

Новые возможности терапии системной красной волчанки. Сколько стоит эффект?

Пядушкина Е.А.¹, Ли́ла А.М.^{2,3}, Ягненко́ва Е.Е.¹, Игна́тьева В.И.^{3,4,5}, Деркач Е.В.¹

¹АНО «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении», Москва; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва; ⁵ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

¹Россия, 117485, Москва, ул. Бутлерова, 12; ²Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А;

³Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴Россия, 101990, Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3; ⁵Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

В ранее проведенном нами исследовании показано, что новый генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) анифролумаб (АФМ) может рассматриваться как затратно-эффективная альтернатива белимумабу (БЛМ) в терапии системной красной волчанки (СКВ). После рассмотрения комиссией Минздрава России по формированию перечней АФМ был рекомендован к включению в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП).

Цель исследования – клинико-экономический анализ (КЭА) применения ГИБП для лечения взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением СКВ, актуализация выполненного ранее КЭА с учетом изменившихся обстоятельств, в том числе популяционных, ценовых характеристик и нормативно-правовых актов, в условиях российского здравоохранения и оценка влияния изменений на полученные результаты.

Материал и методы. КЭА проводился на основании результатов непрямого сравнения эффективности препаратов АФМ и БЛМ с использованием анализа «затраты-эффективность». Затраты на лекарственную терапию с применением сравниваемых ГИБП в течение 1 года, соотношение затрат и эффективности и инкрементный показатель приращения эффективности затрат пересчитаны с учетом изменившихся показателей. Представлено сравнение ключевых результатов анализа.

Результаты и обсуждение. Непрямое сравнение показало статистически значимые преимущества АФМ перед БЛМ по критерию SRI-4: отношение шансов – 2,61 (95% доверительный интервал 1,22–5,58). Стоимость терапии 1 пациента в течение 52 нед для АФМ в сочетании со стандартной терапией составила 655,5 тыс. руб., для БЛМ – 622 тыс. руб., разница затрат – 5,1%. При назначении АФМ стоимость эффекта (достижения ответа на терапию по критерию SRI-4) у 1 пациента равнялась 1181 тыс. руб., что на 38,6% ниже, чем при использовании БЛМ (1924 тыс. руб.). Дополнительные затраты на достижение ответа по SRI-4 у 1 дополнительного пациента для АФМ по сравнению с БЛМ составили 144 тыс. руб., что значительно меньше аналогичного показателя, рассчитанного ранее, – 3,4 млн руб.

Заключение. КЭА с учетом актуальных данных позволяет сделать вывод, что применение АФМ у пациентов со среднетяжелой и тяжелой СКВ является экономически целесообразным в условиях российского здравоохранения. Расширение перечня ЖНВЛП за счет включения новых, более эффективных и экономически оправданных опций, регистрация предельных отпускных цен позволят повысить доступность терапии СКВ, снизить финансовую нагрузку на бюджеты субъектов Российской Федерации и обеспечить большее число пациентов необходимым лечением.

Ключевые слова: системная красная волчанка; генно-инженерные биологические препараты; анифролумаб; белимумаб; клинико-экономический анализ.

Контакты: Елена Александровна Пядушкина; epyadushkina@mail.ru

Для ссылки: Пядушкина ЕА, Ли́ла АМ, Ягненко́ва ЕЕ, Игна́тьева ВИ, Деркач ЕВ. Новые возможности терапии системной красной волчанки. Сколько стоит эффект? Современная ревматология. 2025;19(1):35–43. DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-35-43

New possibilities for the treatment of systemic lupus erythematosus. How much does the effect cost?

Pyadushkina E.A.¹, Lila A.M.^{2,3}, Yagnenkova E.E.¹, Ignatyeva V.I.^{3,4,5}, Derkach E.V.¹

¹National Center for Health Technology Assessment, Moscow; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow;

⁵I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

¹12, Butlerov Street, Moscow 117485, Russia; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ³2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ⁴10, Petroverigsky Lane, Build. 3, Moscow 101990, Russia; ⁵8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia

Our previous study has shown that the new biologic disease-modifying antirheumatic drug (bDMARD) anifrolumab (AFM) can be considered as a cost-effective alternative to belimumab (BLM) in the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE). Following a review by the Commission of the Ministry of Health of Russia, AFM was recommended for inclusion in the List of vital and Essential Drugs (VED).

Objective: to conduct a clinical and economic analysis (CEA) of the use of bDMARD for the treatment of adult patients with moderate to severe SLE, to update the previously conducted CEA considering changing circumstances, including populational changes, price characteristics and law in the context of the Russian healthcare system, and to assess the impact of changes.

Material and methods. The CEA was conducted from a healthcare system perspective and was based on the results of an indirect comparison of the efficacy of AFM and BLM drugs using a cost-effectiveness analysis. The costs of drug therapy with the compared bDMARDs for one year, the cost-effectiveness ratio and the incremental indicator of cost-effectiveness growth were calculated. Drug prices were calculated based on the register of maximum retail prices for drugs from the VED. A comparison of the main results of the analysis is presented.

Results and discussion. The results of the indirect comparison of efficacy showed statistically significant advantages of AFM over BLM according to the SRI-4 criterion: odds ratio – 2.61 (95% confidence interval 1.22–5.58). The cost of therapy for one patient for 52 weeks, recalculated considering the changed indicators, for AFM in combination with standard therapy was 655.5 thousand rubles, for BLM – 622 thousand rubles, the difference in cost was 5.1%. When prescribing AFM, the cost of the effect (achieving a response to therapy according to the SRI-4 criterion) in one patient was 1181 thousand rubles, which is 38.6% lower than when using BLM (1924 thousand rubles). The additional cost of achieving a response according to SRI-4 in one additional patient for AFM compared to BLM amounted to 144 thousand rubles, which is significantly less than the previously calculated similar indicator – 3.4 million rubles.

Conclusion. The CEA, considering the current data allows us to conclude that the use of AFM in patients with moderate to severe SLE is economically feasible within the framework of the Russian healthcare system. The expansion of the VED list by including new, more effective and economically justifiable options, and registration of maximum retail prices will increase the availability of SLE therapy, reduce the financial burden on the budgets of regions of the Russian Federation and enable more patients to receive the necessary treatment.

Keywords: systemic lupus erythematosus; genetically engineered biological drugs; anifrolumab; belimumab; clinical and economic analysis.

Contact: Elena Aleksandrovna Pyadushkina; epyadushkina@mail.ru

For reference: Pyadushkina EA, Lila AM, Yagnenkova EE, Ignatyeva VI, Derkach EV. New possibilities for the treatment of systemic lupus erythematosus. How much does the effect cost? *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(1):35–43.

DOI: 10.14412/1996-7012-2025-1-35-43

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией органоспецифических аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей внутренних органов [1]. Проявления СКВ и ее течение непредсказуемы; выделяют периоды хронического активного течения, клинической ремиссии и обострения. Длительное неконтролируемое течение заболевания со временем приводит к неблагоприятным исходам: пациенты с СКВ имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза, инфекций, злокачественных новообразований и других болезней, ассоциирующихся с высокой летальностью [2].

СКВ – наиболее частая патология из группы системных заболеваний соединительной ткани. В Российской Федерации распространенность СКВ составляет – 9,0 на 100 тыс. взрослого населения. Болеют преимущественно женщины молодого фертильного и трудоспособного возраста, в российской популяции с СКВ доля женщин составляет 94–97,5%, средний возраст на момент установления диагноза – 30,3–37,0 лет. СКВ часто (в 50–75% случаев) приводит к инвалидизации больных [3–6].

Лечение СКВ направлено на контроль воспаления, достижение низкого уровня активности заболевания или ремиссии, предотвращение необратимого повреждения органов, снижение риска коморбидных патологий, улучшение качества

жизни и обеспечение длительного периода выживания [1, 2, 4]. Для лечения СКВ широко применяются глюкокортикоиды (ГК), однако их продолжительное использование может приводить к серьезным неблагоприятным реакциям и негативным последствиям, иногда сопоставимым по тяжести с основным заболеванием. Кроме того, проводится терапия аминохинолиновыми препаратами и цитостатиками [1, 2, 7, 8]. Все большее внимание уделяется новым генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП), которые обладают стероидсберегающим эффектом и предотвращают необратимые изменения внутренних органов, способствующие ранней инвалидизации и высокой преждевременной летальности пациентов с СКВ.

Эффект терапии определяют с помощью стандартизированных индексов активности: клинического индекса британской группы по изучению СКВ (British Isles Lupus Assessment Group, BILAG), индекса активности СКВ (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLEDAI) и его модификации (Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index – SELENA-SLEDAI), индекса обострения СКВ (SELENA Flare Index, SFI), индекса ответа на терапию СКВ (SLE Responder Index, SRI), комбинированной оценки СКВ (British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment, BICLA) и индекса глобальной оценки состояния пациента (Physician Global Assessment, PGA). Неоднозначность оценки изменений в течении заболевания при использовании ин-

Таблица 1. Объединенные результаты непрямого сравнения эффективности АФМ и БЛМ, ОШ (95% ДИ)
Table 1. Pooled results of the indirect comparison of the efficacy of AFM and BLM, OR (95% CI)

Исход	Нескорректированные данные		Основной ИТС: результаты STC		Дополнительный ИТС: результаты МАИС	
	АФМ vs плацебо (объединенные данные TULIP-1 и TULIP-2)	БЛМ vs плацебо (объединенные данные BLISS-52 и BLISS-76)	АФМ vs БЛМ (результаты ИТС)	TULIP, n	АФМ vs БЛМ (результаты ИТС)	эффективный размер выборки пациентов в TULIP
SLEDAI (снижение ≥ 4 по сравнению с исходным)	1,60 (1,19–2,15)	1,61 (1,27–2,04)	2,47 (1,16–5,25)	709	2,74 (1,05–7,16)	72
Ответ по SRI-4	1,63 (1,21–2,19)	1,63 (1,29–2,07)	2,61 (1,22–5,58)	710	2,91 (1,14–7,46)	71
Вспышки BILAG	0,67 (0,50–0,91)	0,71 (0,55–0,92)	0,76 (0,36–1,60)	710	0,96(0,34–2,67)	78
Снижение дозы оральных ГК	1,87 (1,39–2,51)	1,59 (1,03–2,47)*	0,99 (0,45–2,22)	703	Н/п*	Н/п*

Примечание. ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ИТС (Indirect treatment comparison) – метод непрямого сравнения; Н/п – неприменимо; * – анализ не мог быть выполнен из-за непреодолимых различий в характеристиках пациентов.

дексом чрезвычайно осложняет проведение клинических испытаний новых препаратов: доказать истинность их эффекта по сравнению с контролем сложно. Более 10 лет единственным таргетным ГИБП, рекомендованным европейскими (European Alliance of Associations for Rheumatology, EULAR) и российскими клиническими руководствами для терапии СКВ [1, 2, 7, 8], оставался белимумаб (БЛМ), эффективность которого показана с применением нового, специально разработанного комбинированного индекса SRI, одновременно учитывающего изменения BILAG, SELENA-SLEDAI и PGA. В настоящее время SRI и BICLA являются наиболее часто используемыми индексами для изучения исходов при СКВ, поскольку позволяют проанализировать ответ на терапию и снижение активности заболевания, что имеет определяющее значение для сравнительной оценки клинической и экономической эффективности новых препаратов.

Хотя патогенез СКВ изучен недостаточно, известно, что активация пути интерферона (ИФН) 1-го типа является его центральным звеном [9]. Более половины из 100 генов, ассоциирующихся с развитием заболевания, связаны с регуляцией синтеза и сигнализации ИФН 1-го типа, что говорит о востребованности новых таргетных препаратов, механизм действия которых связан с блокировкой активности ИФН 1-го типа или его рецепторов [10].

В 2021 г. появился новый ГИБП для лечения СКВ среднетяжелого и тяжелого течения при недостаточном ответе на стандартную терапию – анифролумаб (АФМ), представляющий собой человеческое моноклональное антитело класса IgG1 κ , которое связывается с субъединицей 1 рецептора ИФН 1-го типа, тем самым блокируя его биологическую активность. После регистрации в Российской Федерации в 2023 г. в комиссию Минздрава России по формированию перечней лекарственных препаратов (ЛП) для медицинского применения было подано предложение о включении АФМ в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Результаты клинико-экономического анализа (КЭА), проведенного нами ранее, показали, что АФМ может рассматриваться как затратно-эффективная альтернатива БЛМ в терапии СКВ [11]. Данные выводы были поддержаны комиссией Минздрава России по форми-

рованию перечней ЛП, и АФМ был рекомендован к включению в перечень ЖНВЛП [12, 13].

Цель исследования – КЭА применения ГИБП для лечения взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением СКВ, актуализация выполненного ранее КЭА с учетом изменившихся обстоятельств, в том числе популяционных, ценовых характеристик и нормативно-правовых актов, в условиях российского здравоохранения и оценка влияния изменений на полученные результаты.

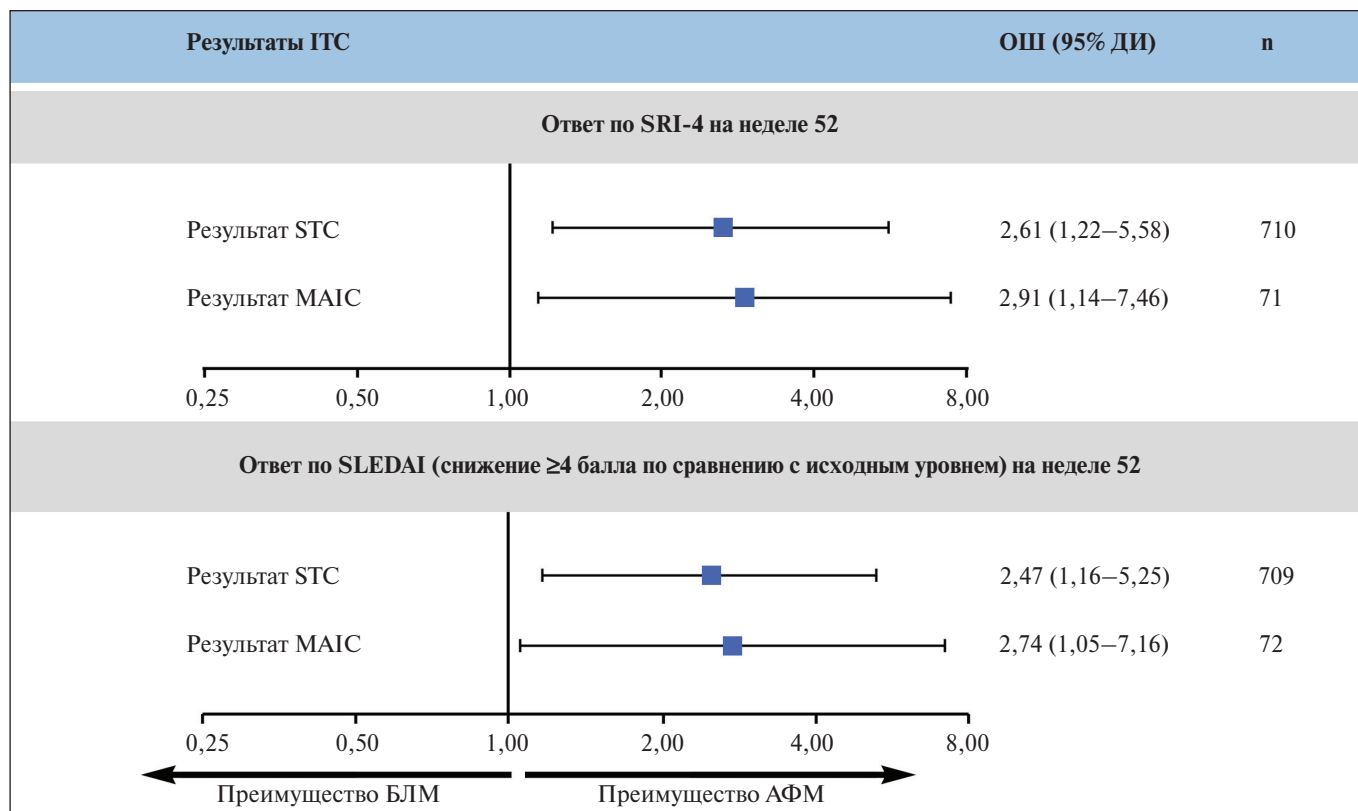
Материал и методы

Сравнение эффективности терапии АФМ и БЛМ

В настоящее время отсутствуют клинические исследования с прямым сравнением эффективности и безопасности АФМ и БЛМ, в связи с этим были использованы результаты, полученные методом скорректированного непрямого сравнения терапии. Этот раздел подробно описан в нашей предыдущей публикации [11]. В анализе были задействованы индивидуальные данные пациентов, собранные в исследованиях III фазы АФМ по сравнению с плацебо TULIP-1 и TULIP-2 [14, 15]. Сравнение проводилось с учетом объединенных результатов исследования III фазы БЛМ в рекомендованной дозе 10 мг/кг каждые 4 нед по сравнению с плацебо – BLISS-52 и BLISS-76 [16–18]. Для смягчения влияния гетерогенности между испытаниями применялись два метода непрямого сравнения с популяционной коррекцией: метод симулированного сравнения терапии (Simulated Treatment Comparison, STC) и метод согласованного взвешенного непрямого сравнения (Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC) [19]. Метод STC был выбран в качестве основного для анализа сравнительной эффективности, поскольку недавние исследования показали его превосходство над методом МАИС в устранении риска смещения результатов [20]. Результаты сравнения представлены в табл. 1 и на рисунке.

Результаты непрямого сравнения позволяют сделать вывод, что при использовании АФМ с большей вероятностью достигается снижение активности заболевания, чем при назначении БЛМ.

Показаны статистически значимые преимущества АФМ по сравнению с БЛМ в достижении целей терапии при сред-



Результаты непрямого сравнения. При оценке статистической значимости различий в эффективности ДИ не включает 1 (для относительного риска, ОШ, отношения угроз). ИТС – метод непрямого сравнения
Results of the indirect comparison. When assessing the statistical significance of differences in efficacy, the CI does not include 1 (for relative risk, OR, hazard ratio). ITC – method of indirect treatment comparison

нетяжелой и тяжелой СКВ (снижение активности заболевания) по частоте ответа по SRI-4 и уменьшения SLEDAI на ≥4 балла относительно исходного уровня.

Определение метода КЭА и моделирование

Поскольку в результате непрямого сравнения показано статистически значимое преимущество АФМ перед БЛМ, в соответствии с правилами формирования перечней ЛП для медицинского применения (утверждены Постановлением Правительства Российской Федерации № 871 от 28.08.2014, ред. от 25.07.2024) [21] был проведен анализ «затраты-эффективность». Критерием эффективности выбрана доля пациентов с СКВ, ответивших на терапию одним из сравниваемых препаратов по критерию SRI-4 через 52 нед после начала лечения. Общие затраты на терапию рассчитывались исходя из годовой стоимости применения АФМ и БЛМ и стоимости стандартной терапии, в дополнение к которой используются ГИБП. Далее для каждой из сравниваемых альтернатив оценивалось соотношение затрат и эффективности (cost-effectiveness ratio, CER), т. е. стоимость эффекта в расчете на 1 пациента с СКВ, в качестве единицы эффекта рассматривалось достижение ответа на терапию по критерию SRI-4. Затем рассчитывался инкрементный показатель «затраты-эффективность» (ИПЗЭ), показывающий, каких дополнительных затрат требует достижение одной дополнительной единицы эффективности при применении более эффективного ЛП. В завершение ключевые клинико-экономические показатели сравнивались с рассчитанными ранее.

Для моделирования исходов и затрат в КЭА использовалась разработанная ранее модель «дерево решений» [11]. Целевая популяция была представлена взрослыми пациентами со среднетяжелой и тяжелой СКВ без волчаночного нефрита, согласно клиническим рекомендациям и инструкциям по медицинскому применению рассматриваемых ГИБП [1, 2, 7, 22, 23], и соответствовала популяции пациентов в клинических исследованиях АФМ (TULIP-1 и TULIP-2) и БЛМ (BLISS-52 и BLISS-76) [14–17]. Численность целевой популяции была принята равной числу пациентов, получавших АФМ в исследовании TULIP-2, и составила 180 человек [15].

Доля пациентов, у которых был получен ответ по SRI-4 (снижение активности заболевания) в исследовании TULIP-2 на фоне терапии АФМ, равнялась 55,5% [15]. Доля пациентов, достигших ответа по SRI-4 при лечении этой же когорты БЛМ в комбинации со стандартной терапией, была рассчитана на основании ОШ достижения этого результата, полученного при непрямом сравнении АФМ и БЛМ, составившего 2,61. Шансы ответа по SRI-4 рассчитываются как отношение числа достигших ответа к числу не достигших ответа. Доля пациентов, достигших ответа по SRI-4, среди получающих БЛМ равнялась 32,33%.

Для расчета CER – стоимости достижения ответа по критерию SRI-4 у 1 пациента – для БЛМ в дополнение к стандартной терапии по сравнению со стандартной терапией была использована полученная ранее оценка доли пациентов с ответом по SRI-4 на фоне применения БЛМ. Аналогичный

Таблица 2. Расчет затрат на терапию ГИБП
Table 2. Calculation of the costs for bDMARD therapy

Показатель	Терапия АФМ		Терапия БЛМ	
	52 нед	первые 6 мес	52 нед	первые 6 мес
Стоимость упаковки (флакона), руб.	53 900,00		23 861,20	
Число флаконов на 1 введение	1		2	
Затраты на 1 введение, руб.	53 900,00		47 722,40	
Число введений	13	7	14	8
Стоимость терапии в течение соответствующего периода, руб.	700 700,00	377 300,00	668 113,60	381 779,20
Частота получения терапии такой длительности, %	82,50	17,50	79,93	20,07
Средние затраты на 1 пациента, руб.	655 497		622 038	

показатель для стандартной терапии был рассчитан на основании ОШ достижения ответа по SRI-4 к неделе 52 лечения для БЛМ по сравнению с плацебо по объединенным результатам BLISS-52 и BLISS-76 [18], составившего 1,63 (95% ДИ 1,29–2,07).

Расчет затрат

Как и в ранее проведенном КЭА, в обновленной модели учитывались только прямые медицинские затраты на применение сравниваемых ГИБП и препаратов стандартной терапии в расчете на 1 год (52 нед). Цены ЛП стандартной терапии, а также БЛМ определены на основе Государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП (ГРПОЦ) с НДС (10%) [24, 25]. Расчеты выполнялись исходя из количества ЛП на 1 введение по рекомендуемой схеме в соответствии с инструкциями по применению препаратов, с учетом форм выпуска и первичных упаковок препаратов (флаконов), при условии полного расходования последних [22, 23]. Для АФМ (концентрат для приготовления раствора для инфузий, 150 мг/мл 2 мл №1) в модели использовалась цена, зафиксированная в протоколе комиссии по формированию перечней от 23.08.2024 при включении препарата в перечень ЖНВЛП с 2025 г., – 49 000 руб. без НДС [13].

Частота использования обеих форм выпуска БЛМ (лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления

раствора для инфузий 120 мг и 400 мг) в любой из возможных комбинаций флаконов для точного дозирования по массе тела в опубликованном ранее исследовании [11] была рассчитана на основании данных государственных закупок Российской Федерации в 2022–2023 гг. Следует обратить внимание на наличие в обновленном анализе существенного отличия, касающегося методики расчета стоимости лечения ГИБП. В ранее проведенном КЭА при расчетах затрат на ЛП средняя масса тела пациента для препаратов, расчет дозы которых проводится индивидуально с учетом массы тела, равнялась 67,3 кг. В 2024 г. использовано среднее значение показателя для пациентов старше 18 лет – 77,2 кг [26, 27].

Доза на 1 введение БЛМ составляет 10 мг/кг, с учетом принятой в обновленной версии модели средней массы тела, равной 77,2 кг, на 1 введение может потребоваться 2 флакона по 400 мг или 1 флакон 400 мг и 4 флакона по 120 мг. Поскольку в расчетах принято допущение о неделимости содержимого флаконов между пациентами и расходовании целого числа флаконов, а второй сценарий (с использованием флаконов по 120 мг) предполагает перерасход дозы препарата, такой способ мог бы привести к переоценке затрат на БЛМ. Во избежание этого было принято решение пренебречь последним сценарием и учитывать минимальное необходимое для дозирования с учетом формы выпуска количество препарата.

Поскольку в инструкции БЛМ предусмотрена возможность прекращения терапии через 6 мес, если не удастся до-

Таблица 3. Расчет стоимости стандартной терапии в течение 52 нед
Table 3. Calculation of the cost for standard therapy for 52 weeks

МНН	Количество действующего вещества в 1 таблетке	Медиана зарегистрированной стоимости 1 таблетки, руб.	Доза ЛП в расчете на 1 день введения	Стоимость терапии за 52 нед, руб.	Частота назначения ЛП в популяции, %
Гидрохлорохин	200 мг	6,51	400,0 мг	4 739	73,10
Азатиоприн	50 мг	5,58	154,4 мг	8 124	14,80
Преднизолон	5 мг	1,32	9,4 мг	961	83,00
Микофенолата мофетил	500 мг	41,03	1500,0 мг	44 805	12,60
Метотрексат	2,5 мг	4,04	2,1 мг	1 471	19,20
Итого, взвешенная стоимость терапии за 1 год, руб.					11 392

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование.

Таблица 4. Результаты моделирования показателей затрат и эффективности терапии АФМ и БЛМ в сочетании со стандартной терапией на 52 нед
Table 4. Results of modelling the cost and efficacy indicators of AFM and BLM therapy in combination with standard therapy for 52 weeks

Показатель	АФМ + СТ	БЛМ + СТ	Разница
Результаты КЭА, проведенного при подаче в составе досье, опубликованные в 2023 г. [11]			
Затраты на терапию 1 пациента, руб.	1 310 823	501 298	809 525
Доля пациентов, достигших SRI-4, %	55,5	32,3	23,2
Стоимость лечения 1 пациента, достигшего ответа на терапию по критерию SRI-4, руб.	2 361 844	1 550 366	811 478
Дополнительные затраты на достижение ответа по SRI-4 у 1 дополнительного пациента для АФМ по сравнению с БЛМ, руб.		3 494 481	
Актуальные результаты КЭА			
Затраты на терапию 1 пациента руб.	655 497	622 038	33 459
Доля пациентов, достигших SRI-4, %	55,5	32,3	23,2
Стоимость лечения 1 пациента, достигшего ответа на терапию по критерию SRI-4, руб.	1 181 076	1 923 780	-742 704 (38,6%)
Дополнительные затраты на достижение ответа по SRI-4 у 1 дополнительного пациента для АФМ по сравнению с БЛМ, руб.		144 431	
Примечание. СТ – стандартная терапия.			

стигнуть контроля над заболеванием [22], при расчете затрат на БЛМ в ранее проведенном КЭА учитывалось, что часть пациентов будет получать терапию только в течение этого периода. Доля пациентов, получающих БЛМ в течение 52 нед, была определена в соответствии с оценкой, данной в клинко-экономическом исследовании, входившем в состав досье БЛМ, предоставленного производителем в NICE (National Institute for Health and Care Excellence), и составила 52,4% [11]. Таким образом, в ранее проведенном КЭА мы учли максимально неблагоприятный сценарий для АФМ, при котором значительная часть пациентов, получающих БЛМ, прекращает терапию по истечении 6 мес и не участвует в расчете затрат на оставшийся период, тогда как в группе АФМ все пациенты продолжают получать терапию на протяжении 1 года, что, учитывая высокую стоимость ГИБП, существенно влияет на стоимость терапии. Хотя в инструкции по медицинскому применению АФМ нет рекомендации прекратить прием препарата в случае отсутствии ответа на терапию [23], в настоящем КЭА было решено провести моделирование с полным воспроизведением условий клинических исследований, положенных в основу анализа эффективности сравниваемых препаратов, и учесть соотношение выбывших и завершивших терапию пациентов к неделе 52 как для БЛМ по результатам объединенных данных BLISS-52 и BLISS-76, так и для АФМ по результатам объединенных данных TULIP-1 и TULIP-2 [14–17]. Было принято допущение, согласно которому пациенты могут прекращать терапию равномерно в течение года, соответственно прекратившие терапию в течение года в среднем сделают это в середине периода оценки, т. е. по истечении 6 мес. Оценка затрат на применение исследуемых ГИБП на протяжении 52 нед и 6 мес терапии, а также средние затраты на 1 пациента представлены в табл. 2.

Перечень препаратов стандартной терапии и частота их назначения соответствовали стандартной терапии в группе плацебо в исследовании TULIP-2 [15]. Режим дозирования

препаратов стандартной терапии основывался на клинических рекомендациях по ведению пациентов с СКВ [1, 2, 7, 8]. Средняя суточная доза преднизолона была определена на основании данных клинических исследований АФМ и БЛМ [14–18]. Стоимость стандартной терапии в расчете на 1 год (табл. 3) не претерпела существенных изменений по сравнению с ранее проведенным анализом, пересчет коснулся только препаратов, дозируемых по массе тела пациента, с учетом средней массы тела 77,2 кг и актуализации данных ГРПОЦ [24, 26, 27].

В соответствии с методикой анализа «затраты-эффективность» в случаях, когда изучаемый ЛП характеризуется большей эффективностью и большей стоимостью, чем препарат сравнения, результат анализа представляется в виде CER для предлагаемого ЛП и препарата сравнения и в виде ИПЗЭ [21].

Поскольку АФМ обладает большей эффективностью и характеризуется несущественными различиями по сравнению с затратами на применение БЛМ (до 10%), авторами представлен расчет стоимости 1 года терапии обоими ГИБП. Также рассчитывался показатель CER для сравниваемых альтернатив, а именно стоимость достижения ответа на терапию по критерию SRI-4 у 1 пациента.

Результаты. Обновленные с учетом актуальных данных результаты анализа демонстрируют, что применение АФМ не приведет к существенному увеличению затрат по сравнению с использованием БЛМ. Затраты на терапию ГИБП 1 пациента на 1 год (52 нед) для АФМ составят 700 700 руб., для БЛМ – 668 113,60 руб.; средние затраты с учетом прекращения терапии – 655 497 и 622 038 руб. соответственно. Разница затрат в обоих случаях не превышает 5,1%.

Стоимость достижения ответа на терапию по критерию SRI-4 у 1 пациента при применении АФМ значительно ниже – 1181 тыс. руб., БЛМ – 1924 тыс. руб. (табл. 4).

Дополнительные затраты на достижение ответа по SRI-4 у 1 дополнительного пациента для АФМ по сравнению

с БЛМ (ИПЗЭ) составили 144 тыс. руб., чтократно ниже аналогичного показателя, рассчитанного ранее (3,4 млн руб.). Очевидно, что снижение цены АФМ и изменение других значимых параметров благоприятно отражаются на фармакоэкономических показателях и делают новую технологию более привлекательной.

Обсуждение. В настоящем исследовании проведен КЭА терапии АФМ по сравнению с БЛМ у взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой СКВ. Выполнено сравнение результатов обновленного анализа, учитывающего изменения ряда показателей, с ключевыми результатами ранее проведенного КЭА.

Стоимость эффекта у 1 пациента, достигшего ответа на терапию по SRI-4, при использовании АФМ значительно ниже, чем при назначении БЛМ. Результаты КЭА свидетельствуют о том, что новая технология является экономически целесообразной.

Согласно шкале клинико-экономической оценки ЛП, в случаях, когда изучаемый ЛП обладает большей эффективностью и при этом затраты на его применение характеризуется незначительными различиями по сравнению с затратами на препарат сравнения (до 10%), расчета ИПЗЭ не требуется. Однако, несмотря на разницу затрат на терапию, не превышающую 5,1%, мы сочли важным для сравнения представить результаты расчета данного показателя, которые также демонстрируют усиление клинико-экономических преимуществ АФМ в изменившихся условиях относительно результатов ранее проведенного исследования.

Следует отметить, что анализ чувствительности играет решающую роль в клинико-экономических исследованиях, поскольку дает ценную информацию о потенциальном влиянии изменений ключевых переменных на общий результат и позволяет лицам, принимающим решения, оценить надежность результатов анализа с учетом имеющихся неопределенностей в изменении входных параметров. С экономической точки зрения анализ чувствительности помогает выявить наиболее значимые факторы, которые могут существенно повлиять на соотношение затрат и эффективности.

Анализ чувствительности, проведенный в рамках предыдущего КЭА, подготовленного для подачи в составе досяе, показал, что результаты наиболее восприимчивы к оценке прекращения терапии БЛМ у пациентов, у которых не удается установить контроль над заболеванием в первые 6 мес терапии, а также к изменению цены АФМ и БЛМ. Даже при снижении цены на БЛМ с соответствующим одновременным увеличением цены АФМ на 20% клинико-экономические преимущества сохранялись, а АФМ оставался затратной-эффективной альтернативой БЛМ. Но анализ чувствительности не дает возможности спрогнозировать столь существенного изменения ключевых показателей, как снижение цены АФМ (со 100 000 до 49 000 руб. за упаковку), которое произошло на заседании комиссии Минздрава России по формированию перечней ЛП для медицинского применения.

Кроме того, изменились подходы к расчету клинико-экономических показателей, устанавливаемые нормативно-правовыми документами. В настоящее время приняты существенные поправки к правилам формирования перечней ЛП для медицинского применения (утверждены Постанов-

лением Правительства Российской Федерации № 871 от 28.08.2014 в редакции Постановления Правительства № 1009 от 25.07.2024), в частности пересмотрены критерии оценки методологического качества клинико-экономических исследований и анализа влияния на бюджет. Также в 2024 г. в Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в части оплаты лечения с использованием ГИБП для реальной оценки необходимых затрат на возмещение актуализирована стоимость лечения этими препаратами. Так, в расчетах стоимости введения для определения суточной дозы ГИБП использованы средние значения показателей в зависимости от возраста пациента: для пациентов старше 18 лет – площадь тела 1,88 м² и масса тела 77,2 кг, что существенно выше показателей, использованных для расчетов в 2023 г., – соответственно 1,79 м² и 70,0 кг [26, 27]. Это также отразилось на результатах расчетов, в том числе для дорогостоящих ГИБП, дозируемых по массе тела, к которым относится БЛМ.

Рекомендация расширить перечень ЖНВЛП за счет включения АФМ с фиксируемой ценой может во многом повлиять на его доступность для пациентов. По данным на момент проведения заседания комиссии Минздрава России по формированию перечней 23.08.2024, АФМ закупался 39 субъектами Российской Федерации для обеспечения 206 пациентов с СКВ, а 67 из 76 регионов посчитали целесообразным включение его в перечень, что свидетельствует о высокой неудовлетворенной потребности пациентов в этом препарате [12].

По мнению профессионального сообщества, в том числе главных внештатных специалистов ревматологов и главного внештатного специалиста нефролога, необходимо расширение терапевтических опций, способствующих достижению ремиссии СКВ и предотвращению тяжелых поражений внутренних органов, в том числе сердечно-сосудистой патологии и волчаночного нефрита, наиболее частых причин смерти у таких пациентов.

Таким образом, включение АФМ в перечень ЖНВЛП приведет к повышению доступности эффективной модифицирующей терапии СКВ и удовлетворению потребности пациентов в этом препарате без дополнительных финансовых вливаний.

КЭА – важный инструмент оценки новых технологий, который предоставляет актуальные аргументы для выбора из имеющихся альтернатив наиболее приемлемых, несущих максимальную пользу и экономически целесообразных.

Заключение

На основании обновленных результатов КЭА с использованием актуальных данных можно сделать вывод, что применение АФМ при среднетяжелой и тяжелой СКВ является экономически выгодным в условиях российского здравоохранения, позволяя достичь улучшения контроля над заболеванием без дополнительной финансовой нагрузки на бюджет. Расширение перечня ЖНВЛП за счет включения новых более эффективных и экономически оправданных терапевтических опций, регистрация предельных отпускных цен будут способствовать повышению доступности терапии СКВ, снижению финансовой нагрузки на бюджеты субъектов Российской Федерации и обеспечению большего числа пациентов необходимым лечением.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки. Ассоциация ревматологов России.
[Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. Association of Rheumatologists of Russia.] <https://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii/>
2. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. 448 с.
[Nasonov EL, editor. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. 448 p.]
3. Nasonov E, Soloviev S, Davidson JE, et al. The prevalence and incidence of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in selected cities from three Commonwealth of Independent States countries (the Russian Federation, Ukraine and Kazakhstan). *Lupus*. 2014 Feb; 23(2):213-9. doi: 10.1177/0961203313512881. Epub 2013 Nov 19.
4. Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol*. 2016 Oct;12(10):605-20. doi: 10.1038/nrrheum.2016.137. Epub 2016 Aug 25.
5. Nasonov E, Soloviev S, Davidson JE, et al. Standard medical care of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in large specialised centres: data from the Russian Federation, Ukraine and Republic of Kazakhstan (ESSENCE). *Lupus Sci Med*. 2015 Feb 19; 2(1):e000060. doi: 10.1136/lupus-2014-000060. eCollection 2015.
6. Nasonov E, Soloviev S, Davidson JE, et al. Systemic lupus erythematosus and associated healthcare resource consumption in selected cities from the Russian Federation, Republic of Kazakhstan and Ukraine: the ESSENCE study. *J Med Econ*. 2018 Oct;21(10):1006-1015. doi: 10.1080/13696998.2018.1499518. Epub 2018 Jul 25.
7. Рекомендации по лечению системной красной волчанки.
[Recommendations for the treatment of systemic lupus erythematosus.] URL:<http://rheumatolog.ru/upload/iblock/2e3/3tw49hd-celhscvwsom7q2f3io55c61/natrec09.pdf>
8. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jun; 78(6):736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215089. Epub 2019 Mar 29.
9. Crow MK. Type I interferon in the pathogenesis of lupus. *J Immunol*. 2014 Jun 15; 192(12):5459-68. doi: 10.4049/jimmunol.1002795.
10. Насонов ЕЛ, Авдеева АС, Попкова ТВ. Новые возможности фармакотерапии системной красной волчанки: перспективы применения анифролумаба (моноклональные антитела к рецепторам интерферона типа I). Научно-практическая ревматология. 2021;59(5):537-546.
[Nasonov EL, Avdeeva AS, Popkova TV. New pharmacotherapy possibilities for systemic lupus erythematosus: prospects for the use of anifrolumab (monoclonal antibodies to interferon type I receptors). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(5):537-546. (In Russ.)].
11. Пядушкина ЕА, Игнатъева ВИ, Ягненкова ЕЕ, Деркач ЕВ. Клинико-экономический анализ терапии анифролумабом пациентов с системной красной волчанкой в Российской Федерации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2023; (4):33-41.
[Pyadushkina EA, Ignat'eva VI, Yagnenkova EE, Derkach EV. Clinical and economic analysis of anifrolumab therapy in patients with systemic lupus erythematosus in the Russian Federation. *Meditinskije tehnologii. Otsenka i vybor*. 2023; (4):33-41. (In Russ.)].
12. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент регулирования обращения лекарственных средств и медицинских изделий. Трансляция заседания комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, 23 августа 2024 г.
[Ministry of Health of the Russian Federation. Department of Regulation of Circulation of Medicines and Medical devices. Broadcast of the meeting of the commission of the Ministry of Health of the Russian Federation on the formation of lists of medicines for medical use and the minimum range of medicines needed for medical care, August 23, 2024]. <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/10/stranitsa-858/stranitsa-7801>
13. Протокол заседания комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, от 23 августа 2024 г.
[Minutes of the meeting of the Commission of the Ministry of Health of the Russian Federation on the formation of lists of medicines for medical use and the minimum range of medicines required for medical care, dated August 23, 2024.] <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/10/stranitsa-858/stranitsa-7808>
14. Furie RA, Morand EF, Bruce IN, et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol*. 2019 Dec;1(4):e208-e219. doi: 10.1016/S2665-9913(19)30076-1. Epub 2019 Nov 11.
15. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med*. 2020 Jan 16; 382(3):211-221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196. Epub 2019 Dec 18.
16. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Feb 26;377(9767):721-31. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61354-2. Epub 2011 Feb 4.
17. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec;63(12):3918-30. doi: 10.1002/art.30613.
18. Manzi S, Sanchez-Guerrero J, Merrill JT, et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. 2012 Nov;71(11):1833-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200831. Epub 2012 May 1.
19. Bruce IN, Golam S, Steenkamp J, et al. Indirect treatment comparison of anifrolumab efficacy versus belimumab in adults with systemic lupus erythematosus. *J Comp Eff Res*. 2022 Jul;11(10):765-777. doi: 10.2217/ser-2022-0040. Epub 2022 May 12.
20. Phillipppo DM, Dias S, Ades AE, Welton NJ. Assessing the performance of population adjustment methods for anchored indirect comparisons: A simulation study. *Stat Med*. 2020 Dec 30;39(30):4885-4911. doi: 10.1002/sim.8759. Epub 2020 Oct 4.
21. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 (ред. от 25.07.2024) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
[Decree of the Government of the Russian Federation No. 871 dated 08/28/2014 (as amended on 07/25/2024) "On Approval of the Rules for the Formation of Lists of medicines for medical use and the minimum range of medicines required for medical care"].
22. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бенлиста [Instructions for medical use of the Benlista drug] <https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2021/09/28/1473756/79fe91aad7de-4d1a-ade4-0efc90e1e689.pdf>
23. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Сафнело [Instructions for the medical use of the medicinal product Safnelo] <https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2021/09/28/1473756/79fe91aad7de-4d1a-ade4-0efc90e1e689.pdf>

drav.ru/InstrImg/2023/03/17/1491908/4d650d01-6ce4-412f-9ef4-e6b1de9a34a2.pdf

24. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. [The State Register of manufacturers' marginal selling prices for medicines included in the list of Essential and essential Medicines].

<http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.

25. Налоговый кодекс Российской Федерации. Статья 164. Налоговые ставки.

[The Tax Code of the Russian Federation. Ar-

ticle 164. Tax rates]. <http://nalogovykodeks.ru/statya-164.html>.

26. Царева ОВ. Стратегическое развитие системы здравоохранения через призму реалий Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Обязательное медицинское страхование в Российской Федерации. 2024;(1):23-30.

[Tsareva OV. Strategic development of the healthcare system through the prism of the realities of the Program of state guarantees of free medical care to citizens. *Obyazatel'noe meditsinskoe strakhovanie v Rossiiskoi Federatsii*.

2024;(1):23-30. (In Russ.)].

27. Румянцева ЕИ, Железнякова ИА, Плехотник ОС и др. Основные изменения в модели оплаты медицинской помощи по клинико-статистическим группам в Российской Федерации в 2024 году. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2024; 46(2):10-21.

[Rumyantseva EI, Zheleznyakova IA, Plakhotnik OS, et al. Major changes in the payment model for medical care by clinical and statistical groups in the Russian Federation in 2024. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2024;46(2):10-21. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

07.12.2024/23.01.2025/28.01.2025

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.

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

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

Ягненкова Е.Е. <https://orcid.org/0000-0002-3553-1835>

Игнатьева В.И. <https://orcid.org/0000-0001-6789-9514>

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