

Фармакоэкономический анализ терапии ритуксимабом и белимумабом больных системной красной волчанкой

Герасимова Д.А.¹, Гонтаренко В.А.¹, Герасимова Е.В.², Захарова О.В.¹,
Лобутева Л.А.¹, Попкова Т.В.², Лиля А.М.^{2,3}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; 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, стр. 2; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;
³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Прогрессирующее течение системной красной волчанки (СКВ) с высокой активностью и тяжелым поражением внутренних органов требует назначения высокотратных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) – ритуксимаба (РТМ) и белимумаба (БЛМ), – сравнительная клинико-экономическая эффективность которых недостаточно изучена.

Цель работы – оценить клинико-экономическую эффективность терапии РТМ и БЛМ у пациентов с СКВ.

Материал и методы. В исследование включено 50 пациентов с СКВ, которые были разделены на две группы, получавшие в течение 12 мес терапию РТМ (1-я группа, n=25) или БЛМ (2-я группа, n=25). Клинико-экономический анализ проводился методом «затраты-эффективность» с использованием модели затрат на достижение ответа на терапию (Cost Per Responder, CPR). За ответ на терапию принималось клинически значимое улучшение по SLEDAI-2K ($\Delta \geq 4$). При проведении анализа учитывались прямые и непрямые затраты.

Результаты и обсуждение. На фоне терапии наблюдалось снижение активности СКВ с уменьшением медианы SLEDAI-2K в 1-й группе с 12 [10,5; 18] до 8 [4; 10], а во 2-й – с 10 [8; 14,5] до 4 [2; 4] ($p < 0,001$ в обоих случаях). Клинически значимое улучшение было отмечено у 56% пациентов 1-й группы и у 72% 2-й группы. Особенности режима дозирования БЛМ обусловили более высокую (в 1,7 раза) сумму общих затрат, чем при использовании РТМ. По значению CPR РТМ продемонстрировал большую выгоду от применения (в 1,3 раза), чем БЛМ (954 тыс. руб. против 1,25 млн руб.). Коэффициент приростной экономической эффективности (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER) составил 1,4 млн руб., что не превышает значение порога готовности платить для отечественного пациента.

Заключение. При сравнении терапии БЛМ и РТМ больных СКВ в реальной клинической практике была продемонстрирована большая клинико-экономическая эффективность для РТМ. Терапия БЛМ идентифицирована как «затратно-эффективная».

Ключевые слова: клинико-экономический анализ; системная красная волчанка; белимумаб; ритуксимаб; анализ «затраты-эффективность».

Контакты: Дарья Александровна Герасимова; gerasimova_d_a@staff.sechenov.ru

Для ссылки: Герасимова ДА, Гонтаренко ВА, Герасимова ЕВ, Захарова ОВ, Лобутева ЛА, Попкова ТВ, Лиля АМ. Фармакоэкономический анализ терапии ритуксимабом и белимумабом больных системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2024;18(5):31–37.
DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-31-37

Pharmacoeconomic analysis of rituximab and belimumab therapy in patients with systemic lupus erythematosus

Gerasimova D.A.¹, Gontarenko V.A.¹, Gerasimova E.V.², Zakharova O.V.¹,
Lobuteva L.A.¹, Popkova T.V.², Lila A.M.^{2,3}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow;
²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow
¹8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;
³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

The progressive course of systemic lupus erythematosus (SLE) with high activity and severe internal organs involvement requires the prescription of expensive biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs), rituximab (RTM) and belimumab (BLM), whose comparative clinical and economic efficacy has not been adequately studied.

Objective: to evaluate the clinical and economic efficacy of RTM and BLM therapy in patients with SLE.

Material and methods. The study included 50 SLE patients who were divided into two groups and received RTM (group 1, n=25) or BLM (group 2, n=25) therapy for 12 months. The clinical and economic analysis was performed with the cost-effectiveness method using the cost-per-responder (CPR) model. A clinically significant improvement in SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index modified 2K; $\Delta \geq 4$) was considered a response to therapy. Direct and indirect costs were considered in the analysis.

Results and discussion. Against a background of therapy, there was a decrease in SLE activity with a decrease in median SLEDAI-2K in group 1 from 12 [10.5; 18] to 8 [4; 10] and in group 2 from 10 [8; 14.5] to 4 [2; 4] ($p < 0.001$ in both cases). A clinically significant improvement was observed in 56% of patients in group 1 and 72% of patients in group 2. The peculiarities of the BLM dosing regimen caused higher (1.7 times) total costs than in the case of RTM. According to the CPR value, RTM showed a greater benefit (1.3 times) than BLM (954 thousand rubles versus 1.25 million rubles). The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was 1.4 million rubles, which does not exceed the threshold of willingness to pay for a domestic patient.

Conclusion. When comparing BLM and RTM therapy for SLE patients in real-life clinical practice, greater clinical and economic efficiency was demonstrated for RTM. BLM therapy was found to be "cost-effective".

Keywords: clinical and economic analysis; systemic lupus erythematosus; belimumab; rituximab; cost-effectiveness analysis.

Contact: Daria Alexandrovna Gerasimova; gerasimova_d_a@staff.sechenov.ru

For reference: Gerasimova DA, Gontarenko VA, Gerasimova EV, Zakharova OV, Lobuteva LA, Popkova TV, Lila AM. Pharmacoeconomic analysis of rituximab and belimumab therapy in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(5):31–37. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-31-37

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание с широким спектром клинических проявлений и гетерогенным течением, что существенно затрудняет его раннюю диагностику и проведение терапии [1].

Распространенность заболевания варьируется от 4 до 250 случаев на 100 тыс. в зависимости от этнической и половой принадлежности [2, 3]. СКВ может дебютировать во всех возрастных группах, однако пик заболеваемости приходится на трудоспособный возраст (20–40 лет) [4, 5].

Соотношение между количеством больных женского и мужского пола составляет от 9:1 до 15:1 в разных возрастных группах [6]. Большинство больных СКВ – молодые женщины репродуктивного возраста [7]. СКВ обуславливает увеличение показателей неблагоприятных исходов беременности и материнской смертности по сравнению со здоровыми женщинами [6, 8].

При СКВ отмечается высокая частота развития волчаночного нефрита (60%), антифосфолипидного синдрома – АФС (20–30%), ишемического инсульта (3–20%), эндокардита (10%), атеросклероза (1,8%), васкулита (<1%) [9, 10]. Тяжелое течение заболевания и наличие большого числа осложнений приводят к резкому снижению качества жизни, потере трудоспособности, инвалидизации в раннем возрасте и сокращению продолжительности жизни пациентов [5]. Показатель смертности (standardized mortality ratio, SMR) для СКВ составляет 1,9–4,6 балла [11, 12].

Для увеличения выживаемости и снижения уровня неблагоприятных исходов пациентам с СКВ необходимо назначение высокоэффективной фармакотерапии. В настоящее время для лечения СКВ применяются глюкокортикоиды, аминохинолиновые препараты и иммуносупрессанты. При высокой активности заболевания, особенно при развитии толерантности к стандартным методам лечения, назначаются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), включая ингибитор фактора активации В-лимфоцитов (BLyS) белимуаб (БЛМ) [5, 11], относящийся к лигандам семейства фактора некроза опухоли, и анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (РТМ) [13].

БЛМ – первый ГИБП, разработанный непосредственно для лечения СКВ. Его применение при СКВ одобрено российскими, а также большинством зарубежных государственных органов, регулирующих обращение лекарств, и включено в рекомендации EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) [14, 15]. РТМ при СКВ применяется «off-label» (в случаях, когда другие препараты не позволяют достичь ответа на терапию) или для лечения рефрактерного волчаночного нефрита [15, 16].

Вместе с тем вопросы сравнительной эффективности БЛМ и РТМ при лечении СКВ раскрыты недостаточно. Это обусловлено, с одной стороны, небольшим числом исследований клинической эффективности РТМ при СКВ [16], а с другой – возможным синергизмом и потенцированием действия лекарственных препаратов (ЛП) [17, 18]. Так как БЛМ и РТМ являются высокочастотными ЛП, помимо их клинического эффекта, необходимо учитывать и экономические аспекты их применения, что и определило необходимость проведения данного исследования.

Цель работы – оценить клинико-экономическую эффективность терапии РТМ и БЛМ у пациентов с СКВ средней и высокой степени активности.

Материал и методы. В исследование включено 50 пациентов с диагнозом СКВ по критериям SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) / ACR (American College of Rheumatology). У этих пациентов индекс SLEDAI-2K (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index в модификации 2K) был ≥ 6 , что соответствовало средней и высокой степени активности заболевания [19, 20], ранее они не получали ГИБП и во время исследования (12 мес) прошли полный курс лечения РТМ¹ (1-я группа, n=25) или БЛМ² (2-я группа, n=25).

Пациенты в двух группах были сопоставимы по возрасту, полу, длительности заболевания, частоте АФС и медико-социальным показателям (табл. 1). Индекс SLEDAI-2K и частота синдрома Шегрена в группе РТМ были выше, чем в группе БЛМ ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Клинико-экономический анализ проводился методом «затраты-эффективность» (Cost-Effectiveness Analysis, CEA),

¹Ацеллбия (ЗАО «БИОКАД», Россия).

²Бенлиста (GlaxoSmithKline Manufacturing, S.p.A., Италия).

Таблица 1. Характеристика больных СКВ
Table 1. Characteristics of SLE patients

Показатель	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=25)
Пол, женщины/мужчины, n	21/4	17/8
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	36 [30; 44]	34 [24,3; 38,8]
ИМТ, кг/м ² , Me Me [25-й; 75-й перцентили]	22,9 [20,7; 24,9]	22,5 [20,6; 24,3]
Длительность СКВ, мес, Me [25-й; 75-й перцентили]	76,5 [45; 205,5]	73,5 [41; 165,5]
SLEDAI-2K, Me [25-й; 75-й перцентили]	12 [10,5; 18]	10 [8; 14,5]
Синдром Шегрена, n (%)	11 (44)	3 (12)
АФС, n (%)	4 (16)	4 (16)
Наличие инвалидности, n (%)	22 (88)	21 (84)
Социальный статус (работают или учатся/ не работают), n	12/13	10/15
Иногородные пациенты, n (%)	19 (76)	22 (88)

определялись коэффициент «затраты-эффективность» (Cost-Effectiveness Ratio, CER) и коэффициент приростной экономической эффективности (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER) [21]. Анализ CEA осуществлялся в соответствии с моделью затрат на достижение ответа на терапию (Cost Per Responder, CPR), коэффициент CER рассчитывался как отношение стоимости терапии к проценту ответивших на терапию пациентов [22]. За ответ на терапию принималось клинически значимое улучшение по SLEDAI-2K (уменьшение индекса на ≥ 4 пункта по сравнению с исходным значением [16, 23]) на фоне 12 мес терапии.

При проведении анализа учитывались прямые и непрямые затраты. Прямые затраты на лечение пациентов рассчитывались на основании трех статей расходов: на фармакотерапию, на медицинские услуги и на содержание пациента в медицинской организации (затраты на койко-день). К непрямым затратам были отнесены экономические потери государства

Таблица 2. Расчетная стоимость терапии ГИБП
Table 2. Estimated costs of bDMARD therapy

Группа пациентов	Доза, фасовка	ПОЦ, руб.	Цена 1 мг, руб.	Средняя курсовая доза, режим дозирования	Количество мг в год	Стоимость терапии в год, руб. без НДС с НДС	
1-я (РТМ)	100 мг/10 мл (2 флакона)	15 260	76,3	1500 мг*, 1 раз в 6 мес	3000	228 900	251 790
	300 мг/30 мл (1 флакон)	22 890					
	500 мг/50 мл (1 флакон)	38 150					
2-я (БЛМ)	120 мг (1 флакон)	6375	53,1	550 мг** (10 мг/кг в дни лечения 0, 14 и 28, затем каждые 4 нед)	7700	409 062	449 968
	400 мг (1 флакон)	21 250					

*Медиана дозы, назначенной пациентам в исследовании.

**Медиана массы тела пациентов во 2-й группе составила 55 кг.

вследствие выплат по больничным листам (БЛ) и уменьшение производительности пациентов в период временной нетрудоспособности.

Расчет затрат на фармакотерапию проводился на основе предельных отпускных цен (ПОЦ), представленных в Государственном реестре (grls.gosminzdrav.ru, декабрь 2023 г.), инструкций по медицинскому применению исследуемых ЛП и стандарта специализированной медицинской помощи больным с СКВ в условиях стационара [24] (табл. 2).

Расчет затрат на проведение врачебных манипуляций, в том числе на введение ЛП, и пребывание пациентов на больничной койке проводился на основании данных тарифных соглашений фонда ОМС и прейскуранта ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» [25, 26]. Непрямые затраты на выплаты по БЛ рассчитывались по формуле:

$$\text{Cost (БЛ)} = (I_{t-1} + I_{t-2}) / 730 \times 80\% \times \Sigma_{\text{БЛ}}$$

где I_{t-1} — средний месячный доход на душу населения в прошлом году (по данным Росстата, в 2023 г. он составил 50 265 руб. [27]); I_{t-2} — средний месячный доход на душу населения в позапрошлом году (в 2022 г. — 45 272 руб. [28]); $\Sigma_{\text{БЛ}}$ — суммарное число дней отсутствия пациента на рабочем месте.

Потери государства от уменьшения производительности пациентов вследствие потери трудоспособности были рассчитаны по формуле:

$$\text{Cost (state loses)} = \text{ВВП} / \text{ТР} / n_p \times \Sigma_{\text{БЛ}}$$

где ВВП — валовой внутренний продукт России (в 2023 г. — 171 041 млрд руб. [29]); ТР — общая численность трудовых ресурсов (в 2023 г. — 91,63 млн человек [30]); n_p — число рабочих дней (в 2023 г. — 247 дней [31]).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 12 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для проверки достоверности при сравнении групп использовали непараметрический критерий знаков (sign test). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

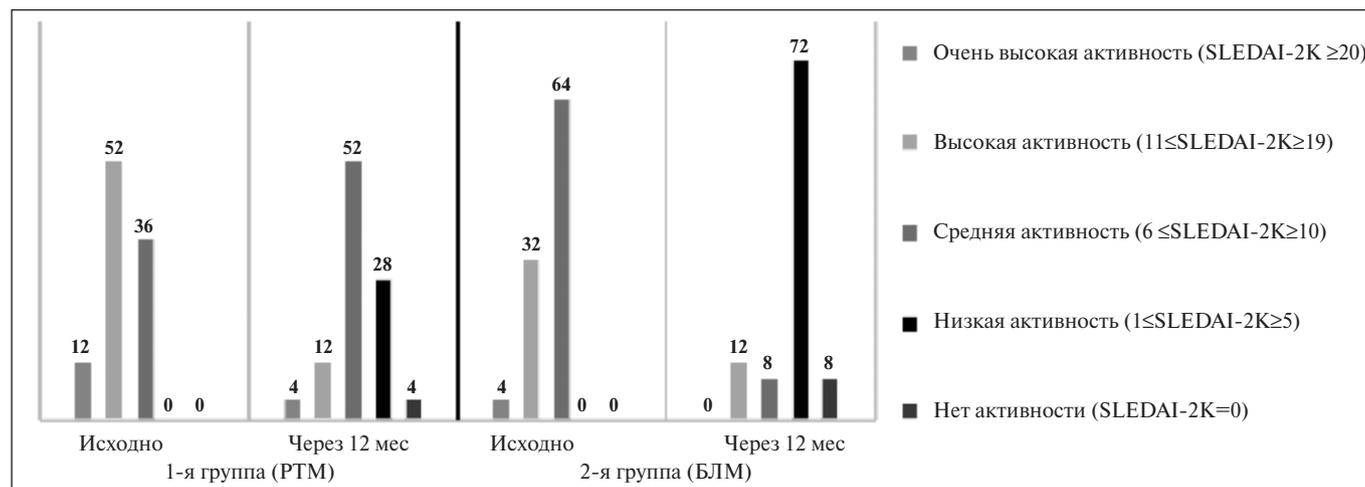
Результаты. После 12 мес терапии в обеих группах больных было выявлено статистически значимое снижение SLEDAI-2K (табл. 3).

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Как при включении в исследование, так и после 12 мес терапии медиана SLEDAI-2K в группе БЛМ оказалась ниже, чем в группе РТМ ($p=0,01$), однако динамика индекса (Δ SLEDAI-2K) в двух группах была сопоставима ($p>0,05$).

Таблица 3. Изменения SLEDAI-2K у пациентов с СКВ, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 3. SLEDAI-2K changes in SLE patients, Me [25th; 75th percentiles]

Группа пациентов	SLEDAI-2K исходно	SLEDAI-2K через 12 мес	Δ SLEDAI-2K	p
1-я (РТМ)	12 [9; 16]	8 [4; 10]	4 [2; 10]	<0,001
2-я (БЛМ)	10 [8; 14,5]	4 [2; 4]	6 [3; 8]	<0,001



Изменение степени активности СКВ после 12 мес терапии
Changes in the degree of SLE activity after 12 months of therapy

Низкой активности или ремиссии заболевания в группе БЛМ после 12 мес терапии достигло в 2,5 раза больше пациентов, чем в группе РТМ (соответственно 80 и 32%; $p<0,05$; см. рисунок). Клинически значимое улучшение (Δ SLEDAI-2K ≥ 4) было отмечено у 14 (56%) пациентов 1-й группы и у 18 (72%) 2-й группы.

Затраты на фармакотерапию во 2-й группе оказались в 1,8 раза выше, чем в 1-й, несмотря на более низкую стоимость 1 мг БЛМ по сравнению с таковой РТМ (соответственно 53,1 и 76,1 руб.). Это обусловлено более частым режимом дозирования БЛМ. Затраты на медицинские услуги (медицинские манипуляции, проводимые в период госпитализации пациентов) были сопоставимы в двух группах. Затраты на пребывание пациента в медицинской организации напрямую зависели от количества койко-дней, которое приходилось на пациента за 12 мес. Медиана длительности госпитализации у пациентов 2-й группы была в 1,6 раза больше, чем у пациентов 1-й группы (44 и 27 койко-дней соответственно), что также связано с режимом дозирования БЛМ, требующим частых введений препарата в условиях стационара. Таким образом, затраты на койко-день во 2-й группе оказались в 1,6 раза выше (табл. 4).

Более высокая частота госпитализаций в группе БЛМ обусловила и более высокие непрямые затраты, которые в сумме также в 1,6 раза превысили непрямые затраты в группе РТМ. Общие затраты в 1-й группе составили 534 тыс. руб., а во 2-й группе они оказались в 1,7 раза выше (901 тыс. руб.).

SER в группе РТМ достигал 954 396 руб., в группе БЛМ – 1 251 428 руб. ICER, равный 1 409 865 руб., не

превысил значение порога готовности платить (ПГП) в 2023 г.: ПГП = $3 \times \text{ВВП} / \text{численность населения страны}$, ПГП = 3,5 млн руб.

Обсуждение. БЛМ – первый ГИБП, специально разработанный для лечения СКВ. Его внедрение в клиническую практику стало одним из наиболее крупных достижений ревматологии за последние 50 лет и стимулировало новое направление в лечении аутоиммунных заболеваний [32]. БЛМ – клинически эффективный ЛП для терапии СКВ, что подтверждается результатами метаанализов и многочисленных клинических исследований российских и зарубежных авторов [33, 34]. По нашим данным, 80% пациентов достигли низкой активности СКВ или ремиссии после 12 мес терапии БЛМ. Препарат эффективен у больных пожилого возраста [35] и при ювенильном дебюте заболевания [36, 37]. Дополнительное преимущество терапии СКВ БЛМ – снижение риска развития осложнений заболевания и возможность уменьшения дозы глюкокортикоидов [38].

Показаниями к назначению РТМ являются рефрактерное к стандартной терапии поражение жизненно важных органов,

Таблица 4. Общие затраты на лечение, руб.
Table 4. Total cost of treatment, rubles

Затраты	1-я группа (РТМ)	2-я группа (БЛМ)
Прямые затраты:		
фармакотерапия	251 790	449 968
медицинские услуги	21 799	25 933
койко-день	54 000	88 000
Непрямые затраты:		
Cost (БЛ)	2 827	4 607
Cost (state loses)	204 047	332 520
Общие затраты	534 463	901 028

жизнеугрожающие состояния или непереносимость стандартных иммуносупрессантов либо противопоказания к их использованию [15]. В настоящем исследовании РТМ назначался больным с более тяжелым течением СКВ, у которых исходно и после 12 мес терапии показатели активности СКВ были выше, чем у пациентов в группе БЛМ. В работах других авторов при назначении РТМ отмечены регрессия кожных изменений, купирование гематологических нарушений и снижение риска повреждения органов и систем организма [39]. Безопасность и эффективность РТМ при СКВ доказаны в ряде метаанализов [40, 41]. С. Sans-Pola и соавт. [42] при назначении РТМ отметили снижение SLEDAI-2K с 9 до 1,5 балла. К.О. Abdelkarim Aloub и соавт. [43] наблюдали у больных СКВ с волчаночным нефритом значительное уменьшение активности и улучшение показателей клинического анализа крови.

Клинико-экономическая эффективность применения БЛМ у пациентов с СКВ была доказана при сравнении со стандартной терапией. В исследовании Т. Otten и соавт. [44] получено удовлетворительное значение ICER с поправкой на годы жизни с учетом качества (quality adjusted life years, QALY) и готовности платить. Данные Канадского агентства по лекарственным средствам и технологиям в здравоохранении продемонстрировали стабильное снижение не только активности СКВ и риска повреждения органов на фоне применения БЛМ, но и затрат на терапию [45]. Российскими авторами изучена долгосрочная фармакоэкономическая эффективность БЛМ и обнаружено значимое снижение затрат уже после первых месяцев применения препарата, обусловленное корректировкой доз [17]. Китайские исследователи также отметили, что по сравнению со стандартной терапией применение БЛМ повышает эффективность лечения, увеличивает количество качественных лет жизни, а также заметно снижает затраты на проведение курса лечения [46]. В систематическом обзоре Р.А. Petrou [47] показана более высокая клиническая и экономическая эффективность БЛМ при сопоставлении со стандартной терапией СКВ. При этом значение ICER во всех приведенных авторами работах не превышало отметки ППП, что говорит о существенной экономической эффективности БЛМ по сравнению со стандартными ЛП.

Однако сравнительных клинико-экономических исследований терапии БЛМ и РТМ при СКВ в доступной литературе мы не встретили. Это также может объясняться тем, что РТМ официально не рекомендован к применению при СКВ, а целевая группа его назначения должна иметь тяжелое поражение жизненно важных органов, что не всегда совпадает

с целевыми группами исследований. В ряде работ получены противоречивые результаты применения РТМ при СКВ [48].

По нашим данным, в условиях реальной клинической практики РТМ назначался больным с более высокой активностью СКВ по сравнению пациентами, получавшими БЛМ. В связи с этим после 12 мес терапии РТМ больные реже достигали ремиссии/низкой активности заболевания (32%), чем пациенты группы БЛМ (80%). При этом динамика SLEDAI-2K в группах больных не различалась.

Однако в связи с более высоким (в 1,7 раза) уровнем общих затрат в группе БЛМ, обусловленных в том числе особенностями режима дозирования препарата, CER терапии БЛМ оказался выше, чем CER терапии РТМ (1 251 тыс. руб. против 954 тыс. руб.). Значение ICER, полученное в данном исследовании, не превышает значения ППП и тем самым позволяет классифицировать терапию БЛМ как «затратно-эффективную». Тем не менее, учитывая выявленную клинико-экономическую эффективность терапии РТМ по данным анализа, его применение в лечении СКВ является перспективным для дальнейшего изучения.

Также в последнее время исследователи указывают на улучшение итоговых результатов терапии при комбинированном использовании БЛМ и РТМ [46, 48, 49]. В работе М. Shira и соавт. [39] было показано, что назначение БЛМ после РТМ повышает эффективность терапии в целом, а также снижает риск обострения заболевания и количества антител в сыворотке крови. В дальнейшем представляется целесообразным уделить больше внимания клинической эффективности совместного применения данных ГИБП и/или их последовательного использования, а также рассчитать клинико-экономическую эффективность этого метода лечения пациентов с СКВ.

Заключение. Таким образом, по данным нашего исследования, терапия БЛМ идентифицирована как «затратно-эффективная». В то же время, принимая во внимание, что для РТМ выявлено более высокое значение клинико-экономической эффективности и он не является препаратом выбора для лечения СКВ, представляется актуальным проведение дальнейших клинико-экономических исследований с участием большего числа пациентов и оценкой комбинированного или последовательного применения ЛП. Такие исследования будут способствовать рациональному управлению бюджетными средствами и повышению качества лекарственного обеспечения пациентов с СКВ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Narvaez J. Systemic lupus erythematosus 2020. *Medicina Clinica*. 2020; 155(11):494-501. doi: 10.1016/j.medcli.2020.05.009.
2. Исаева БГ, Асеева ЕА, Сапарбаева ММ и др. Эпидемиологические, демографические, социальные, клинические особенности больных системной красной волчанкой в Казахстане. Научно-практическая ревматология. 2021;59(1):75-83. [Issayeva BG, Aseeva EA, Saparbayeva MM, et al. Epidemiological, demographic, social, clinical features of manifestations of system red lupus in patients in Kazakhstan. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):75-83. (In Russ.)].
3. Решетняк Т.М., Кошелева Н.М., Насонов Е.Л. Системная красная волчанка и беременность: до, во время гестации и после родов. Научно-практическая ревматология. 2023;61(3):292-297. [Reshetnyak T.M., Kosheleva N.M., Nasonov E.L. Systemic lupus erythematosus and pregnancy: Before gestation, during and after childbirth. *Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(3):292-297. (In Russ.)].
4. Khan A, Sawant T, Deen Z, et al. Systemic Lupus Erythematosus in the Elderly That Debut With an Organic Manifestation of Lupus Nephritis. *Cureus*. 2022; 14(9):e28746. doi: 10.7759/cureus.28746.
5. Olesinska M., Saletta A. Quality of life in systemic lupus erythematosus and its measurement. *Reumatologia*. 2018; 56(1):45-54. doi: 10.5114/reum.2018.74750.
6. Каледя МИ, Никишина ИП. Системная красная волчанка с ювенильным началом: современное состояние проблемы (обзор литературы). Современная ревматология. 2024;18(2):95-102.

- [Kaleda MI, Nikishina IP. Systemic lupus erythematosus with juvenile onset: current status of the problem (literature review). *Sovremennaya Revmatologiya*. 2024; 18(2): 95-102. (In Russ.).] doi:10.14412/1996-7012-2024-2-95-102.
7. Ялтонский ВМ, Абросимов ИН, Андрушкевич ТД и др. Параметры внутренней картины болезни и качества жизни у пациентов с системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2020;14(3):57-62. [Yaltonsky VM, Abrosimov IN, Andrushkevich TD, et al. Parameters of the internal picture of the disease and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2020;14(3):57-62. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2020-3-57-62.
8. Ташинова ЛХ. Случай течения беременности у пациентки с системной красной волчанкой. *Uzbek journal of case reports*. 2021;1(1):26-29. [Tashinova LKh. The case of pregnancy in a patient with systemic lupus erythematosus. *Uzbek journal of case reports*. 2021; 1(1):26-29. (In Russ)]. doi: 10.55620/ujcr.1.1.2021.7.
9. Муркамилов ИТ, Айтбаев КА, Фомин ВВ, и др. Системная красная волчанка и поражения почек: клинико-патогенетические аспекты. *The Scientific Heritage*. 2021;58(2): 37-43. [Murkamilov IT, Aitbaev KA, Fomin VV, et al. Systemic Lupus Erythematosus and kidney damage: clinical and pathogenetic aspects. *The Scientific Heritage*. 2021;58(2):37-43. (In Russ)].
10. Shaban A, Leira EC. Neurological Complications in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019; 19(12):97. doi: 10.1007/s11910-019-1012-1.
11. Reppe MS, Haukeland H, Molberg Ø, et al. Long-Term Outcome in Systemic Lupus Erythematosus; Knowledge from Population-Based Cohorts. *J Clin Med*. 2021;10(19):4306. doi: 10.3390/jcm10194306.
12. Stojan G., Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018; 30(2):144-150. doi: 10.1097/BOR.0000000000000480
13. Parodis I, Stockfelt M, Sjöwall C. B Cell Therapy in Systemic Lupus Erythematosus: From Rationale to Clinical Practice. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:316. doi: 10.3389/fmed.2020.00316.
14. Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Лиля АМ. Белimumаб в лечении системной красной волчанки: 20 лет фундаментальных исследований, 10 лет клинической практики. Научно-практическая ревматология. 2021; 59(4):367-383. [Nasonov E.L., Popkova T.V., Lila A.M. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: 20 years of basic research, 10 years of clinical practice. *Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(4):367-383. (In Russ.)].
15. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersen, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83(1): 15-29. doi: 10.1136/ard-2023-224762.
16. Tanaka Y, Nakayama S, Yamaoka K, et al. Rituximab in the real-world treatment of lupus nephritis: A retrospective cohort study in Japan. *Mod Rheumatol*. 2023;33(1): 145-153. doi: 10.1093/mr/roac007.
17. Меснянкина АА, Соловьев СК, Никишина НЮ, и др. Терапия с последовательным применением ритуксимаба и белимумаба у пациентов с системной красной волчанкой. Современная ревматология. 2020;14(4):31-38. [Mesnyankina AA, Solovyev SK, Nikishina NY, et al. Sequential therapy with rituximab and belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020; 14(4):31-38. (In Russ.)] doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-31-38.
18. National Institute for Health and Care Excellence. Final appraisal document: Belimumab for treating active autoantibody positive systemic lupus erythematosus. London: NICE; 2021, 27 с.
19. Aringer M, Leuchten N. Assessment tools for systemic lupus erythematosus. *Z Rheumatol*. 2023;82(5):361-367. doi: 10.1007/s00393-023-01359-w.
20. Попкова ТВ, Панафидина ТА, Герасимова ЕВ. Системная красная волчанка: диагностика, лечение, мониторинг (для специалистов первичного звена: врачей-терапевтов, врачей общей практики). Насонов ЕЛ, редактор. Москва: ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; 2022. 14 с. [Popkova TV, Panafidina TA, Gerasimova EV. Systemic lupus erythematosus: diagnosis, treatment, monitoring (for general practitioners). Nasonov EL, editor. Moscow: Nasonova Research Institute of Rheumatology; 2022. 14 p.
21. Michelly GB S, Brunner-La Rocca HP, Pedroso de Lima AC, et al. A review of cost-effectiveness analysis: From theory to clinical practice. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(42): e35614. doi: 10.1097/MD.00000000000035614.
22. Герасимова ДА, Герасимова ЕВ, Захарова ОВ, и др. Клинико-экономический анализ применения генно-инженерных биологических и таргетных препаратов при ревматоидном артрите: модель затраты на респондента. Фармакоэкономика: теория и практика. 2022; 10(1): 22-28. [Gerasimova DA, Gerasimova E., Zaharova OV, et al. Clinical and economic analysis of biological agents and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis: cost per responder model. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2022. 10(1): 22-28. (In Russ.)]. doi: 10.30809/phe.1.2022.3.
23. Jesus D, Larosa M, Henriques C, et al. Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Score (SLE-DAS) enables accurate and user-friendly definitions of clinical remission and categories of disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(12):1568-1574. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220363.
24. <https://rheumatolog.ru/experts/treatment-standards/> (дата обращения 24.02.2024).
25. <https://rheumatolog.su/price/> (дата обращения 24.02.2024).
26. <https://www.mgfoms.ru/medicinskie-organizacii/tarifi/?category=2023> (дата обращения 24.02.2024).
27. <http://tass.ru> (дата обращения: 24.02.2024).
28. <https://rosstat.gov.ru/folder/313/document/200416> (дата обращения 24.02.2024).
29. https://minfin.gov.ru/ru/press-center/?id_4=38851-rosstat_otseuil_rost_vvp_v_2023_godu_v_36_protenta (дата обращения 24.02.2024).
30. <https://mintrud.gov.ru/docs/2544> (дата обращения: 08.02.2024).
31. <http://duma.gov.ru/news/55144/> (дата обращения 01.01.2024).
32. Насонов ЕЛ. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: место белимумаба. Современная ревматология. 2014;8(4):4-13. [Nasonov EL. New possibilities of pharmacotherapy for systemic lupus erythematosus: A place of belimumab. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2014;8(4):4-13. (In Russ.)] doi:10.14412/1996-7012-2014-4-4-13.
33. Chiang HY, Guo ZA, Wu TW, et al. Efficacy and safety of belimumab therapy in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2022;31(6): 666-673. doi: 10.1177/09612033221090888.
34. Kneeland R, Montes D, Endo J, et al. Improvement in Cutaneous Lupus Erythematosus After Twenty Weeks of Belimumab Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(8): 1838-1848. doi: 10.1002/acr.25058.
35. D'Cruz D, Eriksson G, Green Y, et al. Safety and efficacy of belimumab in older adults with SLE: results of an integrated analysis of clinical trial data. *Lupus Sci Med*. 2023;10(1):e000830. doi: 10.1136/lupus-2022-000830.
36. Каледя МИ, Никишина ИП, Фирса АВ. Применение белимумаба у пациентки с системной красной волчанкой с ювенильным дебютом и стероидным диабетом: клинический случай. Вопросы современной педиатрии. 2023;22(6):546-553. [Kaleda M.I., Nikishina I.P., Firs A.V. Belimumab in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus with Juvenile Onset and Steroid-induced Diabetes: Clinical Case. *Current Pediatrics*. 2023;22(6):546-553. (In Russ.)]. doi: 10.15690/vsp.v22i6.2649.
37. Brunner HI, Abud-Mendoza C, Viola DO, et al. Safety and efficacy of intravenous belimumab in children with systemic lupus erythematosus: results from a randomised, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(10): 1340-1348. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217101.
38. Sun F, Huang W, Chen J, et al Low-dose

- belimumab for patients with systemic lupus erythematosus at low disease activity: protocol for a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lupus Sci Med*. 2022;9(1):e000638. doi: 10.1136/lupus-2021-000638.
39. Shipa M, Embleton-Thirsk A, Parvaz M, et al. Effectiveness of Belimumab After Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med*. 2021;174(12):1647-1657. doi: 10.7326/M21-2078.
40. Wu S, Wang Y, Zhang J, et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus treatment: a meta-analysis. *Afr Health Sci*. 2020;20(2):871-884. doi: 10.4314/ahs.v20i2.41.
41. Lan L, Han F, Chen JH. Efficacy and safety of rituximab therapy for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2012;13(9):731-44. doi: 10.1631/jzus.B1200057.
42. Sans-Pola C, Danes I, Bosch J, et al. Off-label use of rituximab in patients with systemic lupus erythematosus with extrarenal disease activity: a retrospective study and literature review. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1159794. doi: 10.3389/fmed.2023.1159794.
43. Abdelkarim Aloub KO, Eltahirm NIA, Elagib EM, et al. Efficacy and Safety of Rituximab Therapy for Lupus Nephritis Among SLE Female Patients; a Retrospective Hospital-Based Study. *Open Access Rheumatol*. 2022;14:301-308. doi: 10.2147/OARRR.S391091.
44. Otten T, Riemsma R, Wijnen B, et al. Belimumab for Treating Active Autoantibody-Positive Systemic Lupus Erythematosus: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2022;40(9):851-861. doi: 10.1007/s40273-022-01166-2.
45. Chao YS, Adcock L. Belimumab Treatment for Adults with Systemic Lupus Erythematosus: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2018.
46. Толкушин АГ, Погудина НЛ. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата белимумаб на фоне стандартной терапии системной красной волчанки. *Фармакоэкономика*. 2018;11(3):23-37. [Tolkushin AG, Pogudina NL. Pharmacoeconomic analysis of using belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2018;11(3):23-37. (In Russ.).] doi:10.17749/2070-4909.2018.11.3-023-037.
47. Petrou PA. Systematic Review of the Economic Evaluations of Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus. *Value Health Reg Issues*. 2022;27:32-40. doi: 10.1016/j.vhri.2021.06.007.
48. Zhen C, Hou Y, Zhao B, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in patients with idiopathic inflammatory myopathies: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2022;12:1051609. doi: 10.3389/fimmu.2022.1051609.
49. He X, Lloyd E, Y. Asukai Y et al. The Cost-Effectiveness of Belimumab for the Treatment of Patients With Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in China. *Value in Health*. 2022;25:48-350.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
07.06.2024/19.08.2024/22.08.2024

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы (номер государственных заданий РК 122040400024-7) и научного сотрудничества ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» с ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

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 article was prepared within the framework of research work (number of state tasks PK 122040400024-7) and scientific co-operation of V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology and I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University).

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.

Герасимова Д.А. <https://orcid.org/0000-0002-4958-0400>
Гонтарено В.А. <https://orcid.org/0009-0004-7595-7162>
Герасимова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-5815-561X>
Захарова О.В. <https://orcid.org/0000-0003-3728-963X>
Лобутева Л.А. <https://orcid.org/0000-0001-9971-3147>
Попкова Т.В. <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>