

Клинико-экономическое исследование применения генно-инженерных биологических препаратов у взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилитом

Древаль Р.О.

НП «Центр Социальной Экономики», Москва
Россия, 119421, Москва, Ленинский проспект, 111, корп. 1

Цель исследования — проведение клинико-экономического анализа наиболее значимых генно-инженерных биологических препаратов, применяемых для терапии анкилозирующего спондилита (АС), в условиях системы здравоохранения Российской Федерации с учетом имеющихся данных об эффективности нового препарата нетакимаб (НТК).

Материал и методы. На основании доступного метаанализа была построена марковская модель терапии с использованием препаратов сравнения. Затем исходя из результатов моделирования были проведены анализ «затраты-эффективность» (Cost-Effectiveness Analysis, CEA) и анализ влияния на бюджет (АВБ). Устойчивость результата была подтверждена с помощью нескольких анализов чувствительности.

Результаты и обсуждение. Препарат НТК показал преимущество в рамках CEA, в том числе и в случае, когда непосредственно прямые затраты на терапию были ниже у препарата сравнения (что связано с большей эффективностью НТК). По данным АВБ, расширение практики назначения препарата НТК у naïve пациентов было устойчиво ассоциировано со снижением бюджетного бремени. Анализы чувствительности подтвердили устойчивость полученного результата.

Заключение. Препарат НТК обладает клинико-экономическим преимуществом при терапии АС в условиях системы здравоохранения Российской Федерации, является привлекательным с позиции интересов как пациента, так и здравоохранения в целом. Расширение практики назначения препарата НТК может обеспечить экономию более 5 млрд руб.

Ключевые слова: анализ влияния на бюджет; анализ эффективности затрат, анкилозирующий спондилит; нетакимаб; секукинумаб; иксекизумаб; инфликсимаб; адалимумаб; этанерцепт; цертолизумаб пэгол; голимумаб; генно-инженерные биологические препараты.

Контакты: Руслан Орестович Древаль; Dreval.ruslan@gmail.com

Для ссылки: Древаль Р.О. Клинико-экономическое исследование применения генно-инженерных биологических препаратов у взрослых пациентов с активным анкилозирующим спондилитом. Современная ревматология. 2021;15(1):128–135. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-128-135

Cost-effectiveness study of treatment with biologic disease-modifying antirheumatic drugs in adult patients with active ankylosing spondylitis

Dreval R.O.

Non-profit organization «Center for Social Economy», Moscow, Russia
111, Leninsky prospect, Build 1, Moscow 119421, Russia

Objective: to conduct a cost-effectiveness study of major biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) used for the treatment of ankylosing spondylitis (AS) in Russian health care system with the focus on the new effective drug netakimab (NTK).

Patients and methods. Based on the available meta-analysis, a Markov model for therapy was constructed using reference drugs. Then, based on the simulation results, a Cost-Effectiveness Analysis (CEA) and a Budget Impact Analysis (BIA) were carried out. The robustness of the result has been confirmed by several sensitivity analyzes.

Results and discussion. NTK showed an advantage in CEA, including the cases when the direct costs of therapy were lower for the reference drug (which shows the greater efficacy of NTK). According to the BIA, the extension of NTK administration in naïve patients was consistently associated with a decrease in the budgetary burden. Sensitivity analyzes confirmed the robustness of the result.

Conclusion. NTK has clinical and economic advantage in the treatment of AS, it is attractive in terms of both patient's and health care benefit in general. More extensive use of NTK can save more than 5 billion RUB.

Keywords: budget impact; cost-effectiveness analysis; ankylosing spondylitis; netakimab; secukinumab; ixekizumab; infliximab; adalimumab; etanercept; certolizumab pegol; golimumab; biologic disease-modifying antirheumatic drugs

Contact: Ruslan Orestovich Dreval; dreval.ruslan@gmail.com

For reference: Dreval RO. Cost-effectiveness study of treatment with biologic disease-modifying antirheumatic drugs in adult patients with active ankylosing spondylitis. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(1):128–135. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-128-135

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое воспалительное заболевание из группы спондилоартритов, характеризующееся, обязательным поражением крестцово-подвздошных суставов (КПС) и/или позвоночника с потенциальным исходом в анкилоз с частым вовлечением в патологический процесс энтезисов и периферических суставов, что в совокупности вызывает нарастающее ограничение подвижности аксиального скелета, снижение качества жизни и утрату трудоспособности у лиц преимущественно молодого возраста [1–3]. Помимо основных проявлений, связанных непосредственно с поражением позвоночника, АС нередко ассоциирован с поражениями внутренних органов и систем, наиболее часто — глаз, кишечника и кожи. Распространенность АС взаимосвязана с частотой носительства антигена HLA-B27 в конкретной популяции и, по данным разных авторов, составляет у взрослых лиц от 0,5 до 1%. В Российской Федерации имеются существенные трудности с объективной оценкой заболеваемости АС, тем не менее считается, что в настоящее время заболеваемость достигает 100 на 100 тыс. населения [4, 5].

Для оценки активности заболевания и функциональных возможностей пациента при АС применяются различные инструменты, рекомендованные ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society), в частности индексы BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), удобные для использования в реальной практике [6]. Одним из основных показателей эффективности терапии является критерий достижения ответа ASAS20 — улучшение $\geq 20\%$ или на ≥ 1 пункт по шкале 0–10 как минимум в трех из четырех доменов, оцениваемых пациентом: общая оценка активности заболевания; боль (вопрос 2 индекса BASDAI); функциональный статус (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI); воспаление (среднее значение вопросов 5 и 6 индекса BASDAI при условии отсутствия ухудшения $\geq 20\%$ или на ≥ 1 пункт в оставшемся домене), который часто применяется в клинических исследованиях [7, 8]. BASDAI служит для субъективной оценки пациентом активности заболевания [9], тогда как индекс BASFI — для субъективной оценки возможности выполнять определенные действия [10]. В исследованиях, в которых изучалась эффективность генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), была отмечена достоверная связь между значениями BASDAI и BASFI [11, 12].

Клинические исследования и реальная практика убедительно доказывают, что ранняя диагностика способствует своевременному началу медикаментозной терапии, которая эффективнее сдерживает прогрессирование болезни и предотвращает развитие функциональных нарушений. Современным направлением лечения АС является использование ГИБП, внедрение которых в клиническую практику, позволило значительно улучшить прогноз заболевания, в том числе за счет замедления структурного прогрессирования, улучшения функциональных возможностей и снижения смертности [1–3, 13]. Среди ГИБП, разрешенных к применению при АС, — пять оригинальных ингибиторов фактора некроза опухоли α и три ингибитора интерлейкина 17 (иИЛ17) [14–21]. Нетакимаб — НТК (Эфлейра®) — оригинальное рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, в терапевтических концентрациях специфически связывающееся с ИЛ17А, которое продемонстрировало высокую

эффективность, сравнимую с таковой других ГИБП для лечения активного АС, по показателям достижения ответа ASAS20/40, BASDAI50 [22]. Помимо работ, посвященных клинической эффективности и безопасности доступных ГИБП, большое значение приобретают исследования, которые позволяют оценить экономические последствия применения данной группы препаратов в Российской Федерации.

Цель исследования — клинико-экономический анализ ГИБП, используемых при АС, в условиях системы здравоохранения Российской Федерации.

Исследование включало оценку затрат и анализ эффективности затрат (Cost-Effectiveness Analysis, CEA), а также оценку финансовых последствий расширения применения препарата, показавшего наилучший результат в ходе CEA, в сравнении с препаратом, показавшим наименее привлекательный результат в рамках CEA (анализ влияния на бюджет, АВБ).

Гипотеза исследования

В качестве исходной гипотезы, основанной на данных проанализированных рандомизированных клинических исследований (РКИ), было выбрано предположение о наличии клинико-экономического преимущества у препарата НТК.

Материал и методы

Методология исследования

Общая характеристика. При проведении CEA показателем эффективности терапии служил критерий ASAS20, так как он часто используется в клинических исследованиях [6–8]. В АВБ учитывались те же затраты, что и при CEA, а также данные маркетингового исследования Top of Mind, с помощью которого были установлены доля прироста назначения ГИБП (включение наивных пациентов) и базовые доли распределения препаратов среди бионаивных пациентов.

В исследование были включены следующие ГИБП: НТК, секукинумаб (СЕК), иксекизумаб (ИКС), инфликсимаб (ИНФ), адалимумаб (АДА), этанерцепт (ЭТП), цертолизумаб пэгол (ЦЗП), голимумаб (ГЛМ).

Недавно опубликованный метаанализ позволяет оценить разницу в эффективности всех включенных в исследование препаратов по достижению ответа по ASAS20 и для многих из них по критерию BASDAI50 через 16 нед терапии. Его результаты указывают на наличие статистически значимых различий в эффективности ГИБП при условии, что все оцениваемые параметры сохраняют достигнутые значения на протяжении года [22].

На основании официально зарегистрированных инструкций [14–21], а также ряда публикаций, отражающих российскую практику, был построен календарь применения терапии продолжительностью 5 лет и проведена оценка затрат.

CEA был осуществлен с использованием данных метаанализа [22], оценки затрат и марковской модели.

Для оценки финансовых последствий расширения применения препарата, показавшего наилучший результат в ходе CEA, был использован АВБ. Этот анализ предполагает сравнение в двумя препаратами — ближайшим препаратом в классе и препаратом, показавшим наименее благоприятный результат в рамках CEA.

Для этого было построено два аналитических сценария. В первом (*статическом*) сценарии долю используемых ГИБП увеличивали в соответствии с результатами исследования

Top of Mind, по данным которого величина общего прироста составила 10,7%. Исходная численность пациентов для каждого из препаратов рассчитывалась на основании данных о продажах из закрытых аналитических баз данных за 2019 г., а также закрытых данных исследования Top of Mind.

Во втором (*основном*) сценарии доля общего прироста использования ГИБП оставалась неизменной (10,7%), а доля препарата, показавшего наилучший результат в ходе СЕА, увеличивалась на 60% за счет снижения на 60% доли прироста препарата сравнения. Таким образом, во втором сценарии бионаивные пациенты получали в качестве первого ГИБП тот препарат, который показал наилучший результат в ходе СЕА.

После этого проводились суммирование затрат на соответствующую схему терапии в рамках каждого сценария и расчет разницы между ними. Положительное значение разницы между статическим и основным сценариями свидетельствует о том, что расширение практики применения анализируемого препарата приводит к уменьшению затрат. При расчете процентной величины полученного результата за основу принималась общая величина затрат статического сценария. При оценке затрат на пациентов, не являющихся бионаивными, на 1 год моделируемого сценария (число пациентов устанавливалось на основании данных о продажах из закрытых аналитических баз данных за 2019 г.) рассчитывалось среднее арифметическое затрат на 1 пациента за 2–5 лет терапии на основании марковского моделирования.

Клинико-экономический анализ выполнен в соответствии с отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования», применяемым в Российской Федерации [23]. При этом СЕА и АВБ проводились согласно соответствующим методическим рекомендациям, разработанным ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России (ФГБУ «ЦЭККМП») [24, 25].

Настоящее исследование осуществлялось с учетом организации системы здравоохранения Российской Федерации. Учитывались прямые медицинские затраты, т. е. расходы на сами лекарственные препараты. Поскольку данные метаанализа не выявили существенных различий в частоте возникновения серьезных нежелательных явлений (СНЯ) между большинством сравниваемых препаратов (небольшое повышение риска СНЯ было отмечено для АДА и СЕК) и не позволяли дезагрегировать СНЯ до риска возникновения конкретных нозологий, оценка их стоимости не проводилась. При расчете затрат учитывалась стоимость подкожной инъекции (36,58 руб.) и стоимость внутривенной инфузии инфликсимаба (43,85 руб.). Для АВБ определено влияние сравниваемых схем терапии на ВВП за счет снижения инвалидизации. При выполнении АВБ на основании ранее опубликованных данных было принято, что заболеваемость АС составляет 100 на 100 тыс. населения [4, 5], но при этом число пациентов, реально получающих ГИБП, составляет 5% [26]. В модели использовались показатели численности населения (146 780 720 человек) и средней заработной платы (47 657 руб.) за 2019 г. [27].

При оценке стоимости терапии учитывалось влияние эффекта «ускользания», т. е. постепенной утраты эффективности ГИБП, но в связи с отсутствием данных о вероятности возникновения этого феномена при АС [28, 29] нами было сделано допущение, что вероятность утраты эффективности в ходе лечения равна вероятности исходного недо-

стижения ожидаемого клинического результата, рассчитанного на основании метаанализа [22]. Пациенты, которые не достигли ответа по критерию ASAS20, либо этот результат был утрачен по причине эффекта «ускользания», переводились на «усредненную» терапию, стоимость которой определялась как среднее арифметическое цены всех включенных в исследование препаратов.

Все расчеты выполнены в рублевых ценах 2020 г. Результаты выражены в показателях общих затрат, показателях соотношения затрат и достигнутого эффекта (Cost-Effectiveness Ratio, CER) и экономии бюджета. Проведение дисконтирования затрат в соответствии с существующей методологией является возможным [30] и соответствует методическим рекомендациям [24]. Дисконтирование затрат проводилось на основании рекомендуемого уровня дисконтирования без учета инфляции (5%) [24].

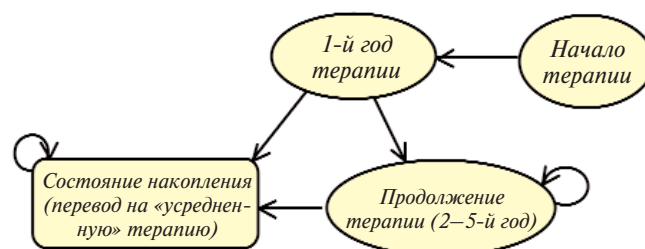
Сравнение показателей эффективности и безопасности

Был выполнен поиск публикаций, посвященных сравнительной оценке эффективности и безопасности применения ГИБП при АС, в следующих базах данных: Кокрановская библиотека, библиографическая база данных Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), регистр клинических исследований <https://clinicaltrials.gov/>. В обзор включались современные релевантные метаанализы, а исследования, методология которых не предусматривала рандомизацию, исключались. Дата осуществления поиска — 11.12.2020. В результате поиска был выбран современный высококачественный метаанализ, включающий РКИ для всех входящих в исследование ГИБП и указывающий на наличие разницы в клинической эффективности между многими из них [22].

Таким образом, для сравнительной оценки анализируемых препаратов оправданным явилось применение метода СЕА.

Структура модели

Для оценки затрат, связанных с достижением терапевтического результата и последствиями утраты эффективности, использовалась марковская модель. Модель была разработана в соответствии с существующей практикой построения биологических и медицинских математических моделей [31] и включала коррекцию полциклов [31, 32]. Модель предполагала отдельные состояния для каждого года терапии и имела длину цикла, равную 1 году. Обобщенная структура модели представлена на рисунке.



Структура марковской модели
The structure of the Markov model

В качестве состояния накопления (т. е. состояния, из которого невозможен переход в другие состояния) выступал перевод на «усредненную» схему терапии.

Таблица 1. Цены на препараты, используемые для расчета затрат на лекарственную терапию
Table 1. Prices for medications used to calculate the cost a drug therapy

Препарат	Число шприцев/ флаконов в упаковке	Объем, мг	Цена, руб. без НДС	с НДС
НТК	2	60	18 181	19 999,1
СЕК	1	150	34 548	38 002,8
ИКС	1	80	46 986,18	76 006,7
ИНФ	1	100	17 592,12	51 684,7
АДА	2	40	33 873,31	19 351,3
ЭТЦ	4	50	42 040,11	37 260,6
ЦЗП	2	200	45 355,96	46 244,1
ГЛМ	1	50	48 203,57	49 891,5

Таблица 2. Затраты на 1-й и последующие годы лечения ГИБП в расчете на 1 человека
(с НДС и учетом стоимости введения, без дисконтирования), руб.
Table 2. Costs for the 1st and subsequent years of treatment for bDMARDs per person (including VAT and the cost of administration, without discounting), rubles

Препарат	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год
НТК	541 951,02	521 878,76	521 878,76	521 878,76	521 878,76
СЕК	608 630,08	494 511,94	494 511,94	494 511,94	494 511,9
ИКС	672 377,91	672 377,91	672 377,91	672 377,91	672 377,91
ИНФ	620 645,82	465 484,36	543 065,09	465 484,36	543 065,09
АДА	485 339,41	485 339,41	485 339,41	485 339,41	485 339,41
ЭТЦ	603 075,73	603 075,73	603 075,73	603 075,73	603 075,73
ЦЗП	699 506,02	649 541,30	649 541,30	649 541,3	649 541,30
ГЛМ	689 786,59	689 786,59	689 786,59	689 786,59	689 786,59

Таблица 3. Анализ «затраты-эффективность» за 1-й год лечения
Table 3. Cost-effectiveness analysis for the 1st year of treatment

Препарат	Затраты, на 1 пациента, руб.	Эффективность (число пациентов, достигших ASAS20)	CER
<i>НТК*</i>	<i>812 926,53</i>	<i>527</i>	<i>1542,56</i>
<i>СЕК*</i>	<i>912 945,1</i>	<i>401</i>	<i>2276,67</i>
<i>ИКС*</i>	<i>1 008 566,87</i>	<i>339</i>	<i>2975,12</i>
ИНФ	930 968,7	304	3062,4
АДА	728 009,11	345	2110,17
ЭТЦ 50	904 613,59	340	2660,63
ЦЗП	1 049 259,03	374	2805,51
ГЛМ	1 034 679,88	348	2973,22

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: * – иИЛ17. Курсивом обозначено преимущество НТК среди иИЛ17.

Note. Here and in tables 4, 5: * – iIL17 (IL17 inhibitors). Italics indicate the advantage of NTK over other iIL17.

Для нужд СЕА в модель были включены 1000 симулируемых пациентов для каждого ГИБП. Округление показателей эффективности осуществлялось средствами Microsoft Excel (ОКРУГЛ до целого числа).

Результаты и обсуждение

Расчет затрат, обусловленных применением исследуемого препарата и сравниваемых альтернатив

Поскольку все сравниваемые ГИБП включены в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, стоимость оценивалась на основании данных Государственного реестра предельных отпускных цен и официальных инструкций по применению.

Для оценки стоимости курса с учетом особенностей 1-го года терапии (применение индукционных доз ГИБП) на основании официальных инструкций [14–21], а также релевантных публикаций, отражающих практику применения соответствующих препаратов, был составлен календарь введений, учитывающий дозу препарата по показанию «Анкилозирующий спондилит» [33–38], а также периодичность и частоту его введений. При оценке стоимости препаратов учитывался НДС (10%).

Расчет затрат на лекарственную терапию

На основании приведенных в табл. 1 цены и стандартной дозы ГИБП была рассчитана стоимость терапии за 1-й и последующие годы с учетом НДС. Данный расчет не включал затраты, связанные с возможностью недостижения клинического эффекта или его утратой после 1-го года. Результаты представлены в табл. 2.

Анализ «затраты-эффективность»

Далее с помощью марковской модели была осуществлена оценка затрат с учетом эффективности, эффекта «ускользания» и дисконтирования за 1-й, 3-й и 5-й год терапии, выполнены анализы «затраты-эффективность» для 1, 3 и 5 лет лечения. Результаты приведены в табл. 3–5.

Снижение эффективности по мере увеличения временного горизонта связано с эффектом «ускользания». Несмотря на его существенное влияние на данную модель, это не отразилось на качественных характеристиках полученного результата, а именно на превосходстве препарата НТК, которое прослеживалось начиная с 1-го года применения и сохранялось на всем протяжении модели. При анализе внутри класса иИЛ17 преимущество НТК оставалось неизменным (см. табл. 3–5).

Поскольку терапия препаратом НТК была сопряжена с большими затратами, чем терапия АДА, то для пары НТК – АДА был рассчитан показатель дополнительной экономии

Таблица 4. Анализ «затраты-эффективность» за 3-й год лечения
Table 4. Cost-effectiveness analysis for the 3rd year of treatment

Препарат	Затраты, на 1 пациента, руб.	Эффективность (число пациентов, достигших ASAS20)	CER
НТК*	1 780 405,50	132	13 487,92
СЕК*	1 878 091,94	59	31 832,07
ИКС*	2 049 402,70	35	58 554,36
ИНФ	1 909 076,36	25	76 363,05
АДА	1 718 356,79	37	46 442,08
ЭТЦ 50	1 927 160,60	35	55 061,73
ЦЗП	2 078 424,03	47	44 221,79
ГЛМ	2 081 060,87	38	54 764,76

Таблица 6. АВБ за 5 лет лечения, с дисконтированием (препарат сравнения — ИНФ)
Table 6. BIA for 5 years of treatment, with discounting (comparison drug — INF)

Показатель	Затраты, руб.
Затраты в статическом сценарии*	61 742 380 915
Затраты в основном сценарии**	56 438 899 874
Разница между сценариями (положительное число указывает на превосходство препарата НТК в рамках АВБ)	5 303 481 040 (8,5%)

Примечание. Здесь и в табл. 7: * — сценарий отражает текущее положение дел и не предполагает изменений текущей динамики; ** — сценарий направлен на оценку последствий расширения практики применения препарата НТК и предполагает, что среди пациентов, впервые получающих ГИБП, увеличится число лиц, получающих НТК.

Note. Here and in table 7: * — the scenario reflects the current state of affairs and does not imply changes in the current dynamics; ** — the scenario is aimed to assess the consequences of expanding practice of NTK administration and assumes that the number of people receiving NTK as the first line bDMARD will increase.

ческой эффективности — ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio), составивший 468,08 руб. для 1-го года, 653 руб. для горизонта в 3 года и 1607,9 руб. для горизонта в 5 лет (что указывает на невысокую стоимость одного добавленного достижения ASAS20 при использовании НТК по сравнению с АДА, а следовательно, на высокую целесообразность использования препарата НТК).

Поскольку по сравнению со всеми остальными рассматриваемыми препаратами применение НТК было сопряжено как с наиболее высокой эффективностью, так и с наименьшим объемом затрат на протяжении всех 5 лет, расчет ICER для этих сравнений не потребовался.

Анализ влияния на бюджет

В качестве препарата, доля которого в общем пуле наивных пациентов будет увеличиваться, был выбран НТК как показавший наилучший результат в ходе СЕА.

В качестве первого препарата сравнения был выбран СЕК как наиболее близкий препарат в том же классе, в каче-

Таблица 5. Анализ «затраты-эффективность» за 5-й год лечения
Table 5. Cost-effectiveness analysis for the 5th year of treatment

Препарат	Затраты, на 1 пациента, руб.	Эффективность (число пациентов, достигших ASAS20)	CER
НТК*	2 348 494,06	33	71 166,49
СЕК*	2 443 342,52	8	305 417,81
ИКС*	2 607 837,68	3	869 279,23
ИНФ	2 475 435,59	2	1 237 717,79
АДА	2 301 864,92	4	575 466,23
ЭТЦ 50	2 494 945,84	4	623 736,46
ЦЗП	2 633 593,51	6	438 932,25
ГЛМ	2 637 284,95	4	659 321,24

Таблица 7. АВБ за 5 лет лечения, с дисконтированием (препарат сравнения — СЕК)
Table 7. BIA for 5 years of treatment, with discounting (comparison drug — SEC)

Показатель	Затраты, руб.
Затраты в статическом сценарии*	24 587 585 327
Затраты в основном сценарии**	24 257 950 996
Разница между сценариями (положительное число указывает на превосходство препарата НТК в рамках АВБ)	329 634 331 (1,3%)

стве второго сравниваемого препарата — ИНФ, для которого получен наименее привлекательный результат в ходе СЕА (наибольший CER). Результаты представлены в табл. 6 и 7. Как видно из данных, представленных в табл. 6 и 7, внедрение НТК приводит к снижению прямых затрат системы здравоохранения при сравнении как с ИНФ, так и СЕК. В рамках анализируемых сценариев за 5 лет снижение бюджетного бремени при переходе на НТК достигает 1,3 % (более 329 млн руб.) при сравнении с СЕК и 8,5% (более 5 млрд руб.) при сравнении с ИНФ.

Анализ чувствительности: повышение цены на НТК

Для оценки устойчивости модели к ценовым колебаниям был выполнен анализ чувствительности, в рамках которого проводилось гипотетическое (симулируемое) увеличение цены на НТК до достижения качественного изменения результатов СЕА. Установлено, что модель устойчива к росту цены на НТК до 35% включительно (табл. 8).

Анализ чувствительности: снижение цены на препараты сравнения

Для оценки устойчивости модели к ценовым колебаниям также выполнен анализ чувствительности, в рамках которого производилось гипотетическое (симулируемое) снижение цены на препараты сравнения, показавшие неблагоприятный результат в СЕА в основном сценарии, до достижения качественного изменения результатов СЕА. Было установлено, что модель устойчива к снижению цены на препараты сравнения, показавшие неблагоприят-

Таблица 8. Анализ «затраты-эффективность» в 1-й год, анализ чувствительности: гипотетическое (симулируемое) увеличение цены на НТК на 35%

Table 8. Year 1 cost-effectiveness analysis, sensitivity analysis: hypothetical (simulated) 35% increase in NTK price

Препарат	Затраты, на 1 пациента, руб.	Эффективность (число пациентов, достигших ASAS20)	CER
НТК	1 096 413,77	527	2080,48
СЕК	912 945,12	401	2276,67
ИКС	1 008 566,87	339	2975,12
ИНФ	930 968,73	304	3062,4
АДА	728 009,11	345	2110,17
ЭТЦ 50	904 613,59	340	2660,63
ЦЗП	1 049 259,03	374	2805,51
ГЛМ	1 034 679,887	348	2973,22

Таблица 10. Анализ «затраты-эффективность» в 1-й год, анализ чувствительности: гипотетическое увеличение эффективности всех препаратов сравнения, показавших неблагоприятный результат в СЕА в основном сценарии на 36%

Table 10. Cost-effectiveness analysis in the 1st year, sensitivity analysis: a hypothetical increase in the effectiveness of all comparator drugs that showed an unfavorable result in CEA in the main scenario by 36%

Препарат	Затраты, на 1 пациента, руб.	Эффективность (число пациентов, достигших ASAS20)	CER
НТК	812 926,5	527	1 542,6
СЕК	912 945,1	546	1 672,1
ИКС	1 008 566,9	461	2 187,8
ИНФ	930 968,7	413	2 254,2
АДА	728 009,1	470	1 549,0
ЭТЦ 50	904 613,6	463	1 953,8
ЦЗП 400	1 049 259,0	509	2 061,4
ГЛМ	1 034 679,9	473	2 187,5

ный результат в СЕА в основном сценарии, до 26% включительно (табл. 9).

В совокупности анализы чувствительности в отношении изменения цен указывают на хорошую устойчивость результатов к колебаниям цен на исследуемые препараты.

Анализ чувствительности: рост эффективности препаратов сравнения, показавших неблагоприятный результат в СЕА в основном сценарии

Для оценки устойчивости модели к изменениям показателей эффективности препаратов был выполнен анализ чувствительности, в ходе которого эффективность препаратов сравнения, продемонстрировавших неблагоприятные результаты в ходе СЕА (т. е. всех препаратов, кроме НТК), гипотетически увеличивалась до достижения качественного

Таблица 9. Анализ «затраты-эффективность» в 1-й год, анализ чувствительности: гипотетическое (симулируемое) снижение цены на препараты сравнения, показавшие неблагоприятный результат в СЕА в основном сценарии на 26%

Table 9. Cost-effectiveness analysis in the 1st year, sensitivity analysis: hypothetical (simulated) price reduction for comparator drugs that showed an unfavorable result in CEA in the main scenario by 26%

Препарат	Затраты, на 1 пациента, руб.	Эффективность (число пациентов, достигших ASAS20)	CER
НТК	812 926,53	527	1542,56
СЕК	675 807,648	401	1685,31
ИКС	746 524,9451	339	2202,14
ИНФ	689 464,1126	304	2267,97
АДА	539 097,6696	345	1562,6
ЭТЦ 50	670 155,906	340	1971,05
ЦЗП 400	776 851,1402	374	2077,14
ГЛМ	765 848,5766	348	2200,71

Таблица 11. Анализ «затраты-эффективность» в 1-й год, анализ чувствительности: снижение эффективности НТК на 26%

Table 11. Cost-effectiveness analysis in the 1st year, sensitivity analysis: decrease in the effectiveness of NTK by 26%

Препарат	Затраты, на 1 пациента, руб.	Эффективность (число пациентов, достигших ASAS20)	CER
НТК	812 926,53	390	2 084,43
СЕК	912 945,12	401	2 276,67
ИКС	1 008 566,87	339	2 975,12
ИНФ	930 968,74	304	3 062,40
АДА	728 009,12	345	2 110,17
ЭТЦ 50	904 613,60	340	2 660,63
ЦЗП 400	1 049 259,04	374	2 805,51
ГЛМ	1 034 679,89	348	2 973,22

изменения результата СЕА. Эффективность НТК при этом не менялась.

Анализ чувствительности выявил, что модель устойчива к изменению эффективности до 36% включительно, что указывает на высокую устойчивость полученных результатов к изменениям эффективности препаратов сравнения, показавших неблагоприятный результат СЕА в основном сценарии (табл. 10).

Анализ чувствительности: снижение эффективности НТК

В дополнение к описанному выше сценарию по аналогичной методологии был выполнен анализ чувствительности для оценки устойчивости модели к гипотетическому снижению эффективности НТК (показатели других препаратов при этом не менялись). Анализ показал, что модель устойчива к гипотетическому снижению эффективности

НТК на 26% (включительно), что указывает на высокую устойчивость полученных результатов к допущениям относительно эффективности НТК (табл. 11).

В совокупности анализы чувствительности в отношении показателей эффективности указывают, что полученные результаты обладают высокой устойчивостью к влиянию допущений, связанных с эффективностью сравниваемых ГИБП.

Таким образом, по данным клинико-экономического анализа НТК имеет преимущества в лечении АС по сравнению с другими ГИБП.

К возможным ограничениям данного исследования можно отнести допущение вероятности утраты («ускользания») эффективности и упрощенный расчет стоимости терапии после «ускользания» эффекта, а также возможные ограничения метаанализа, положенного в основу данного исследования.

Заключение

• Использование препарата НТК сопряжено с наименьшей величиной прямых медицинских затрат.

• Препарат НТК в ходе СЕА показал наименьший CER, наименьшие затраты, наибольшую абсолютную эффективность, и эти результаты сохранялись независимо от величины горизонта моделирования.

• Выявлено стойкое превосходство препарата НТК по данным СЕА.

• Проведенный анализ влияния на бюджет показал, что в рамках симулируемых сценариев с горизонтом моделирования 5 лет, предполагающих расширение практики применения НТК у бионаивных пациентов, происходит существенное снижение бюджетного бремени, при этом экономия превышает 329 млн руб., если расширение происходит за счет доли СЕК, и более 5 млрд руб., если расширение происходит за счет доли ИНФ.

Таким образом, гипотеза исследования о наличии клинико-экономического преимущества НТК была подтверждена. Результаты демонстрируют, что НТК является привлекательным с позиций интересов как пациента, так и системы здравоохранения в целом. Расширение практики применения препарата НТК при АС является целесообразным.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдеc ШФ. Основные принципы терапии анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева). Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):686-95. [Erdes ShF. Basic principles of therapy for ankylosing spondylitis (Bekhterev's disease). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(6):686-95. (In Russ.)].
2. Общероссийская общественная организация Ассоциация ревматологов России. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению анкилозирующего спондилита (Болезнь Бехтерева) 2013. [All-Russian public organization Association of Rheumatologists of Russia. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of ankylosing spondylitis (Bekhterev's disease) 2013.] https://rheumatolog.ru/sites/default/files/Pdf/clinrec/ankiloziruyushchiy_spondilit.doc (дата обращения: 20.12.2020).
3. Smolen JS, Braun J, Dougados M, et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan;73(1):6-16. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203419. Epub 2013 Jun 8.
4. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;(1):32-9. [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2018;(1):32-9. (In Russ.)].
5. Ли́ла АМ, Древалъ РО, Инамова ОВ и др. Медико-экономический анализ влияния инвалидизации, ассоциированной с ревматическими заболеваниями, на экономику страны с учетом реализации пенсионной реформы. Современная ревматология. 2019;14(4):18-25. [Lila AM, Dreval' RO, Inamova OV, et al. Medical and economic analysis of the impact of rheumatoid disease-associated disability on the country's economy in terms of implementation of pension reforms. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;14(4):18-25. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-18-25.
6. Van der Heijde D, Dougados M, Davis J, et al. Assessment in Ankylosing Spondylitis International Working Group/Spondylitis Association of America recommendations for conducting clinical trials in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb;52(2):386-94. doi: 10.1002/art.20790.
7. Betts KA, Griffith J, Song Y, et al. Network Meta-Analysis and Cost Per Responder of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin Inhibitors in the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis. *Rheumatol Ther*. 2016 Dec;3(2):323-36. doi: 10.1007/s40744-016-0038-y. Epub 2016 Jul 25.
8. Van Tubergen A. Comparison of statistically derived ASAS improvement criteria for ankylosing spondylitis with clinically relevant improvement according to an expert panel. *Ann Rheum Dis*. 2003 Mar;62(3):215-21. doi: 10.1136/ard.62.3.215.
9. Pavy S, Brophy S, Calin A. Establishment of the minimum clinically important difference for the bath ankylosing spondylitis indices: a prospective study. *J Rheumatol*. 2005 Jan;32(1):80-5.
10. Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol*. 1994 Dec;21(12):2281-5.
11. Nas K. Relationship Between Clinical Findings, Quality of Life and Functional Disability Related to Disease Activity in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Turk J Rheumat*. 2011;26(1):29-37. doi:10.5606/tjr.2011.005.
12. Brandt J. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005 Mar;44(3):342-8. doi: 10.1093/rheumatology/keh475. Epub 2004 Nov 23.
13. Chen C, Zhang X, Xiao L, et al. Comparative Effectiveness of Biologic Therapy Regimens for Ankylosing Spondylitis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Mar;95(11):e3060. doi: 10.1097/MD.0000000000003060.
14. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=263e668f-ab60-4af8-b7ca-5ce473921380&t=
15. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ccbb23a7-3ac6-46bf-90b6-4e83a490397d&t=
16. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=85819ef9-3707-4518-9065-d0fc4683ef37&t=
17. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=746b5102-84c9-4d7e-9d83-e07c10ad8d76&t=
18. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4deb438a-b96e-4588-9e56-66add6d0155&t=
19. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f8bf42e1-d578-459f-a3c6-fede76e3c51f&t=
20. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=28f37b23-eb90-4d19-9465-a00b9efd48d6&t=
21. http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0502dd45-775a-44e2-b812-15a1615a101a&t=
22. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Соколова ВД и др. Эффективность и безопасность генно-инженерных биологических препаратов при анкилозирующем спондилите: систематический обзор и метаанализ препаратов, зарегистрированных в РФ. Научно-практическая ревматология. 2020;58(6):646-57. [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Sokolova VD,

et al. Efficacy and safety of genetically engineered biological drugs in ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis of drugs registered in the Russian Federation. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(6):646-57. (In Russ.).

23. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ОСТ 91500.14.0001-2002.

[Industry standard «Clinical and economic research. General Provisions» Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 27.05.2002 №163 together with OST 91500.14.0001-2002].

24. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29 декабря 2018 г. №242-од.

[Methodological recommendations for conducting a comparative clinical and economic evaluation of a medicinal product. Approved by the order of the fgbi «CEKMP» Ministry of health of Russia from 29 Dec 2018, №242-od]. https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-KE%60I_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf

25. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 29 декабря 2018 г. №242-од.

[Methodological recommendations for assessing the impact on the budget as part of the implementation of the program of state guarantees of free provision of medical care to citizens. Approved by the order of the fgbi «CEKMP» Ministry of health of Russia from 29 Dec 2018, №242-od]. https://rosmedex.ru/wpcontent/uploads/2019/06/MR-AVB_novaya-redaktsiya_2018-g..pdf

26. Лила 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.

27. <http://www.gks.ru>

28. Румянцева ДГ, Подряднова МВ, Румянцова ОА и др. Тяжелое течение анкилозирующего спондилита с резистентностью к медикаментозной терапии. Научно-практическая ревматология. 2020;58(2):232-7.

[Rumyantseva DG, Podryadnova MV, Rumyantseva OA, et al. Severe course of ankylosing spondylitis with resistance to drug therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(2):232-7. (In Russ.).

29. Lorenzin M, Ortolan A, Frallonardo P, et al. Predictors of response and drug survival in ankylosing spondylitis patients treated with infliximab. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015 Jul 24;16:166. doi: 10.1186/s12891-015-0620-4.

30. Ягудина РИ, Куликов АЮ, Серпик ВГ. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2009;(4):10-3.

[Ягудина Yagudina RI, Kulikov AYU, Serpik VG. Discounting in conducting pharmacoeconomic studies. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2009;(4):10-3. (In Russ.).

31. Schwartz R. Biological Modeling and Simulation: A Survey of Practical Models, Algorithms, and Numerical Methods. London: MIT Press; 2008. 408 p.

32. Naimark DM, Kabboul NN, Krahn MD. The Half-Cycle Correction Revisited.

Med Decis Making. 2013 Oct;33(7):961-70. doi: 10.1177/0272989X13501558.

33. Blair HA. Secukinumab: A Review in Ankylosing Spondylitis. *Drugs*. 2019 Mar;79(4):433-43. doi: 10.1007/s40265-019-01075-3.

34. Федяев ДВ, Деркач ЕВ, Фролов МЮ. Клинико-экономический анализ применения секукинумаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2016;(3):42-53.

[Fedyayev DV, Derkach EV, Frolov MYu. Clinical and economic analysis of the use of secukinumab in patients with ankylosing spondylitis. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2016;(3):42-53. (In Russ.).

35. <https://www.cosentyx.com/ankylosing-spondylitis/treatment-dosing>

36. Мазуров ВИ, Илюшина ЛВ, Долгих СВ и др. Применение инфликсимаба в лечении анкилозирующего спондилита. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2012;(3):99-107.

[Mazurov VI, Ilyushina LV, Dolgikh SV, et al. The use of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2012;(3):99-107. (In Russ.).

37. Лыткина КА, Арутюнов ГП. Опыт длительного применения цертолизумаба пэгол (симзия). Современная ревматология. 2013;7(3):50-3.

[Lytkina KA, Arutyunov GP. Experience with long-term use of certolizumab pegol (Cimzia). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2013;7(3):50-3. (In Russ.). doi:10.14412/1996-7012-2013-14.

38. Эрлес ШФ. Цертолизумаба пэгол в лечении аксиального спондилоартрита. Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):641-5.

[Erdes ShF. Certolizumab pegol in the treatment of axial spondyloarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(6):641-5. (In Russ.).

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.12.2020/25.01.2021/29.01.2021

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ЗАО «БИОКАД». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. 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.

This article has been supported by JSC BIOCAD. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. 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.

Древалъ Р.О. <https://orcid.org/0000-0002-5109-7725>