерации. Современная ревматология. 2021;15(1):119–127. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-119-127

Cost-effectiveness analysis of active psoriatic arthritis treatment with ixekizumab in adult patients in Russian Federation health care system

Pyadushkina E.A.¹, Derkach E.V.¹, Frolov M.Yu.^{2,3}, Rogov V.A.^{2,3}, Salasyuk A.S.²

¹Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia;

²Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Volgograd;

³Volgograd Medical Research Center, Volgograd

¹82, Prospect Vernadskogo, Moscow 119571, Russia; ^{2,3}1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd 400131, Russia

Objective: to evaluate the economic impact of the use of various biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) from the group of inhibitors of interleukins (iIL) 12/23 and iIL17 in adult patients with psoriatic arthritis (PsA) with insufficient response to therapy with TNF α inhibitors (TNF α inhibitors).

Patients and methods. A Microsoft Excel model has been developed, it allows to calculate the average cost of treatment of 1 patient with PsA who needs a second-line bDMARD from the iIL 12/23 or iIL17 group. Only direct medical costs (drug costs) were considered. Cost minimization analysis and budget impact analysis were carried out.

Results and discussion. The results of a network meta-analysis demonstrate no statistically significant differences in efficacy and safety between ixekizumab (IXE) and secukinumab (SEC) and superiority SEC over ustekinumab when used in adult patients with active PsA with insufficient response to or intolerance of previous therapy with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs or TNF α inhibitors. The analysis of cost minimization showed that the total cost of 1 patient managing for 1 year using IXE is 26% lower than treatment with SEC: on a 2 year horizon, the difference is 27%. Analysis of the impact on the budget revealed that on the horizon of 1 year the simulated distribution will lead to budget savings of 16,796,131 rubles, which will allow additional treatment of 17 patients with IXE, after 2 years the budget savings will amount to 39,289,373 rubles, which will allow to treat additionally 52 patients. The sensitivity analysis confirmed the robustness of the study results.

Conclusion. Thus, in adult patients with PsA requiring second-line bDMARDs, the use of IXE is more effective than the use of SEC and provides reduction in direct medical costs. The use of IXE will not have a significant impact on costs under the State Guarantee Program, but it can increase the availability of bDMARDs in patients with active PsA who have not responded to the previous therapy, without increasing the budget.

Keywords: psoriatic arthritis; biologic disease-modifying antirheumatic drugs; ixekizumab; secukinumab; ustekinumab; budget impact.

Contact: Alla Sergeevna Salasyuk; salasyukas@outlook.com

For reference: Pyadushkina EA, Derkach EV, Frolov MYu, et al. Cost-effectiveness analysis of active psoriatic arthritis treatment with ixekizumab in adult patients in Russian Federation health care system. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(1):119–127. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-119-127

Псориатический артрит (ПсА) – хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов, которое часто развивается у больных с кожным псориазом. При ПсА главным образом наблюдается воспаление периферических суставов (артрит), сухожилий пальцев кистей и стоп (теносиновит, дактилит), энтезисов (энтезит), которое нередко может сочетаться с воспалением в аксиальных структурах – телах позвонков (спондилит) и крестцово-подвздошных суставах (сакроилиит) [1].

ПсА страдает от 0,001 до 1,5% населения, его выявляют у 6,25–48% пациентов с псориазом [1]. Согласно данным статистической отчетности Минздрава России, в 2017 г. в Российской Федерации с диагнозом «псориатический артрит (псориаз артропатический)» было зарегистрировано 19 843 человека, из них 19 442 взрослых в возрасте 18 лет и старше (13,52 и 16,58 на 100 тыс. населения соответственно) [2]. Число впервые выявленных пациентов с ПсА в 2017 г. составило 3233, из них 3103 взрослых (2,65 и 2,20 на 100 тыс. населения соответственно) [3, 4].

При ПсА отмечена высокая частота развития серьезных коморбидных заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, стенокардия, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия, метаболические нарушения, сахарный диабет 2-го типа, воспалительные заболевания кишечника, заболевания глаз, депрессия, злокачественные лимфомы, неалкогольное поражение печени [5].

Основная цель фармакотерапии ПсА – достижение ремиссии или минимальной активности заболевания (МАБ), замедление или предупреждение рентгенологического прогрессирования, увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов, а также снижение риска коморбидных заболеваний [1].

Для лечения ПсА используют следующие группы лекарственных средств: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикоиды (в основном внутрисуставное введение), синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), таргетные синтетические БПВП и генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) с различным механизмом действия. Рекомендуется оценивать эффективность терапии каждые 3–6 мес и при необходимости изменять схему лечения в зависимости от достижения ремиссии или МАБ [1].

В настоящее время в Российской Федерации для лечения ПсА зарегистрированы следующие ГИБП: ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО α) – инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб, цертолизумаба пэгол, а также моноклональные антитела к интерлейкину (ИЛ) 12/23 – устекинумаб (УСТ), к ИЛ17 – секукинумаб (СЕК), нетакимаб (НТК) и иксекизумаб (ИКС) [6].

В сложившейся практике терапии ПсА с применением ГИБП в первую очередь назначаются препараты из группы иФНО α . Однако, несмотря на доказанную эффективность иФНО α , остается ряд проблем. Так, препараты этой группы не обеспечивают полного исчезновения псориаза, т. е. достижения критериев ответа на терапию – уменьшения индекса распространенности и тяжести псориаза PASI (Psoriasis Area and Severity Index) на 90 или 100%, а также проявлений энтезита и дактилита. У части больных на фоне применения иФНО α развиваются вторичная неэффективность лечения, одной из причин которой может быть образование нейтрализующих антител к препаратам, а также нежелательные явления (НЯ), поэтому возникает необходимость применения ГИБП с другим механизмом действия [1, 7].

При неэффективности одного иФНО α пациента переводят на лечение другим иФНО α или ГИБП с иным механизмом действия – ингибиторы ИЛ (иИЛ) 12/23 или иИЛ17 [1]. Сочетание высокой эффективности и хорошей переносимости иИЛ12/23) и иИЛ17, разработанных с учетом особенностей иммунопатогенеза ПсА, позволяет использовать их для повышения эффективности лечения, в том числе при неэффективности/непереносимости иФНО α [7]. На момент исследования в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП), доступных в рамках Программы государственных гарантий (ПГГ) за счет средств обязательного медицинского страхования, были включены три препарата: УСТ, СЕК и НТК [8, 9]. Однако, по данным Клинического мониторинга современной ситуации в области диагностики и лечения пациентов с ПсА, проведенного Aston Health¹, по состоянию на 30 ноября 2019 г. при лечении пациентов с неэффективностью/непереносимостью ГИБП преимущественно использовались только два из них – УСТ и СЕК.

ИКС – моноклональное антитело к ИЛ17A и ИЛ17A/F из подкласса IgG4 [11] – включен в ПЖНВЛП с 2021 г. [8], что позволит расширить возможности эффективной терапии ПсА.

ИКС в форме раствора для подкожного введения с использованием автоинжектора назначается при ПсА в дозе 160 мг (2 инъекции по 80 мг каждая) – 1-е введение, затем по 80 мг каждые 4 нед. Для пациентов с ПсА и сопутствующим среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом рекомендуемая доза ИКС такая же, как для больных бляшечным псориазом, – 160 мг (2 инъекции по 80 мг каждая) подкожно, затем 80 мг через 2, 4, 6, 8, 10 и 12 нед с момента 1-й инъекции, далее 80 мг каждые 4 нед в качестве поддерживающей терапии [11].

Согласно рекомендациям Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) 2018 г. [12], ИКС рекомендован взрослым пациентам с активным ПсА после неадекватного ответа на сБПВП, при сохранении периферического артрита с ≥ 3 болезненными/припухшими суставами при условии неадекватного ответа на ≥ 2 сБПВП; если наблюдается неадекватный ответ или его потеря в течение 12 нед применения иФНО α ; при наличии противопоказаний к назначению иФНО α . Лечение рекомендуется прекратить на 12-й неделе при отсутствии адекватного ответа в соответствии с критериями ответа PSARC (PSoriatic Arthritis Response Criteria).

По итогам совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» №23 от 28 сентября 2019 г, на основании доказанной высокой эффективности и большого мирового опыта применения ИКС, было рекомендовано расширить его использование в клинической практике и инициировать включение в клинические рекомендации по ведению пациентов с ПсА [13].

В настоящее время отсутствуют отечественные сравнительные клинико-экономические исследования ИКС с другими ГИБП при ПсА, позволяющие оценить экономиче-

скую целесообразность его применения в условиях здравоохранения Российской Федерации, что и предопределило необходимость проведения данной работы.

Цель исследования – оценить экономические последствия применения ИКС у взрослых больных ПсА с недостаточным ответом на терапию иФНО α в рамках ПГГ.

Материал и методы. Исследование базируется на гипотезе об экономической целесообразности применения ИКС при активном ПсА у взрослых пациентов с недостаточным ответом/непереносимостью предшествующей терапии сБПВП и ГИБП при условии схожей эффективности и значительно меньшей стоимости по сравнению с иИЛ12/23 (УСТ) и другими иИЛ17 (СЕК), применяемыми в текущей практике российского здравоохранения по тем же показаниям и в той же клинической ситуации, что и ИКС. Оценка экономических последствий от внедрения ИКС в клиническую практику проведена с позиции системы здравоохранения Российской Федерации; рассчитывались только прямые медицинские затраты на применение иИЛ12/23 и иИЛ17 у взрослых пациентов с активным ПсА при неадекватном ответе на предшествующее лечение сБПВП и иФНО α .

В настоящем исследовании была построена аналитическая модель принятия решений в MS Excel, которая позволяет провести клинико-экономический анализ и анализ влияния на бюджет при применении препарата ИКС (Талс[®]) и других ГИБП для лечения ПсА.

При клинико-экономическом анализе использованы следующие документы:

- Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 №871 (ред. от 03.12.2020) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»;

- «Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата», утвержденные приказом ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России (ФГБУ «ЦЭККМП») от 29 декабря 2018 г. №242-од [14];

- «Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи», утвержденные приказом ФГБУ «ЦЭККМП» от 29 декабря 2018 г. №242-од. [15].

Сравнительная оценка эффективности и безопасности

На первом этапе был проведен поиск публикаций, в которых оценивалась эффективность и безопасность ГИБП, зарегистрированных в России для применения у взрослых пациентов с установленным диагнозом ПсА. Технологией сравнения при проведении систематического обзора являлись ГИБП, использующиеся по тем же показаниям и в той же клинической ситуации, что и ИКС, – УСТ и СЕК. Поиск осуществлялся в декабре 2020 г. в библиографических базах данных Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>) и

¹Данных этого регистра нет в открытом доступе, их можно приобрести у ЗАО «Астон Консалтинг» (info@aston-health.com). Сам регистр описан в статье Т.В. Коротяевой и соавт. [10].

Embase (<https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research>); библиотеке Кокрановского сообщества; регистре клинических исследований clinicaltrials.gov. В анализ включались публикации по результатам исследований, в которых проводилась оценка ИКС в сравнении с другими ГИБП из группы иИЛ12/23 и иИЛ17 у взрослых пациентов с ПсА по частоте достижения улучшения по критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) и критериям безопасности: частоте возникновения любых НЯ, частоте возникновения серьезных НЯ, частоте возникновения НЯ, связанных с проводимым лечением, частоте возникновения реакции в месте введения, частоте возникновения инфекции верхних дыхательных путей.

В данной работе был использован сетевой метаанализ (СМА) D. Wu и соавт. [16], в котором оценивались эффективность и безопасность ИКС в сравнении с другими иИЛ17 (СЕК) и иИЛ12/23 (УСТ) для лечения пациентов с ПсА, отобранный по результатам проведенного систематического обзора. В этот СМА вошло 6 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с участием 2411 пациентов. Критериями эффективности являлись частота достижения 20% улучшения (ACR20) и частота достижения 50% улучшения (ACR50). Критериями безопасности служили частота возникновения любых НЯ, частота возникновения серьезных НЯ и переносимость (частота прекращения терапии по причине НЯ). Результаты представлены за период наблюдения 24 нед.

Оценка методологического качества СМА D. Wu и соавт. [16] проводилась на основании методики, описанной в работе О.Ю. Ребровой и В.К. Федяевой [17], представляющей собой адаптированную версию методики Международного общества фармакоэкономических исследований и оценки исходов (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR) [18]. Сделан вывод, что рассматриваемый СМА обладает высоким методологическим качеством и уровнем доказательности IIIa [17].

В СМА Wu D. и соавт. [16] было показано отсутствие статистически значимых различий в эффективности между ИКС в дозе 80 мг/мес и СЕК в дозе 300 мг/мес по критериям частоты достижения ответа по ACR20 (относительный риск, ОР 2,34; 95% доверительный интервал, ДИ 0,95–6,00) и ACR50 (ОР 2,26; 95% ДИ 0,77–6,25). Также было установлено, что СЕК (300 мг/мес) статистически значимо эффективнее УСТ (45 мг каждые 12 нед) при ПсА по критериям частоты достижения ACR20 (ОР 2,71; 95% ДИ 1,20–5,92) и ACR50 (ОР 2,60; 95% ДИ 1,06–6,36). Кроме того, не выявлено статистически значимых различий в безопасности между ИКС (80 мг/мес) и СЕК (300 мг/мес) у взрослых пациентов с ПсА по критериям частоты возникновения любых НЯ (ОР 2,01; 95% ДИ 0,93–4,51); частоты возникновения серьезных НЯ (ОР 1,71; 95% ДИ 0,27–14,64) и частоты прекращения терапии по причине НЯ (ОР 0,93; 95% ДИ 0,05–10,70) [16]. В табл. 1 приведены результаты СМА для ИКС в сравнении с СЕК.

Таким образом, сравнение экономической целесообразности применения ИКС в настоящем исследовании проводилось с СЕК, являющимся наиболее клинически эффективной альтернативой из ГИБП, рекомендованных к применению у пациентов с активным ПсА и включенных в ПЖНВЛП на 2020 г.

Результаты СМА [16] демонстрируют отсутствие статистически значимых различий в эффективности и безопас-

Таблица 1. Результаты сравнения ИКС и СЕК по показателям эффективности и безопасности терапии [16]
Table 1. Comparison of effectiveness and safety of IXE and SEC [16]

Критерий эффективности/ безопасности лечения	ИКС по сравнению с СЕК	
	ОР	95% ДИ
Частота достижения ACR20	2,34	(0,95–6,00)
Частота достижения ACR50	2,26	(0,77–6,25)
Частота возникновения любых НЯ	2,01	(0,93–4,51)
Частота возникновения серьезных НЯ	1,71	(0,27–14,64)
Частота прекращения терапии по причине НЯ	0,93	(0,05–10,70)

Примечание. ОР 1,0 – отсутствие различий в эффективности; ОР <1,0 – ИКС эффективнее/безопаснее СЕК; ОР >1,0 – СЕК эффективнее/безопаснее ИКС; ДИ, включающий с вероятностью 95% истинное значение изучаемого параметра, показывает различие вероятностей наступления изучаемого исхода в сравниваемых группах. Если ДИ включает 1, то вероятности исходов в двух группах не различаются; если не включает 1, вероятности различаются.
Note. ОР 1.0 – no difference in efficiency; ОР <1.0 – IXE is more effective / safer than SEC; ОР >1.0 – SEK is more effective / safer than IXE; CI – has an associated confidence level of 95% that the true parameter is in the proposed range. Shows the difference in the probabilities of the studied outcome in the compared groups. If the CI includes 1, then the probabilities of outcomes in the two groups do not differ; if it does not include 1, the probabilities differ.

ности между ИКС и СЕК при применении у взрослых пациентов с активным ПсА при недостаточном ответе/непереносимости предшествующей терапии сБПВП или иФНОα, что определило выбор основного метода клинико-экономического анализа – метода минимизации затрат.

Анализ влияния на бюджет системы здравоохранения Российской Федерации внедрения ИКС в клиническую практику выполнен в сравнении с СЕК и УСТ, включенными в ПЖНВЛП икупаемыми в рамках ПГГ, применяющимися при ПсА в реальной клинической практике [10] и являющимися основными альтернативами для ИКС в данном сегменте рынка.

Анализ затрат

Анализ затрат учитывал только прямые медицинские затраты, связанные с лечением взрослых пациентов с ПсА, которым требуется применение ГИБП второй линии группы иИЛ12/23 и иИЛ17, – затраты на сравниваемые лекарственные препараты (ЛП).

Цены ЛП определены по данным Государственного реестра предельных отпускных цен (расчет проводился 10 октября 2020 г.). При расчете стоимости терапии дополнительно учитывались НДС 10% и средневзвешенная оптовая надбавка 11,84% (рассчитанная на основании данных Федеральной антимонопольной службы о предельных размерах оптовых надбавок и предельных размерах розничных надбавок к ценам на ЖНВЛП, установленные в субъектах Российской Федерации с учетом численности постоянного населения Российской Федерации) [19, 20] (табл. 2).

Режим дозирования ЛП у взрослых пациентов с активным ПсА при недостаточном ответе на предшествующую терапию иФНОα или ее непереносимости определен на осно-

Таблица 2. Цены, заложенные в модель, в расчете за упаковку ЛП
Table 2. Prices per one unit of medication, included in the model

ЛП (МНН)	Форма выпуска	Режим дозирования	Зарегистрированная цена упаковки, руб.	Цена упаковки с надбавками и НДС, руб
ИКС	Раствор для подкожного введения 80 мг/мл, шприцы 1 мл в автоинжекторах, пачки картонные	160 мг на неделе 0, затем 80 мг каждые 4 нед	46 986,18	57 855,96
СЕК	Раствор для подкожного введения 150 мг/мл, шприцы 1 мл в автоинжекторах (ручках) 1 шт., пачки картонные	300 мг, недели 0, 1, 2, 3, 4, затем каждый месяц по 300 мг	34 548,66	42 541,15
СЕК	Раствор для подкожного введения 150 мг/мл, шприцы 1 мл в автоинжекторах (ручках) 2 шт., пачки картонные	300 мг, недели 0, 1, 2, 3, 4, затем каждый месяц по 300 мг	69 097,32	85 082,29
УСТ	Раствор для подкожного введения 45 мг/0,5 мл, шприцы 0,500 мл, пачки картонные	45 мг в неделю 0, затем 4 нед спустя, затем каждые 12 нед	157 063,55	193 398,63

Примечание. МНН – международное непатентованное название.
Note. МНН – international non-proprietary name.

вании инструкций по медицинскому применению [11, 21, 22] и клинических рекомендаций по лечению ПсА [1]. Антропометрическая характеристика, используемая в расчетах (средняя масса тела пациента), была принята равной 70,8 кг [23].

Методика анализа минимизации затрат

Расчет стоимости лекарственной терапии препаратами из ПЖНВЛП для Российской Федерации в целом проводился с учетом цен ЛП, представленных выше (см. табл. 2). На основании сведений о режиме дозирования ЛП, согласно инструкциям по медицинскому применению, рассчитывалось число упаковок каждого препарата, которое требуется для проведения терапии взрослым пациентам с активным ПсА при недостаточном ответе на предшествующую терапию иФНО α в расчете на 1 год, с учетом фазы индукции и поддерживающей терапии.

Результаты анализа минимизации затрат представлены в форме абсолютной разницы в затратах при применении исследуемого ЛП по сравнению с альтернативным. Для расчета показателя разницы в затратах использовалась формула:

$$CMR = DC_1 - DC_2,$$

где CMR – показатель разницы затрат;

DC₁ – прямые медицинские затраты при применении первой технологии;

DC₂ – прямые медицинские затраты при применении второй технологии.

В основном анализе в построенной аналитической модели расчеты приведены для 52-недельного курса (1 год), при этом предусмотрена возможность использования в расчетах различной длительности курса терапии, в частности по результатам РКИ препаратов. Дополнительно рассчитаны затраты при длительности терапии 2 года (104 нед) с учетом индукционной и поддерживающей терапии в 1-й год и только поддерживающей терапии во 2-й год.

Методика анализа влияния на бюджет

Анализ проведен в соответствии с положениями методических рекомендаций ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава

России [15] с целью оценки экономических последствий для системы здравоохранения Российской Федерации при изменении частоты использования ИКС в качестве нового подхода к лечению активного ПсА у взрослых пациентов при недостаточном ответе на терапию сБПВП или иФНО α в рамках реализации ПГГ. Сравнимые сценарии включали возможность использования следующих альтернатив:

- УСТ и СЕК – текущая практика, при которой для обеспечения лекарственной терапией целевой популяции пациентов в рамках ПГГ закупаются только включенные в ПЖНВЛП препараты;

- УСТ, СЕК и ИКС – ожидаемая практика терапии, при которой для лекарственного обеспечения целевой популяции пациентов в рамках ПГГ закупаются все три препарата, при этом часть пациентов, которым необходимо назначение второй линии терапии ГИБП, получают терапию ИКС.

При проведении исследования с использованием анализа влияния на бюджет учитывались показания к применению, временной горизонт исследования, характеристики и численность целевой популяции, в которой предполагается использование рассматриваемых ЛП при оказании медицинской помощи в рамках ПГГ.

Количество взрослых больных активным ПсА с недостаточным ответом на терапию сБПВП или иФНО α рассчитывалось на основании эпидемиологических данных, согласно которым в 2017 г. в Российской Федерации зарегистрировано 19 843 пациентов с ПсА, в том числе 19 442 взрослых в возрасте 18 лет и старше [2]. Из этих пациентов в старте терапии ГИБП из-за неэффективности сБПВП нуждаются около 15% [24], при этом около 20% больных необходима вторая линия ГИБП, а УСТ и СЕК получают во второй линии терапии 33% [10]. Исходные доли СЕК и УСТ – 41 и 59% соответственно определены по данным Клинического мониторинга современной ситуации в области диагностики и лечения пациентов с ПсА, проведенного Aston Health, по состоянию на 30 ноября 2019 г. [10].

На основании представленных выше данных была рассчитана целевая популяция для проведения анализа влияния

на бюджет: $19\ 843 \times 15\% \times 20\% \times 33\% = 583$ человека (рис. 1).

При расчете доли пациентов, получающих ИКС, было принято следующее допущение: учитывая, что в 2017 г. число впервые выявленных пациентов с ПсА составило 3233, из них 3103 взрослых (2,65 и 2,20 на 100 тыс. населения соответственно) [3, 4], в каждом следующем году в соответствии с приведенными выше данными терапия ГИБП второй линии с применением нового препарата (ИКС) потребуются: $3103 \times 15\% \times 20\% \times 33\% = 93$ пациента, или 16% рассматриваемой популяции.

Влияние ИКС на клиническую практику предполагает, что части пациентов, у которых возникает необходимость перехода на вторую линию терапии ГИБП (16%, или 93 пациента) и которым в текущей практике были бы назначены СЕК или УСТ, будет назначен ИКС (табл. 3).

Следует отметить, что внедрение ИКС в клиническую практику не предполагает исключения из нее СЕК и УСТ, а только позволяет расширить выбор эффективной и более экономичной лекарственной терапии для пациентов с активным ПсА при недостаточном ответе на предшествующую терапию сБПВП или иФНО α .

Для каждого сценария были рассчитаны прямые медицинские затраты, включающие расходы на ЛП для обеспечения целевой популяции пациентов с ПсА терапией в 1-й и 2-й год и суммарно за 2 года; доля индукции для всех ЛП начиная со 2-го года была принята равной 50%. Затраты на введение ЛП не учитывались, так как в сравниваемых сценариях рассматриваются формы для подкожного введения, которые пациент может использовать самостоятельно, не находясь в лечебном учреждении. Затраты на сопутствующее лечение и коррекцию НЯ, связанных с применением ГИБП, в сравниваемых группах также не учитывались, поскольку, принимая во внимание отсутствие статистически значимых различий между сравниваемыми ЛП в частоте НЯ, предполагается, что они не различаются.

Так как длительность курса лечения у пациентов, достигших ответа на терапию, не ограничена и лечение может продолжаться неопределенно долго, сравнительная оценка затрат, выраженных в стоимости терапии, в базовом анализе рассчитана на 1 год. Дополнительно рассчитаны затраты при длительности лечения 2 года с учетом индукционной и поддерживающей терапии в 1-й год и только поддерживающей терапии во 2-й год.

Анализ чувствительности

Для изучения влияния изменчивости параметров проведенного анализа на результаты исследования выполнен анализ чувствительности. Варьируемыми параметрами в анализе чувствительности для анализа минимизации затрат были выбраны цена упаковки ИКС, которая в базовой версии модели изменялась в пределах $\pm 20\%$ от исходной, и цена упаковки СЕК, которая снижалась на 20% от исходной, а также одновременное изменение цен обоих препаратов, после чего оценивалось соответствующее изменение результатов. В анализе чувствительности для анализа влияния на бюджет, помимо колебания цен всех ЛП (ИКС и препаратов

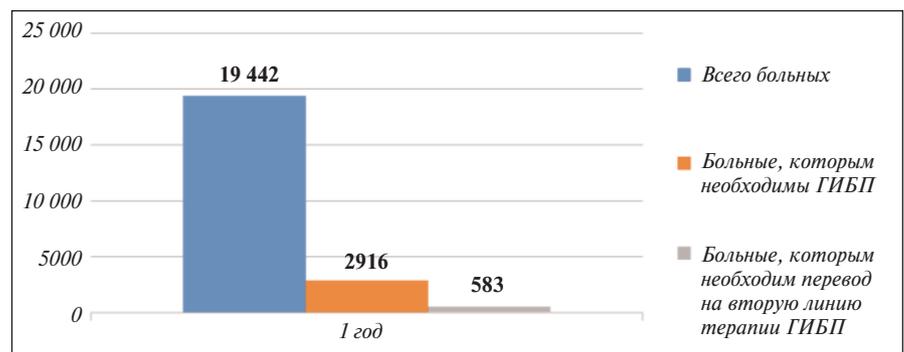


Рис. 1. Целевая популяция для проведения анализа влияния на бюджет
Fig. 1. Target population for budget impact analysis

Таблица 3. Распределение пациентов в модели, %
Table 3. Distribution of patients in the model, %

МНН	Распределение пациентов в текущем сценарии	Распределение пациентов в моделируемом сценарии
СЕК	41,0	33,0
УСТ	59,0	51,0
ИКС	0,0	16,0
Итого	100	100

Таблица 4. Анализ затрат на 1 пациента при терапии различными ГИБП
Table 4. Cost analysis per patient with various bDMARDs therapies

ЛП	Затраты на ЛП сравнения, руб	Разница, руб	Разница, %
За 1 год			
ИКС	752 127,52	—	—
СЕК	1 020 987,53	-268 860,01	-26,33
За 2 года			
ИКС	1 735 678,89	—	—
СЕК	2 382 304,23	-646 625,34	-27,14

сравнения – СЕК и УСТ), изменялись также численность ключевой популяции и доля больных, получающих ИКС в ожидаемой практике в пределах 20%.

Результаты

Анализ минимизации затрат

Результаты анализа затрат при назначении СЕК и ИКС представлены в табл. 4. Данные анализа показали, что затраты на терапию 1 пациента в течение 1 года с использованием ИКС на 26% ниже, чем при терапии СЕК: в течение 2 лет разница составляет 27%.

Анализ чувствительности для анализа минимизации затрат

По данным анализа чувствительности, показано, что при заданных условиях (при колебании цены упаковки ИКС в пределах $\pm 20\%$, а также при увеличении цены ИКС на 5% и одновременном снижении цены СЕК на 20%) при-

Таблица 5. Анализ чувствительности к анализу минимизации затрат при различных схемах терапии
Table 5. Sensitivity analysis to cost minimization analysis for different therapy regimens

Стоимость, руб. CEK	ИКС Экономия, %	601 702 -20	639 308 -15	676 915 -10	714 521 -5	752 128 0	789 734 5	827 340 10	864 947 15	902 553 20
816 790	-20	-215 088	-177 482	-139 875	-102 269	-64 663	-27 056	10 550	48 157	85 763
867 839	-15	-266 137	-228 531	-190 925	-153 318	-115 712	-78 106	-40 499	-2 893	34 714
918 889	-10	-317 187	-279 580	-241 974	-204 368	-166 761	-129 155	-91 549	-53 942	-16 336
969 938	-5	-368 236	-330 630	-293 023	-255 417	-217 811	-180 204	-142 598	-104 992	-67 385
1 020 988	0	-419 286	-381 679	-344 073	-306 466	-268 860	-231 254	-193 647	-156 041	-118 435
1 072 037	5	-470 335	-432 729	-395 122	-357 516	-319 909	-282 303	-244 697	-207 090	-169 484
1 123 086	10	-521 384	-483 778	-446 172	-408 565	-370 959	-333 352	-295 746	-258 140	-220 533
1 174 136	15	-572 434	-534 827	-497 221	-459 615	-422 008	-384 402	-346 795	-309 189	-271 583
1 225 185	20	-623 483	-585 877	-548 270	-510 664	-473 058	-435 451	-397 845	-360 238	-322 632

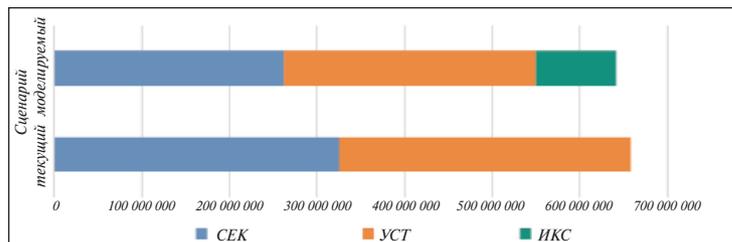


Рис. 2. Распределение затрат при проведении анализа влияния на бюджет (1 год терапии)

Fig. 2. Cost allocation for budget impact analysis (1 year of therapy)

Таблица 6. Анализ влияния на бюджет по годам
Table 6. Analysis of the impact on the budget by years

Показатель	Текущая практика	Моделируемый сценарий
1 год		
Количество пациентов, получающих терапию ИКС, %	0	16
Сумма затрат, руб.	658 012 168	641 216 037
Разница затрат, руб.		-16 796 131
<i>Изменение затрат, %</i>		<i>-2,6</i>
2 года		
Количество пациентов, получающих терапию ИКС, %	0	16
Сумма затрат, руб.	576 663 285	554 170 043
Разница затрат, руб.		-22 493 243
<i>Изменение затрат, %</i>		<i>-3,9</i>
Суммарно за 1-й и 2-й год		
Количество пациентов, получающих терапию ИКС, %	0	16
Сумма затрат, руб.	1 234 675 453	1 195 386 080
Разница затрат, руб.		-39 289 373
<i>Изменение затрат, %</i>		<i>-3,2</i>

менение ИКС в анализе минимизации затрат остается экономически обоснованным выбором и не потребует дополнительных затрат (табл. 5).

Анализ влияния на бюджет

Согласно расчетам численности ключевой популяции, проведенным в соответствии с принятой в настоящем исследовании методикой, были рассчитаны суммарные затраты по годам. Результаты расчета приведены в табл. 6 и на рис. 2. Как видно из приведенных в табл. 6 данных, внедрение ИКС в клиническую практику терапии второй линии взрослых пациентов с активным ПсА в условиях здравоохранения Российской Федерации приводит к снижению нагрузки на бюджет. Анализ влияния на бюджет показал, что назначение ИКС 16% пациентов целевой популяции в 1-й год помогает сэкономить 16 796 131 руб. бюджетных средств, что позволит дополнительно пролечить ИКС 17 пациентов. За 2 года экономия составит 39 289 373 руб., что позволит дополнительно пролечить 52 пациента.

Анализ чувствительности результатов анализа влияния на бюджет к изменениям исходных параметров для целевой популяции пациентов

Результаты анализа чувствительности анализа влияния на бюджет при изменении цен на ЛП и количества пациентов, а также доли больных, которых переводят на ИКС, представлены на рис. 3.

Результаты анализа чувствительности демонстрируют, что наибольшим влиянием на бюджет обладает стоимость ИКС и СЕК. Применение ИКС остается экономически целесообразным при одновременном колебании цен на ЛП сравнения в пределах $\pm 10\%$.

Обсуждение. Проведенные расчеты показали, что применение ИКС характеризуется меньшими затратами на 1 год терапии в сравнении с СЕК и является более экономически выгодной альтернативой. Применение ИКС не окажет существенного влияния на расходы в рамках ПГГ, однако может повысить доступность современной высокоэффективной терапии ГИБП у пациентов с активным ПсА, не ответивших на предшествующее лечение, без увеличения бюджета. Снижение прямых медицинских затрат, связанное с применением ИКС, по сравнению с СЕК и УСТ в терапии активного ПсА при недостаточной эффективности или непереносимости предшествующей терапии и ФНОа позволит обеспечить адекватным лечением несколько большее число пациентов без увеличения бюджета.

Заключение. Таким образом, применение ИКС в терапии взрослых пациентов с ПсА, нуждающихся в назначении второй линии терапии ГИБП, по сравнению использовани-

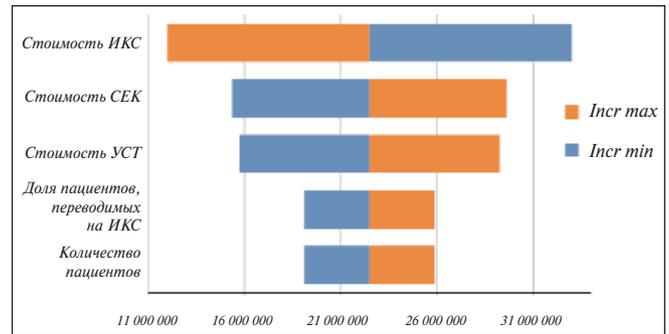


Рис. 3. Анализ чувствительности результатов анализа влияния на бюджет к изменениям исходных параметров для целевой популяции пациентов на $\pm 20\%$ от базового уровня

Fig. 3. Sensitivity analysis of budget impact analysis results to changes in baseline parameters for the target patient population by $\pm 20\%$ of the baseline

ем СЕК является экономически целесообразным, приводит к снижению прямых медицинских затрат и расширяет возможности современной высокоэффективной биологической терапии без увеличения расходов бюджета.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Коротаяева ТВ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ и др. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. Современная ревматология. 2018;12(2):22–35. [Korotaeva TV, Korsakova YuL, Loginova EYu, et al. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):22–35. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-22-35
- Статистический сборник «Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году» [Statistical collection «General morbidity of the adult population of Russia in 2017»]. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2017-god>
- Статистический сборник «Заболеваемость всего населения России в 2017 году» [Statistical collection «Morbidity of the entire population of Russia in 2017»]. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2017-god>
- Статистический сборник «Заболеваемость взрослого населения России в 2017 году» [Statistical collection «Morbidity of the adult population of Russia in 2017»]. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskij-sbornik-2017-god>
- Лила АМ, Насонов ЕЛ, Коротаяева ТВ. Псориатический артрит: патогенетические особенности и инновационные методы терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(6):685–91. [Lila AM, Nasonov EL, Korotaeva TV. Psoriatic arthritis: pathogenetic features and innovative methods of therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(6):685–91. (In Russ.)].
- Государственный реестр лекарственных средств. [State Register of Medicines]. <https://grls.rosminzdrav.ru/>
- Коротаяева ТВ. Новые возможности ГИБП в терапии псориатического артрита: фокус на иксекизумаб. *Opinion Leader*. 2019;(9):60–6. [Korotaeva TV. New possibilities of GIBP in the treatment of psoriatic arthritis: focus on ixekizumab. *Opinion Leader*. 2019;(9):60–6. (In Russ.)].
- Распоряжение Правительства Российской Федерации от 23 ноября 2020 г. № 3073-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2021 год, перечня лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе лекарственных препаратов для медицинского применения, назначаемых по решению врачебных комиссий медицинских организаций, перечня лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, а также минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». [Government Order № 3073-r of November 23, 2020 «On approval of the list of vital and essential drugs for medical use for 2021, the list of drugs for medical use, including drugs for medical use, prescribed by decision medical commissions of medical organizations, a list of drugs intended to provide people with hemophilia, cystic fibrosis, pituitary dwarfism, Gaucher disease, as well as the minimum range of drugs required for the provision of medical care»]. <http://static.government.ru/media/files/XSa8p715b5HKbAYd2xmfVzBsoxagSe.pdf>
- Постановление Правительства Российской Федерации от 7 декабря 2019 г. № 1610 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов». [Decree of the Government of the Russian Federation № 1610 of December 7, 2019 «On the Program of State guarantees of free provision of medical care to citizens for 2020 and for the planning period of 2021 and 2022»]. <https://tyumen.ldc.ru/userfiles/public/postanovlenie-1610.pdf><https://tyumen.ldc.ru/userfiles/public/postanovlenie-1610.pdf>
- Коротаяева ТВ, Корсакова ЮЛ, Логинова ЕЮ и др. Оптимизация диагностики, системы мониторинга и лечения псориатического артрита в реальной практике: общие принципы организации общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом. Научно-практическая ревматология. 2019;55(4):407–14. [Korotaeva TV, Korsakova YuL, Loginova EYu, et al. Optimizing the diagnosis, a monitoring and treatment system for psoriatic arthritis in real practice: general principles for organizing an All-Russian register of patients with psoriatic arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2019;55(4):407–14 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-407-414
- Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Талс. [State Register of Medicines. Instructions for the medical use of the drug Tals].

https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c819bbb6-be51-4ff5-9344-050d1084f6a1&t=

12. National Institute for Health and Care Excellence. Ixekizumab for treating active psoriatic arthritis after inadequate response to DMARDs. [TA537]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta537>

13. Протокол Совещания профильной комиссии Экспертного совета Минздрава России по специальности «Ревматология» №23 от 28 сентября 2019 г. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):604-7. [Minutes of the Meeting of the profile commission of the Expert Council of the Ministry of Health of the Russian Federation on the specialty «Rheumatology» №23 dated

September 28, 2019 *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(5):604-7. (In Russ.)].

14. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата, утвержденные приказом ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России от 29 декабря 2018 г. №242-од.

[Methodical recommendations for conducting a comparative clinical and economic assessment of a medicinal product, approved by order of the Federal State Budgetary Institution «Center for examination and quality control of medical care» of the Ministry of Health of Russia dated December 29, 2018 №242-od]. <https://rosmedex.ru/hta/recom/>

15. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, утвержденные приказом ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России от 29 декабря 2018 г. №242-од. [Methodological recommendations for

assessing the impact on the budget within the framework of the implementation of the program of state guarantees of free provision of medical care to citizens, approved by order of the Federal State Budgetary Institution «Center for examination and quality control of medical care» of the Ministry of Health of Russia dated December 29, 2018 №242-od].

<https://rosmedex.ru/hta/recom/>
16. Wu D, Yue J, Tam LS. Efficacy and safety of biologics targeting interleukin-6,-12/23 and-17 pathways for peripheral psoriatic arthritis: a network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Mar 1;57(3):563-71. doi: 10.1093/rheumatology/kex452.

17. Реброва ОЮ, Федяева ВК. Вопросник для оценки достоверности сетевого мета-анализа (в том числе непрямых и смешанных сравнений). Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2016;(2):48-54.

[Rebrova Oyu, Fedyeva VK. Questionnaire for assessing the reliability of network meta-analysis (including indirect and mixed comparisons). *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2016;(2):48-54. (In Russ.)].

18. Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, et al. Indirect treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision-making: an ISPOR-AMCP-NPC Good Practice Task Force report. *Value Health*. 2014 Mar;17(2):157-73. doi: 10.1016/j.jval.2014.01.004.

19. Данные о предельных размерах оптовых надбавок и предельных размерах розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации (данные на 10 февраля 2020).

[Data limits wholesale premiums and limits retail markups to the prices for vital and essential pharmaceuticals established in constituent entities of the Russian Federation

(data of February 10, 2020)].

<https://fas.gov.ru/documents/686367>

20. Оценка численности постоянного населения на 1 января 2020 года и в среднем за 2019 г. Федеральная служба государственной статистики.

[Estimation of the resident population as of January 1, 2020 and on average for 2019. Federal State Statistics Service]. http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/Popul2020.xls

21. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Козэнтикс (секукинумаб).

[Instructions for use of the medicinal product for medical use of Cosentics (secukinumab)]. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>

22. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Стелара (устекинумаб).

[Instructions for the use of the drug for medical use Stelara (ustekinumab)]. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx>

23. Walpole SC, Prieto-Merino D, Edwards P, et al. The weight of nations: an estimation of adult human biomass. *BMC Public Health*. 2012 Jun 18;12:439. doi: 10.1186/1471-2458-12-439.

24. 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):112-9.

[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):112-9. (In Russ.)].

doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-112-119

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.12.2020/15.01.2021/20.01.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

«Лилли фарма» спонсировала исследование «Клинико-экономический анализ применения иксекизумаба у взрослых пациентов с активным псориатическим артритом в условиях здравоохранения РФ». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Lilly Pharma sponsored the study «Cost-effectiveness analysis of active psoriatic arthritis treatment with ixekizumab in adult patients in Russian Federation health care system». The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Пядушкина Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-4173-2027>

Держач Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-6207-9936>

Фролов М.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-7061-6164>

Рогов В.А. <https://orcid.org/0000-0002-2164-2323>

Саласюк А.С. <https://orcid.org/0000-0002-6611-9165>