

Фармакоэкономические аспекты применения таргетных препаратов при псориатическом артрите в условиях системы здравоохранения Российской Федерации

Ивахненко О.И.¹, Коротаева Т.В.², Дубинина Т.В.², Лиля А.М.^{2,3}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им В.А. Насоновой», Москва; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8/2; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;

³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Цель исследования — изучение клинко-экономических аспектов применения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП), ингибиторов Янус-киназ (иЯК), для лечения псориатического артрита (ПсА).

Пациенты и методы. В исследовании рассматривались взрослые пациенты (возраст ≥ 18 лет) с активным ПсА, бинаивные или получавшие ранее лечение ГИБП. К технологиям сравнения были отнесены: адалимумаб (АДА), гуселькумаб, голимумаб, иксекизумаб, секукинумаб (СЕК), тофацитиниб (ТОФА), цертолизумаб пэгол (ЦЗП), упадациитиниб (УПА), устекинумаб, этанерцепт. Эффективность и безопасность ГИБП и тсБПВП, включенных в исследование, оценивались по результатам систематического поиска и анализа данных о сравнительной клинической эффективности и безопасности их применения. Прежде всего рассматривались результаты рандомизированных контролируемых исследований III фазы препаратов, которые применяются для лечения активного ПсА у взрослых пациентов в качестве активного лечения по сравнению с плацебо или с другим активным препаратом, либо систематические обзоры с метаанализом (МА) и сетевые МА на их основе. За временную точку для оценки клинической эффективности лекарственных препаратов (ЛП) был принят период с 12-й по 24-ю неделю после начала терапии, за показатели эффективности — частота достижения критериев ACR20/50/70. В качестве критерия клинко-экономической эффективности и для анализа влияния на бюджет использовался показатель стоимости на 1 пациента, ответившего на лечение (cost per responder, CpR), рассчитанный исходя из затрат на терапию ПсА к моменту достижения ответа по критериям ACR20/50/70.

Результаты и обсуждение. Данные проведенного МА свидетельствуют о значимо большей эффективности анализируемых ГИБП и иЯК по сравнению с плацебо по частоте достижения ответа по критериям ACR20/50/70 как в группе бинаивных пациентов, так и в группе больных ПсА, имевших опыт лечения ГИБП. Не выявлено различий между ЛП, включенными в исследование, по частоте достижения ответа по ACR20/50/70 при лечении ПсА. По данным исследования, к 24-й неделе терапии наименьшими затратами на достижение критериев ACR20/50/70 у бинаивных пациентов и ACR20/50 у больных, имевших опыт использования ГИБП, характеризовались АДА, УПА и СЕК 150 мг. Низкое значение CpR определялось в случае применения АДА 40 мг и УПА 15 мг при лечении пациентов с ПсА, ранее не получавших ГИБП. Среди ингибиторов интерлейкина наименьшее значение CpR зарегистрировано для СЕК 150 мг. К 12-й неделе лечения показатель CpR для ТОФА 5 мг был выше по сравнению с таковым для УПА 15 мг. Показатели CpR по достижению критериев ACR20/50 у больных, ранее применявших ГИБП, были ниже у УПА 15 мг и ЦЗП по сравнению с другими ЛП.

Заключение. Результаты исследования демонстрируют клинко-экономическую целесообразность внедрения в реальную практику различных вариантов лечения ПсА с использованием ГИБП и иЯК. При этом применение оригинальных ЛП не всегда сопряжено со значительными затратами в расчете на 1 ответившего на лечение пациента. В отсутствие прямых сравнений важную информацию об относительной эффективности и безопасности альтернативных методов лечения дает реальная клиническая практика ведения пациентов с ПсА.

Ключевые слова: псориатический артрит; лекарственные препараты; клинко-экономическая оценка; затраты на одного ответившего на лечение пациента.

Контакты: Татьяна Васильевна Дубинина; tatiana-dubinina@mail.ru

Для ссылки: Ивахненко ОИ, Коротаева ТВ, Дубинина ТВ, Лиля АМ. Фармакоэкономические аспекты применения таргетных препаратов при псориатическом артрите в условиях системы здравоохранения Российской Федерации. Современная ревматология. 2022;16(5):28–37. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-28-37

Pharmacoeconomic aspects of the targeted drugs use in psoriatic arthritis in context of the Russian healthcare system

Ivakhnenko O.I.¹, Korotaeva T.V.², Dubinina T.V.², Lila A.M.^{2,3}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ²V.A. Nasonova

Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Objective: to study the clinical and economic aspects of the use of biological disease modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) and targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs), Janus kinase inhibitors (JAKi), for the treatment of psoriatic arthritis (PsA).

Patients and methods. The study included adult patients (age ≥ 18) with active PsA, bionative or previously treated with bDMARDs. Comparison technologies included: adalimumab (ADA), guselcumab, golimumab, ixekizumab, secukinumab (SEC), tofacitinib (TOFA), certolizumab pegol (CZP), upadacitinib (UPA), ustekinumab, etanercept. The efficacy and safety of the bDMARDs and tsDMARDs included in the study were evaluated based on the results of a systematic search and analysis of data on the comparative clinical efficacy and safety of their use. First of all, the results of phase III randomized controlled trials of drugs that are used to treat active PsA in adult patients as active treatment compared with placebo or with another active drug, or systematic reviews with meta-analysis (MA) and network MA based on them, were considered. The period from the 12th to the 24th week after the start of therapy was taken as the time point for assessing the clinical efficacy of drugs, and the frequency of achieving the ACR20/50/70 criteria was taken as the performance indicator. Cost per responder (CpR), calculated on the basis of the cost of PsA therapy by the time a response is achieved according to the ACR20/50/70 criteria, was used as a criterion for clinical and economic efficiency and to analyze the impact on the budget.

Results and discussion. The data of the performed MA indicate a significantly greater effectiveness of the analyzed bDMARDs and JAKi compared to placebo in terms of the frequency of achieving a response according to the ACR20/50/70 criteria both in the group of bionative patients and in the group of PsA patients, previously treated with bDMARDs. There were no differences between the drugs included in the study in terms of the frequency of achieving ACR20/50/70 response during the treatment of PsA. According to the study, by the 24th week of therapy, ADA, UPA and SEC 150 mg were characterized by the lowest costs to achieve the ACR20/50/70 criteria in bionative patients and ACR20/50 in patients who were previously treated with bDMARDs. A low CpR value was determined in cases of ADA 40 mg and UPA 15 mg use for the treatment of patients with PsA who had not previously received bDMARDs. Among interleukin inhibitors, the lowest CpR value was registered for SEC 150 mg. By the 12th week of treatment, the CpR of TOFA 5 mg was higher compared to that of UPA 15 mg. CpR indicators for achieving ACR20/50 criteria in patients who were previously treated with bDMARDs were lower in UPA 15 mg and CZP compared to other drugs.

Conclusion. The results of the study demonstrate the clinical and economic feasibility of introducing different bDMARDs and JAKi into real practice of PsA treatment. At the same time, the use of original drugs is not always associated with significant costs per 1 patient who responded to treatment. In the absence of direct comparisons, real clinical practice provides important information about the relative efficacy and safety of alternative therapies in the management of PsA patients.

Keywords: psoriatic arthritis; drugs; clinical and economic assessment; costs per responding patient.

Contact: Tatyana Vasilievna Dubinina; tatiana-dubinina@mail.ru

For reference: Ivakhnenko OI, Korotaeva TV, Dubinina TV, Lila AM. Pharmacoeconomic aspects of the targeted drugs use in psoriatic arthritis in context of the Russian healthcare system. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(5):28–37. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-5-28-37

Ревматоидный артрит (РА), псориатический артрит (ПсА) и анкилозирующий спондилит (АС) — три наиболее распространенных воспалительных ревматических заболевания (РЗ) [1], с которыми связана наибольшая медико-социальная нагрузка на бюджет государства. По оценкам экспертов, в 2016 г. в Российской Федерации экономическое бремя РА, ПсА и АС составляло 176 млрд руб., что в расчете на 1 пациента с РА равно 471,3 тыс. руб., а с ПсА и АС — по 441,1 тыс. руб. [2].

Появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) существенно расширило возможности лечения больных с РЗ, в том числе с ПсА. По данным зарубежных и отечественных исследований, применение этих препаратов положительно влияет на потребление ресурсов системы здравоохранения за счет сокращения не прямых медицинских расходов [3, 4]. За последнее десятилетие значительно изменилась парадигма диагностики, лечения и мониторинга пациентов со спондилоартритами (СПА), включая ПсА [5]. После того как ремиссию заболевания стали рассматривать в качестве основной цели лечения, согласно концепции «Лечение до достижения цели» (Treat to Target), роль таргетных препаратов в терапии СПА возросла, что, безусловно, не могло не привести к увеличению частоты их назначения. В соответствии с клиническими рекомендациями назначение ГИБП и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП) при ПсА показано в случае неэффективности или недостаточного

ответа на патогенетическую терапию первой линии, к которой относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и локальные глюкокортикоиды. В то же время анализ текущей практики лечения пациентов с РЗ, в частности с ПсА, выявил проблемы, связанные с применением этих препаратов: несоответствие имеющейся потребности и реальной частоты их назначения [2, 6], а также высокую стоимость внедрения инновационной терапии. В связи с этим важным аспектом доступности передовых методов лечения является оптимизация выбора терапии с учетом клинико-экономических параметров. В условиях ограниченности бюджета системы здравоохранения целесообразной представляется оценка экономических последствий использования ГИБП и тсБПВП при оказании медицинской помощи пациентам с ПсА.

Цель работы — изучение фармакоэкономических аспектов применения таргетных препаратов при ПсА.

Пациенты и методы. Выбор препаратов сравнения осуществлялся на основании анализа клинических рекомендаций и стандартов оказания медицинской помощи при ПсА, сведений о ЛП, использующихся для лечения данного заболевания, размещенных в государственном реестре лекарственных средств, действующих перечней ЛП для медицинского применения, объемов государственных закупок. Зарегистрированные показания и схемы применения препаратов (способ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Критерии включения в анализ исследований, отобранных в ходе систематического поиска
Table 1. Inclusion criteria for the analysis of studies, selected in the systematic search

Параметр	Признак соответствия критериям включения	Признак несоответствия критериям включения
Популяция	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с установленным диагнозом ПСА. Бионаивные пациенты и (или) пациенты, ранее получавшие ГИБП	Пациенты > 64 лет. Несоответствие диагноза, указанному в критериях отбора
Вмешательство (препарат сравнения)	Плацебо или препараты сравнения: АДА, ГЛМ, ГУС, ИКСЕ, СЕК, ТОФА, УПА, УСТ, ЦЗП, ЭТЦ	Несравнимый дизайн исследований. Иные препараты сравнения и медицинские технологии, не соответствующие цели обзора
Дизайн исследования	РКИ III фазы или СО с МА, СМА на их основе, включающие все альтернативные технологии	Исследования, не соответствующие критериям отбора, несравнимые исследования, обсервационные исследования
Исходы	Доля достигших ACR20/50/70 с 12-й по 24-ю неделю. Иные клинические исходы к 24-й неделе. Наличие данных о стратификации пациентов в зависимости от использования ЛП до включения в исследование	Отсутствие сведений о выбранных конечных точках с 12-й по 24-ю неделю. Отсутствие отдельных данных о бионаивных пациентах и пациентах, ранее получавших ГИБП и/или иЯК

введения, доза) были определены в соответствии с инструкциями по их медицинскому применению. Исходя из принятого алгоритма, к технологиям сравнения для дальнейшего анализа были отнесены следующие ЛП: адалимумаб (АДА), гуселькумаб (ГУС), голимумаб (ГЛМ), иксекизумаб (ИКСЕ), секукинумаб (СЕК), тофацитиниб (ТОФА), цертолизумаб пэгол (ЦЗП), упадацитиниб (УПА), устекинумаб (УСТ), этанерцепт (ЭТЦ).

Эффективность и безопасность ГИБП и ингибиторов Янус-киназ (иЯК), включенных в исследование, оценивалась по результатам систематического поиска и анализа данных о сравнительной клинической эффективности и безопасности их применения.

В качестве источников информации при проведении систематического поиска использовались база данных MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), сведения, размещенные

в международном реестре клинических исследований Национального института здоровья США (clinicaltrials.gov), Кокрановская библиотека (<https://www.cochranelibrary.com/>). Рассматривались любые рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) III фазы препаратов, которые применяются для лечения активного ПСА у взрослых пациентов (возраст ≥ 18 лет) в качестве активного лечения по сравнению с плацебо или по сравнению с другим активным препаратом, либо, систематические обзоры (СО) с метаанализом (МА) или сетевые метаанализы (СМА) на их основе. В качестве временной точки для оценки клинической эффективности ЛП учитывался период с 12-й по 24-ю неделю после начала терапии, что соответствует сроку оценки эффективности назначенной терапии согласно действующим клиническим рекомендациям.

Временной горизонт поиска не ограничивался. При проведении систематического поиска использовались дополни-

тельные фильтры: английский язык публикаций, доступные полнотекстовые версии статей. Исследования исключались из дальнейшего анализа, если они не соответствовали заданным критериям систематического поиска и отбора публикаций [7]. Характеристика критериев отбора исследований приведена в табл. 1. Последовательность отбора исследований представлена на рис. 1 [8].

Систематический поиск не выявил опубликованных результатов прямых РКИ, СО с МА или СМА, в которых бы сравнивались все выбранные альтернативы. В связи с этим на основании результатов выполненного СО для оценки эффективности препаратов был проведен собственный МА по методике Cochrane [9]. Для МА было отобрано 15 исследований [10–24]. Характеристика исследований, включенных в МА, представлена в табл. 2.

Подготовка данных для анализа проводилась с использованием программного обеспечения MS Excel. Определение методологического качества исследований было основано на оценке

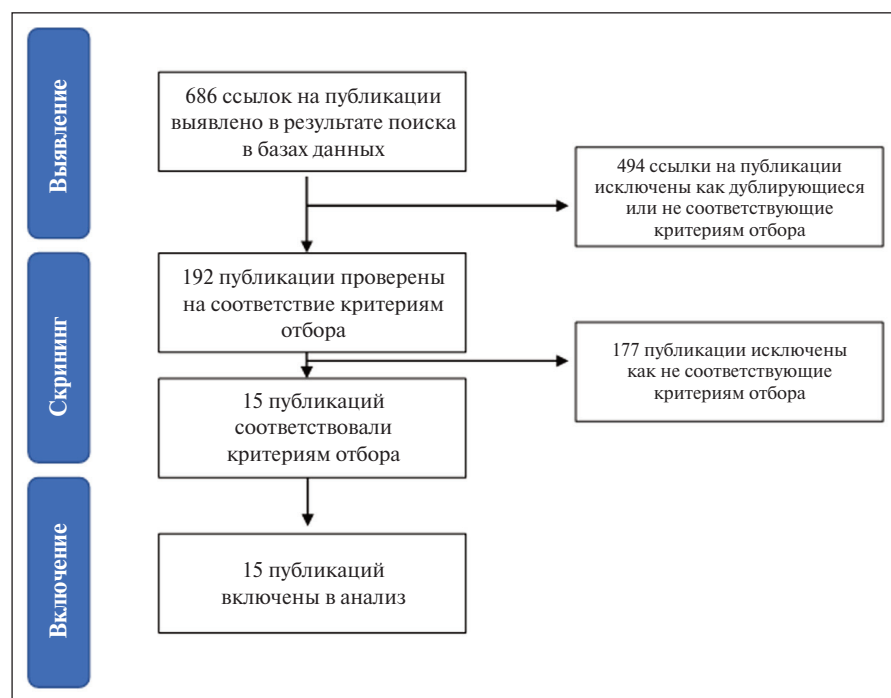


Рис. 1. Последовательность отбора исследований [8]

Fig. 1. Sequence of study selection [8]

Таблица 2. Характеристика исследований, включенных в МА
Table 2. Characteristics of the studies included in MA

Исследование	Дизайн исследования	Технология сравнения	Популяция пациентов
R.J. Mease и соавт., 2005 [10]	Двойное слепое в параллельных группах плацебо-контролируемое РКИ III фазы (ADEPT). Стратифицированная рандомизация 1:1. В исследование включено 315 пациентов. Длительность исследования – 24 нед. Первичная конечная точка – оценка ACR20 к 12-й неделе. Вторичная конечная точка – оценка ACR20/50/70 к 24-й неделе	АДА 40 мг/ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет со среднетяжелой и тяжелой формами ПсА с неадекватным ответом на терапию НПВП
A. Deodhar и соавт., 2020 [11]	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ III фазы (DISCOVER-1). Стратифицированная рандомизация 1:1:1. Рандомизирован 381 пациент. Первичная конечная точка – оценка ACR20 к 24-й неделе. Вторичная конечная точка – оценка ACR50/70 к 24-й неделе	ГУС 100 мг, Q4W, Q8W/ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с установленным диагнозом ПсА и неадекватным ответом на НПВП и БПВП или их непереносимостью, 30% больных имели опыт лечения иФНО α
R.J. Mease и соавт., 2020 [12]	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ III фазы (DISCOVER-2). Стратифицированная рандомизация 1:1:1. Рандомизирован 741 пациент. Первичная конечная точка – оценка ACR20 к 24-й неделе. Вторичная конечная точка – оценка ACR50/70 к 24-й неделе	ГУС 100 мг, Q4W, Q8W/ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с установленным диагнозом ПсА и неадекватным ответом на НПВП и БПВП или их непереносимостью, ранее не получавшие ГИБП
I.B. McInnes и соавт., 2015 [13]	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ III фазы (FUTURE 2). Стратифицированная рандомизация 1:1:1. Рандомизировано 397 пациентов. Первичная конечная точка – оценка ACR20 к 24-й неделе. Вторичная конечная точка – оценка ACR50/70 к 24-й неделе	СЕК 150 мг, 300 мг/ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с установленным диагнозом ПсА и неадекватным ответом на НПВП и БПВП или их непереносимостью, в среднем 35% больных имели опыт лечения иФНО α
P. Nash и соавт., 2018 [14]	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ III фазы (FUTURE 3). Стратифицированная рандомизация 1:1. Рандомизировано 414 пациентов. Первичная конечная точка – оценка ACR20 к 24-й неделе. Вторичная конечная точка – оценка ACR50 к 24-й неделе	СЕК 150 мг, 300 мг/ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с установленным диагнозом ПсА и неадекватным ответом на НПВП и БПВП или их непереносимостью, 30% больных имели опыт лечения иФНО α
P. Mease и соавт., 2018 [15]	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое в параллельных группах РКИ III фазы (FUTURE 5). Стратифицированная рандомизация 2:2:2:3. Рандомизировано 414 пациентов. Первичная конечная точка – оценка ACR20 к 16-й неделе. Вторичная конечная точка – оценка ACR50/70 к 24-й неделе	СЕК 150 мг, 300 мг/ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с установленным диагнозом ПсА и неадекватным ответом на НПВП и БПВП или их непереносимостью, 30% больных имели опыт лечения иФНО α
P. Mease и соавт., 2017 [16]	Многоцентровое с активным контролем и плацебо-контролируемое в параллельных группах двойное слепое РКИ III фазы (OPAL Broaden). Стратифицированная рандомизация в соотношении 2:2:2:1:1. Рандомизировано 422 пациента. Первичная конечная точка – оценка ACR20 к 12-й неделе. Вторичная конечная точка – оценка ACR50/70 к 12-й неделе	ТОФА 10 мг, 5 мг/ АДА 40 мг/ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с установленным диагнозом ПсА, с неадекватным ответом на НПВП и БПВП или их непереносимостью, ранее не получавшие ГИБП
D. Gladman и соавт., 2017 [17]	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ III фазы (OPAL Beyond). Стратифицированная рандомизация в соотношении 2:2:1:1. Рандомизировано 395 пациентов. Первичная конечная точка – оценка ACR20 к 12-й неделе. Вторичная конечная точка – оценка ACR50/70 к 12-й неделе	ТОФА 10 мг, 5 мг/ ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с установленным диагнозом ПсА, с неадекватным ответом на иФНО α
I.B. McInnes и соавт., 2013 [18]	Многоцентровое в параллельных группах плацебо-контролируемое двойное слепое РКИ III фазы (PSUMMIT 1). Рандомизировано 615 пациентов в соотношении 1:1:1. Первичная конечная точка – оценка ACR20 к 24-й неделе. Вторичная конечная точка – оценка ACR50/70 к 24-й неделе	УСТ 45 мг, 90 мг/ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным ПсА, ранее не получавшие иФНО α
C. Ritchlin и соавт., 2014 [19]	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ III фазы (PSUMMIT 2). Рандомизировано 312 пациентов в соотношении 1:1:1	УСТ 45 мг, 90 мг, comb/ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным ПсА и неэффективностью предыдущего лечения, 57% больных имели опыт лечения иФНО α

Исследование	Дизайн исследования	Технология сравнения	Популяция пациентов
D. van der Heijde и соавт., 2014 [20]	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ III фазы (RAPID-PsA). Рандомизировано 409 пациентов в соотношении 1:1:1	ЦЗП Q2W, Q4W/ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным ПсА и неэффективностью предыдущего лечения, 40% больных ранее получали иФНО α
I. B. McInnes и соавт., 2021 [21]	Многоцентровое в параллельных группах двойное слепое РКИ III фазы (SELECT-PsA 1). Стратифицированная рандомизация 1:1:1. Рандомизировано 1705 пациентов. Первичная конечная точка — оценка ACR20 к 12-й неделе	УПА 15 мг, 30 мг/АДА 40 мг/ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным ПсА, с неадекватной реакцией хотя бы на один ГИБП или непереносимостью ГИБП. Пациенты, ранее использовавшие иАК, не включались в исследование
R. J. Mease и соавт., 2020 [22]	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ III фазы (SELECT-PsA 2). Стратифицированная рандомизация. Первичная конечная точка — оценка ACR20 к 24-й неделе. Вторичная конечная точка — оценка ACR50/70 к 24-й неделе	УПА 15 мг, 30 мг/ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным ПсА и неадекватной реакцией хотя бы на один ГИБП или непереносимостью ГИБП. Пациенты, ранее использовавшие иАК, не включались в исследование
R. J. Mease и соавт., 2017 [23]	Многоцентровое двойное слепое с активным контролем и плацебо-контролируемое РКИ III фазы (SPIRIT-P1). Рандомизировано 417 пациентов в соотношении 1:1:1. Первичная конечная точка — оценка ACR20 к 24-й неделе. Вторичная конечная точка — оценка ACR 50/70 к 24-й неделе	ИКСЕ Q2W, Q4W/АДА 40 мг/ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным ПсА
P. Nash и соавт., 2017 [24]	Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое РКИ III фазы (SPIRIT-P2). Рандомизировано 363 пациента в соотношении 1:1:1. Первичная конечная точка — оценка ACR20 к 24-й неделе. Вторичная конечная точка — оценка ACR50/70 к 24-й неделе	ИКСЕ Q2W, Q4W/ПЛ	Взрослые пациенты ≥ 18 лет с активным ПсА, с неадекватным ответом на иФНО α

Примечание: ПЛ — плацебо; иФНО α — ингибиторы фактора некроза опухоли α ; Q2W, Q4W, Q8W — каждые 2, 4, 8 нед соответственно; comb — Q2W 200мг или Q4W 400 мг.

риска систематических и случайных ошибок в РКИ, в основе которой лежат критерии руководства Кокрановского сотрудничества [25]. Для каждого исследования, включенного в анализ, был определен уровень доказательности, а для совокупности исследований — уровень убедительности доказательств по соответствующим шкалам. Статистическая неоднородность исследований оценивалась с помощью Q-теста на основе χ^2 и I^2 : $p > 0,100$ и $I^2 \leq 25$ указывали на отсутствие существенной неоднородности исследований, I^2 в диапазоне от 25 до 50% — на умеренную неоднородность.

Результаты обобщенных точечных оценок эффекта были выражены в виде отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (95% ДИ). Для синтеза количественных данных использовалось программное обеспечение RevMan 5.4. Значимость обобщенных ОШ определялась в соответствии с Z-тестом. Показатели считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

При проведении анализа чувствительности в каждом цикле исключалось по одному исследованию, что позволяло оценить влияние отдельных наборов данных на обобщенные точечные оценки.

Поскольку в опубликованных данных отсутствовали необходимые сведения о достижении выбранных конечных точек к 24-й неделе, из дальнейшего анализа были исключены ЭТЦ и ГЛМ.

Анализ экономических последствий применения ГИБП и иАК при ПсА проведен только с учетом лекарственной терапии. Затраты на медикаментозное лечение для рассматриваемых препаратов рассчитывались исходя из временного горизонта исследования и зарегистрированных предельных отпускных цен производителя с учетом налога на добавленную стоимость (10%), установленного законодательством Российской Федерации. В качестве источника информации о ценах на препараты использованы сведения реестра зарегистрированных предельных цен производителя. Расчет затрат выполнялся с учетом наличия биоаналогов ЛП, при этом предполагалось, что эффективность воспроизведенных аналогов соответствуют показателям эффективности оригинальных препаратов. Стоимость курса лечения на год рассчитывалась на 52 нед терапии. При расчете стоимости курса лечения до достижения первичной конечной точки учитывалась длительность лечения в соответствующих РКИ [10–24].

Для клинко-экономической оценки применения ГИБП и иАК был рассчитан показатель минимизации затрат. В качестве критерия клинко-экономической эффективности и для анализа влияния на бюджет оценивался показатель стоимости на 1 пациента, ответившего на лечение (cost per responder, CpR), который был рассчитан исходя из затрат на терапию ПсА к моменту достижения ответа по критериям ACR20/50/70 [26].

Результаты. Данные проведенного МА свидетельствуют о значимо большей эффективности анализируемых ГИБП и иАК по сравнению с плацебо по частоте достижения ответа по критериям ACR20/50/70 как в группе биоинайвных пациентов, так и в группе больных ПсА, имевших опыт лечения ГИБП (рис. 2 и 3).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

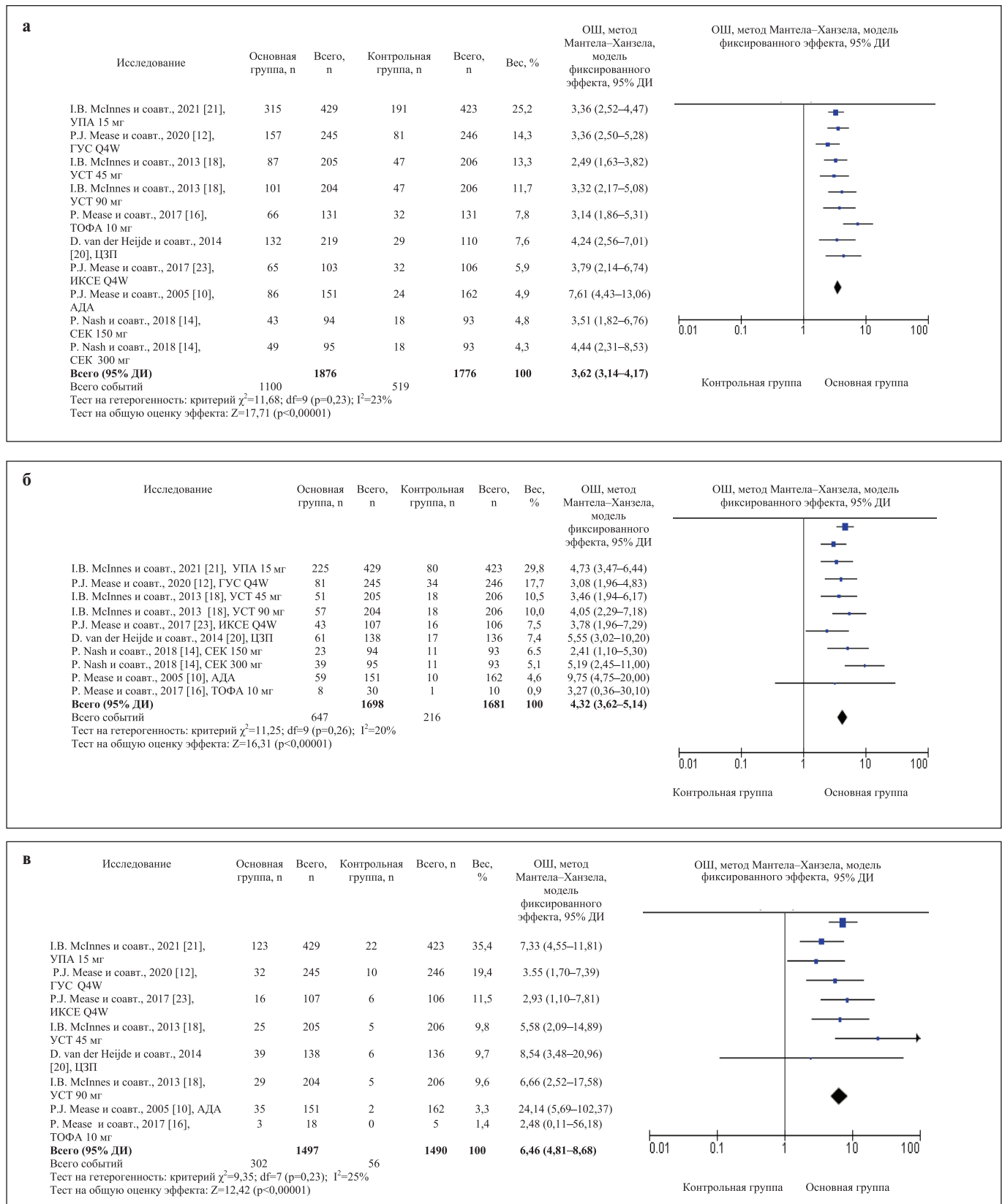


Рис. 2. Клиническая эффективность ГИБП и иJAK по сравнению с плацебо по достижению критериев ACR20 (а), ACR50 (б) и ACR70 (в) у бионаивных пациентов с ПсА

Fig. 2. Clinical efficacy of bDMARDs and JAKi compared with placebo in achieving ACR20 (a), ACR50 (б) and ACR70 (в) criteria in bionative patients with PsA

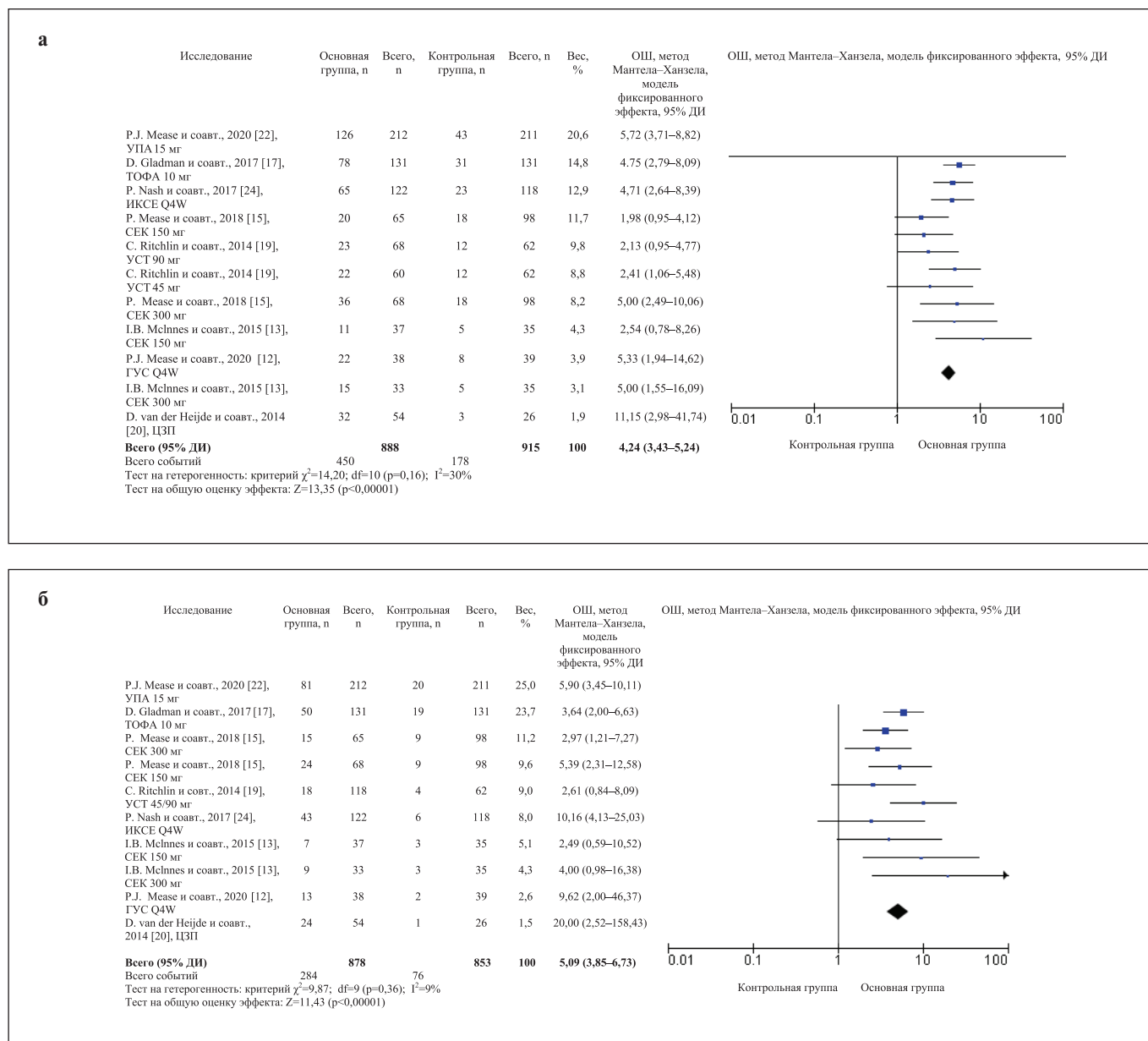


Рис. 3. Клиническая эффективность ГИБП и иJAK по сравнению с плацебо по достижению критериев ACR20 (а) и ACR50 (б) у пациентов с ПсА, ранее получавших ГИБП

Fig. 3. Clinical efficacy of bDMARDs and JAKi compared with placebo in achieving ACR20 (a) and ACR50 (б) criteria in PsA patients, previously treated with bDMARDs

В группе бионаивных пациентов преимущества ГИБП и иJAK по критерию ACR20 были более чем в 3 раза выше по сравнению с плацебо (ОШ 3,62; 95% ДИ 3,14–4,17; $I^2=23\%$; $p=0,23$, модель фиксированного эффекта), как и по частоте ответов по ACR50 (ОШ 4,32; 95% ДИ 3,62–5,14; $I^2=20\%$; $p=0,26$, модель фиксированного эффекта) и ACR70 (ОШ 6,46; 95% ДИ 4,81–8,68; $I^2=25\%$; $p=0,23$, модель фиксированного эффекта). Для данной когорты больных в настоящем исследовании не выявлено различий в эффективности рассматриваемых ЛП по частоте достижения критериев ACR20/50/70.

Сходные результаты были получены и у пациентов, ранее использовавших ГИБП, по критерию ACR20 по

сравнению с плацебо (ОШ 4,24; 95% ДИ 3,43–5,24; $I^2=30\%$; $p=0,16$, модель фиксированного эффекта) и ACR50 (ОШ 5,09; 95% ДИ 3,85–6,73; $I^2=9\%$; $p=0,36$, модель фиксированного эффекта).

Сравнительная стоимость курсов лечения в расчете на 1 пациента в год внутри фармакотерапевтических групп (ФТГ) ГИБП и тсБПВП представлена на рис. 4. В ФТГ ингибиторов интерлейкина (иИЛ) 17 и 23 меньшие затраты приходились на лечение СЕК 150 мг, разница в стоимости по сравнению с ИКСЕ составила 27,24%. Наибольших расходов требовало применение ГУС. В группе иФНОα использование биоаналога АДА (Далибра®) характеризовалось меньшими затратами по сравнению с оригинальным АДА и ЦЗП

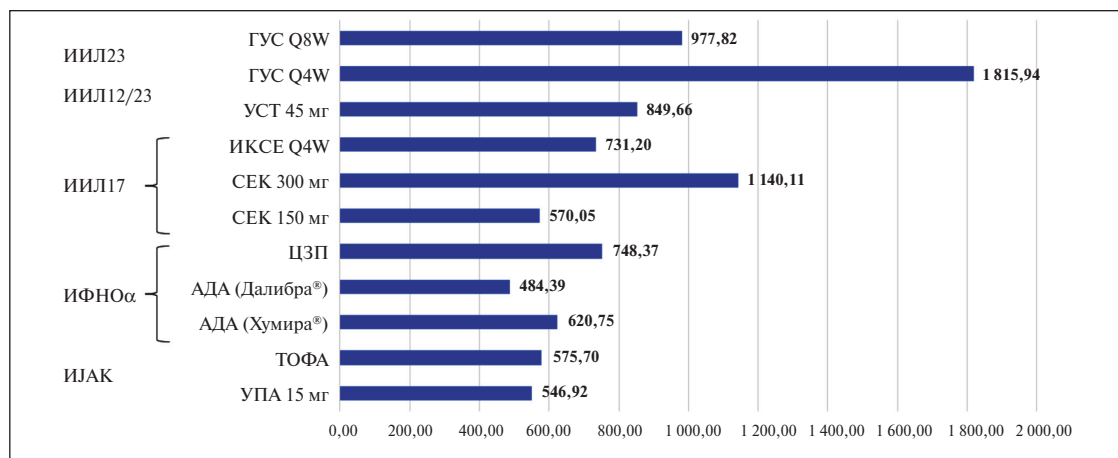


Рис. 4. Стоимость первого года лечения в расчете на 1 пациента с ПсА в ФТГ ГИБП и иЯК, тыс. руб.
Fig. 4. The cost of the first year of treatment per 1 patient with PsA in the pharmacotherapeutic groups of bDMARDs and JAKi, thousand rubles

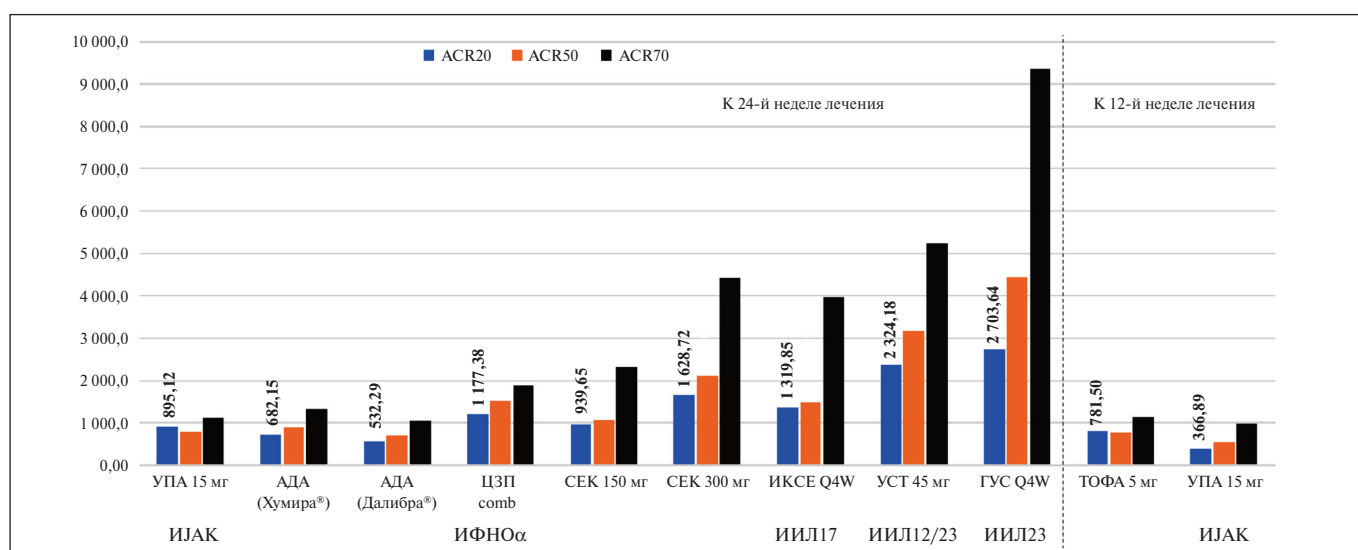


Рис. 5. Показатель CpR для альтернативных вариантов лечения бионаивных пациентов с ПсА, тыс. руб.
Fig. 5. CpR indicator for alternative treatment options for bionative patients with PsA, thousand rubles

на 21,97 и 35,27% соответственно. В группе иЯК стоимость лечения УПА была на 5% ниже таковой ТОФА.

За референсное значение была принята минимальная стоимость годового курса лечения ПсА среди таргетных препаратов — стоимость биоаналога АДА (Далибра®), составившая 484 388,33 руб., при этом расходы на лекарственную терапию распределились следующим образом:

— стоимость оригинальных препаратов УПА, СЕК, ТОФА АДА, ИКСЕ, ЦЗП, УСТ была выше референсного значения на 11,43; 15,03; 15,36; 21,97; 33,75; 35,27 и 42,99% соответственно;

— наибольших расходов по сравнению с референсным значением требовало лечение ГУС — оно оказалось на 50,46% дороже при введении препарата каждые 8 нед и на 73,33% дороже при его использовании каждые 4 нед.

Для оценки экономической целесообразности применения альтернативных вариантов лечения ПсА также был

рассчитан показатель CpR, позволяющий определить эффективность терапии в контексте затрат на 1 ответившего на лечение пациента (рис. 5).

Результаты проведенного анализа показали, что в группе бионаивных больных ПсА показатель CpR был ниже при использовании АДА (оригинальный препарат и биоаналог) 40 мг и УПА 15 мг. Наименьшее значение CpR в группе иИЛ (иИЛ17, иИЛ23, иИЛ12/23) получено для СЕК 150 мг. К 12-й неделе показатель CpR для ТОФА 5 мг был выше по сравнению с таковым для УПА 15 мг. В группе пациентов, ранее использовавших ГИБП, показатель CpR в отношении достижения ответа АCR20/50 был ниже для УПА 15 мг и ЦЗП по сравнению с другими препаратами (рис. 6).

Обсуждение. Проведенный МА показал эффективность анализируемых ЛП по сравнению с плацебо как в группе бионаивных пациентов, так и в группе пациентов с ПсА, имевших предшествующий опыт лечения ГИБП. Не вы-

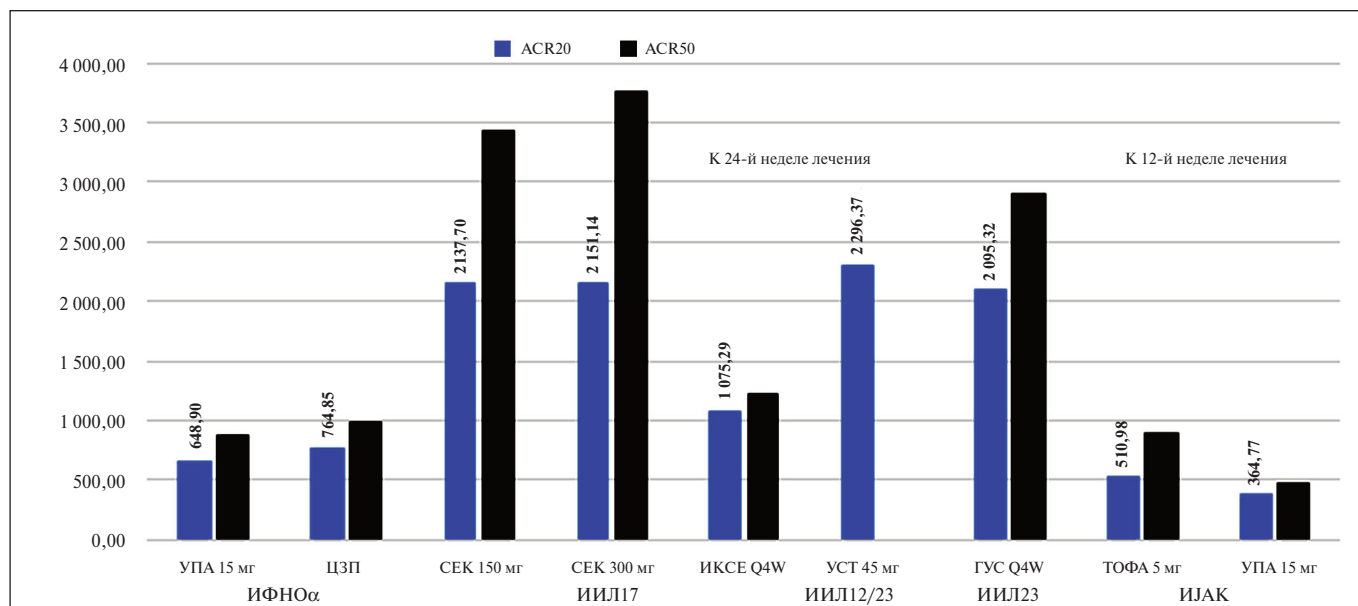


Рис. 6. Показатель CpR для альтернативных вариантов лечения пациентов с ПсА, ранее получавших ГИБП, тыс. руб.
Fig. 6. CpR indicator for alternative treatment options for patients with PsA who previously received bDMARDs, thousand rubles

явлено различий между ГИБП и тсБПВП по частоте достижения ответа по ACR20/50/70 при лечении ПсА. По данным исследования, к 24-й неделе терапии наименьшими затратами на достижение ACR20/50/70 у биоинивных пациентов и ACR20/50 у больных, имевших опыт использования ГИБП, характеризовались АДА, УПА и СЕК 150 мг. Низкое значение CpR определялось при применении АДА 40 мг и УПА 15 мг у пациентов с ПсА, ранее не получавших ГИБП. Среди иИЛ наименьший показатель CpR получен для СЕК 150 мг. К 12-й неделе лечения значение CpR для ТОФА 5 мг было выше по сравнению с таковым для УПА 15 мг. Показатели CpR по достижению ACR20/50 у больных, ранее применявших ГИБП, были ниже у УПА 15 мг и ЦЗП по сравнению с другими ЛП.

Хотя исследование проведено с позиции системы здравоохранения, в расчетах не учитывались расходы на сопутствующую терапию и посещение специалистов в амбулаторном звене, что является ограничением данной работы. В то же время, принимая во внимание стоимость традиционных БПВП и утвержденных нормативов финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий на амбулаторном этапе, можно предположить, что существенного влияния на полученные ре-

зультаты это не оказало. При проведении клинко-экономической оценки также было принято допущение, что показатели эффективности для биоаналогов сопоставимы с эффективностью оригинальных ЛП.

Закключение. Таким образом, проведенное исследование демонстрирует клинко-экономическую целесообразность внедрения различных опций лечения ПсА с использованием ГИБП и иЯК в реальную практику. Как показывают результаты исследования, применение оригинальных препаратов не всегда сопряжено со значительными затратами в расчете на 1 ответившего на лечение пациента.

В настоящее время объективный выбор оптимальных подходов к лечению существенно затруднен из-за малого числа прямых сравнительных исследований различных ГИБП и иЯК между собой. Результаты СО и МА, СМА не всегда могут дать убедительный ответ на вопрос о наличии значимых преимуществ у одних препаратов перед другими вследствие имеющихся различий в дизайне РКИ и характеристиках включенных в них пациентов. В отсутствие прямых сравнений важную информацию об относительной эффективности и безопасности альтернативных методов лечения РЗ, в частности ПсА, позволяет получить реальная клиническая практика.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018; 46(1):32-9. [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2018;46(1):32-9. (In Russ.)].
2. 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
3. Круглова ЛС, Хотко АА. Ресурсопотребление и трудоспособность пациентов на фоне

- применения системной терапии и генно-инженерной биологической терапии. Качественная клиническая практика. 2021;(1):46-55. [Kruglova LS, Khotko AA. Resource consumption and ability to work of patients against the background of the use of systemic therapy and genetically engineered biological therapy. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2021;(1):46-55. (In Russ.)].
4. Degli Esposti L, Perrone V, Sangiorgi D, et al. Analysis of drug utilization and health care resource consumption in patients with psoriasis and

- psoriatic arthritis before and after treatment with biological therapies. *Biologics*. 2018 Nov 12;12:151-8. doi: 10.2147/BTT.S168691. eCollection 2018.
5. 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.
6. Коротаева 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
7. <http://www.prisma-statement.org/PRISMA-Statement/FlowDiagram>
8. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>
9. PRISMA Flow Diagram URL: <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/Flow-Diagram>
10. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al; Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial Study Group. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005 Oct;52(10):3279-89. doi: 10.1002/art.21306.
11. Deodhar A, Helliwell PS, Boehncke WH, et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naïve or had previously received TNF inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Apr 4;395(10230):1115-25. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30265-8. Epub 2020 Mar 13.
12. Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, et al; DISCOVER-2 Study Group. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020 Apr 4;395(10230):1126-36. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30263-4. Epub 2020 Mar 13.
13. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015 Sep 19;386(9999):1137-46. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61134-5. Epub 2015 Jun 28.
14. Nash P, Mease PJ, McInnes IB, et al. Efficacy and safety of secukinumab administration by autoinjector in patients with psoriatic arthritis: results from a randomized, placebo-controlled trial (FUTURE 3). *Arthritis Res Ther*. 2018 Mar 15;20(1):47. doi: 10.1186/s13075-018-1551-x.
15. Mease P, van der Heijde D, Landewe R, et al. Secukinumab improves active psoriatic arthritis symptoms and inhibits radiographic progression: primary results from the randomised, double-blind, phase III FUTURE 5 study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):890-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212687. Epub 2018 Mar 17.
16. Mease P, Hall S, FitzGerald O, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Oct 19;377(16):1537-50. doi: 10.1056/NEJMoa1615975.
17. Gladman D, Rigby W, Azevedo VF, et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017 Oct 19;377(16):1525-36. doi: 10.1056/NEJMoa1615977.
18. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):780-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2. Epub 2013 Jun 13.
19. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, et al; PSUMMIT 2 Study Group. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):990-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204655. Epub 2014 Jan 30.
20. Van der Heijde D, Fleischmann R, Wollenhaupt J, et al. Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jan; 73(1):233-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203697. Epub 2013 Aug 13.
21. McInnes IB, Anderson JK, Magrey M, et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med*. 2021 Apr 1;384(13):1227-39. doi: 10.1056/NEJMoa2022516.
22. Mease PJ, Lertratanakul A, Anderson JK, et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA 2. *Ann Rheum Dis*. 2020 Dec 3;80(3):312-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-218870. Epub ahead of print.
23. Mease PJ, van der Heijde D, Ritchlin CT, et al; SPIRIT-P1 Study Group. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):79-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209709. Epub 2016 Aug 23.
24. Nash P, Kirkham B, Okada M, et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jun 10;389(10086):2317-27. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31429-0. Epub 2017 May 24.
25. https://handbook-1.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm
26. Al Sawah S, Foster SA, Burge R, et al. Cost per additional responder for ixekizumab and other FDA-approved biologics in moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Med Econ*. 2017 Dec; 20(12):1224-30. doi: 10.1080/13696998.2017.1362413. Epub 2017 Aug 22.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

27.05.2022/13.08.2022/19.08.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. 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.

Ивахненко О.И. <https://orcid.org/0000-0002-9483-3171>

Коротаева Т.В. <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>

Дубинина Т.В. <https://orcid.org/0000-0002-1771-6246>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>