

Фармакоэкономические аспекты терапии псориаза биологическими препаратами

А.В. Рудакова, А.А. Кубанов

Pharmacoeconomic aspects of treatment of psoriasis with biological drugs

A.V. RUDAKOVA, A.A. KUBANOV

об авторах:

А.В. Рудакова — д.ф.н., проф. кафедры МФТВ Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии

А.А. Кубанов — д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «ГНЦДК» Минздравсоцразвития России, Москва

Цель работы: сравнительная оценка эффективности затрат на этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб и устекинумаб у пациентов с псориазом.

Материал и методы: оценена эффективность затрат на основе результатов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Анализ проведен методом вычисления коэффициента затраты/эффективность с позиции системы здравоохранения. В качестве критерия оценки клинической эффективности использовано снижение на 75% степени тяжести заболевания по индексу PASI по сравнению с исходным уровнем. Оценка проводилась для курса терапии продолжительностью 52 нед., при анализе учитывали данные всех пациентов (как ответивших, так и не ответивших на лечение через 12 нед.), а также данные пациентов, не ответивших на лечение через 12 нед. и отказавшихся от терапии. Затраты и клиническая эффективность оценивались за период, равный 1 году. В качестве коэффициента затраты/эффективность использовали величину затрат в расчете на 1 пациента, достигшего PASI 75.

Результаты: показано, что терапия адалимумабом характеризуется более низким коэффициентом затраты/эффективность по сравнению с этанерцептом, инфликсимабом и устекинумабом. Отказ от терапии при отсутствии ответа через 12 нед. влечет за собой снижение затрат на терапию на 17—40%. Адалимумаб в этом случае является экономически наиболее эффективным препаратом.

Вывод: терапия адалимумабом пациентов с псориазом клинически и экономически оправданна, поскольку при высокой клинической эффективности характеризуется минимальным коэффициентом затраты/эффективность по сравнению с этанерцептом, инфликсимабом и устекинумабом.

Ключевые слова: **псориаз, этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб, устекинумаб, анализ эффективности затрат.**

Psoriasis is an autoimmune skin disease substantially reducing the patients' quality of life. Practical application of biologic drugs made it possible to achieve substantial progress in the psoriasis therapy.

Goal of the article: comparative evaluation of the efficacy of etanercept, infliximab, adalimumab and ustekinumab costs in psoriatic patients.

Methods. The cost efficacy was evaluated based on the results of randomized placebo-controlled studies. The analysis was conducted by the cost/efficiency method from the point of view of the health care system. Reduction in the severity of the disease by the PASI index vs. baseline was used as a criterion to evaluate the clinical efficacy. The evaluation was carried out for a course of therapy lasting for 52 weeks; the analysis took into consideration data on all patients (both responding and not responding to the treatment in 12 weeks) as well as patients failing to respond to the treatment in 12 weeks and withdrawing from the therapy. Costs and clinical efficacy were assessed for the time period equal to one year. The costs per one patient achieving PASI 75 were taken as the cost/efficacy coefficient.

Results: treatment with adalimumab was shown to be characterized by a lower cost/efficacy coefficient vs. etanercept; infliximab or ustekinumab. Withdrawal in case of non-responding patients in 12 weeks reduces the therapy costs by 17%—40%. In this case, adalimumab proves to be more cost efficient.

Conclusions. Treatment of psoriatic patients with adalimumab is expedient from the clinical and economic points of view since it is characterized by the minimum cost/efficacy ratio against the background of high clinical efficacy vs. etanercept; infliximab or ustekinumab.

Key words: **psoriasis; etanercept; infliximab; adalimumab; ustekinumab; cost-effectiveness analysis.**

■ Псориаз — распространенное рецидивирующее заболевание кожи воспалительной аутоиммунной природы. Псориаз существенно снижает качество жизни пациентов, в связи с чем при умеренно тяжелом и тяжелом течении заболевания необходима активная терапия с применением системных препаратов.

Целью работы явилась оценка эффективности затрат на биологические препараты, применяемые при псориазе.

Материал и методы

Расчет эффективности затрат осуществлен на основании результатов рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, положенных в основу рекомендаций Британской ассоциации дерматологов по применению биологических препаратов при псориазе [1].

Анализ проведен методом вычисления коэффициента затраты/эффективность с позиции системы здравоохранения. В качестве критерия оценки клинической эффективности использовано снижение на 75% тяжести заболевания по индексу площади и тяжести псориазных высыпаний (PASI) по сравнению с исходным уровнем. Оценка проводилась для курса терапии продолжительностью 52 нед., при анализе учитывали данные всех пациентов: ответивших или не ответивших на лечение через 12 нед., а также не получивших положительного эффекта от терапии через 12 нед. и отказавшихся от лечения.

При расчете использованы средневзвешенные цены препаратов по результатам мониторинга государственных закупок в РФ (электронная база данных «Курсор» — ООО «Форсайт») за период с 01.01.2011 г. по 04.08.2011 г.: этанерцепт (Энбрел) фл. 25 мг № 4 — 35 256 руб., фл. 50 мг № 4 — 70 621 руб., инфликсимаб (Ремикейд) фл. 100 мг — 43 483 руб., адалимумаб

(Хумира) шприц 40 мг № 2 — 78 546 руб. Цена устекинумаба (Стелары) была принята равной цене препарата на 04.08.2011 г. в аптеках г. Москвы (фл. 45 мг — 230 000 руб., фл. 90 мг — 350 000 руб.). Поскольку средняя масса тела мужчин в возрасте 50—54 лет в РФ составляет $76,1 \pm 1,1$ кг, а женщин в том же возрасте — $72,5 \pm 0,8$ кг [2], анализ проводился для пациентов с массой тела 75 кг.

Оценка проводилась с позиции системы здравоохранения, т. е. затраты, обусловленные временной нетрудоспособностью пациентов (выплаты по больничным листам), не учитывались. В связи с высокой стоимостью лекарственных средств учитывались только затраты на биологические препараты, существенно превышающие прочие затраты системы здравоохранения (в том числе затраты на коррекцию побочных эффектов) [3]. Так, тариф ОМС по Санкт-Петербургу на терапию псориаза в условиях стационара в течение 25 дней составляет 26 268,90 руб. [23].

Затраты и клиническая эффективность оценивались за период, равный 1 году.

Для оценки надежности полученных результатов осуществлялся анализ чувствительности. Это означает, что проводилась оценка возможных изменений коэффициента затраты/эффективность в зависимости от изменений в реальных пределах или одного параметра моделирования (например, клинической эффективности адалимумаба через 52 нед. терапии) при сохранении остальных на исходном уровне, или двух параметров одновременно (например, цены адалимумаба и устекинумаба).

Результаты и обсуждение

Результаты оценки клинической эффективности биологических препаратов у пациентов с умеренно тяжелым и тяжелым псориазом представлены в табл. 1 [1].

ТАБЛИЦА 1

Клиническая эффективность биологических препаратов при псориазе [1]

Препарат	Вероятность достижения PASI 75 (95% доверительный интервал) в сроки терапии		
	10—16 нед.	26 нед.	48—60 нед.
Этанерцепт 25 мг 2 раза в неделю	0,34 (0,28—0,38) [4, 5]	0,43 (0,37—0,48) [4, 5]	—
Этанерцепт 50 мг 2 раза в неделю	0,48 (0,44—0,52) [4—6]	0,57 (0,52—0,60) [4, 5, 7]	0,60 (0,52—0,67) [7]
Инфликсимаб 5 мг/кг в недели 0, 2, 6 и далее 1 раз в 8 нед.	0,79 (0,76—0,82) [8—12]	0,74 (0,69—0,79) [9]	0,53 (0,48—0,57) [9, 10]
Адалимумаб первая доза 80 мг, затем 40 мг 1 раз в 2 нед.	0,69 (0,66—0,79) [13—16]	0,69 (0,66—0,72) [13, 14, 16, 17]	0,62 (0,54—0,71) [13, 17]
Устекинумаб в дозе 45 мг в недели 0, 4, затем 1 раз в 12 нед.	0,67 (0,63—0,70) [18, 19]	0,68 (0,65—0,72) [18, 19]	—
Устекинумаб в дозе 90 мг в недели 0, 4, затем 1 раз в 12 нед.	0,72 (0,68—0,75) [18, 19]	0,75 (0,72—0,77) [18, 19]	—

Так как данные об эффективности устекинумаба в течение 52 нед. терапии не приводятся в Рекомендациях Британской ассоциации дерматологов, для дозы 45 мг при моделировании использовали результаты расчета [3], осуществленного на основе отчетов о клинических исследованиях устекинумаба: вероятность достижения PASI 75 составляла 0,63 (0,62—0,64). Поскольку в исследовании PNOENIX 1 не было выявлено изменения клинической эффективности устекинумаба в дозе 90 мг на протяжении 24—52 нед. терапии [18], при моделировании принималось, что эффективность терапии через 26 и 52 нед. сохраняется.

Затраты на терапию в течение 12, 26 и 52 нед. представлены в табл. 2.

Результаты оценки эффективности затрат на биологические препараты представлены в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что независимо от момента оценки эффекта (через 12, 26 и 52 нед. терапии) минимальный коэффициент затраты/эффективность характерен для адалимумаба.

Анализ чувствительности по одному параметру (при изменении клинической эффективности адалимумаба через 52 нед. терапии в пределах 95% доверительного интервала [1] и сохранении всех остальных параметров моделирования) показал, что коэффициент затраты/эффективность для адалимумаба минимален по сравнению с этанерцептом, инфликсимабом и устекинумабом. Лишь сравнение адалимумаба и устекинумаба в дозе 45 мг позволяет говорить о превосходстве адалимумаба не во всем диапазоне значений, хотя зона доминирования адалимумаба существенно больше, чем устекинумаба, т. е. в боль-

ТАБЛИЦА 2

Затраты на биологические препараты при терапии псориаза, тыс. руб.

Препарат	Срок терапии		
	12 нед.	26 нед.	52 нед.
Этанерцепт 25 мг 2 раза в неделю	202,7	449,5	Расчет не проводился в связи с отсутствием данных о клинической эффективности [1]
Этанерцепт 50 мг 2 раза в неделю	406,1	900,4	1818,5
Инфликсимаб 5 мг/кг в недели 0, 2, 6 и далее 1 раз в 8 нед.	489,2	815,3	1304,5
Адалимумаб первая доза 80 мг, затем 40 мг 1 раз в 2 нед.	274,9	549,8	1060,4
Устекинумаб в дозе 45 мг в недели 0, 4, затем 1 раз в 12 нед.	460,0	690,0	1150,0
Устекинумаб в дозе 90 мг в недели 0, 4, затем 1 раз в 12 нед.	700,0	1050,0	1750,0

ТАБЛИЦА 3

Коэффициент затраты/эффективность (КЗЭ) на биологические препараты при терапии псориаза, тыс. руб. на 1 пациента с достижением PASI 75

Препарат	Срок терапии		
	12 нед.	26 нед.	52 нед.
Этанерцепт 25 мг 2 раза в неделю	596,2 (533,5—724,0)	1045,3 (936,5—1214,9)	—
Этанерцепт 50 мг 2 раза в неделю	846,0 (780,9—922,9)	1579,6 (1500,7—1731,5)	3030,8 (2714,2—3497,1)
Инфликсимаб 5 мг/кг в недели 0, 2, 6 и далее 1 раз в 8 нед.	619,2 (596,6—643,7)	1101,8 (1032,0—1181,6)	2461,3 (2288,6—2717,7)
Адалимумаб первая доза 80 мг, затем 40 мг 1 раз в 2 нед.	398,4 (348,0—416,5)	796,8 (763,6—833,0)	1710,3 (1493,5—1963,7)
Устекинумаб в дозе 45 мг в недели 0, 4, затем 1 раз в 12 нед.	686,6 (657,1—730,2)	1014,7 (958,3—1061,5)	1825,4 (1796,9—1854,8)
Устекинумаб в дозе 90 мг в недели 0, 4, затем 1 раз в 12 нед.	972,2 (933,3—1029,4)	1400,0 (1363,6—1458,3)	2333,3 (2272,7—2430,6)

Примечание. КЗЭ на срок терапии 12 нед. рассчитывался на основе данных о клинической эффективности на 10—16 нед. лечения; КЗЭ на срок терапии 52 нед. рассчитывался на основе данных о клинической эффективности на срок 48—60 нед. В скобках указан коэффициент затраты/эффективность при клинической эффективности анализируемых препаратов, равной верхней и нижней границам 95% доверительного интервала, приведенным в табл. 1.

шинстве случаев именно адалимумаб характеризуется минимальным коэффициентом затраты/эффективность (рис. 1, а).

Анализ чувствительности по двум параметрам (цена адалимумаба и устекинумаба в дозе 45 мг) проводился на основе предположения о том, что цена обоих препаратов может снижаться и повышаться на 15% от базовой величины. Результаты анализа (рис. 1, б) показывают, что в большинстве случаев адалимумаб характеризуется минимальным коэффициентом затраты/эффективность по сравнению с устекинумабом в дозе 45 мг.

В реальной практике при отсутствии ответа на лечение одним из биологических препаратов к 10—16 нед. [1] рекомендуется прекратить лечение этим препаратом. В связи с этим осуществлен анализ эффективности затрат на биологические препараты с учетом отказа от терапии через 12 нед. В соответствии с данными табл. 1 предполагали, что при терапии этанерцептом в дозе 50 мг 2 раза в неделю через 12 нед. терапия может быть отменена у 52% пациентов, при терапии инфликсимабом — у 21% пациентов, при терапии адалимумабом — у 31% пациентов, при

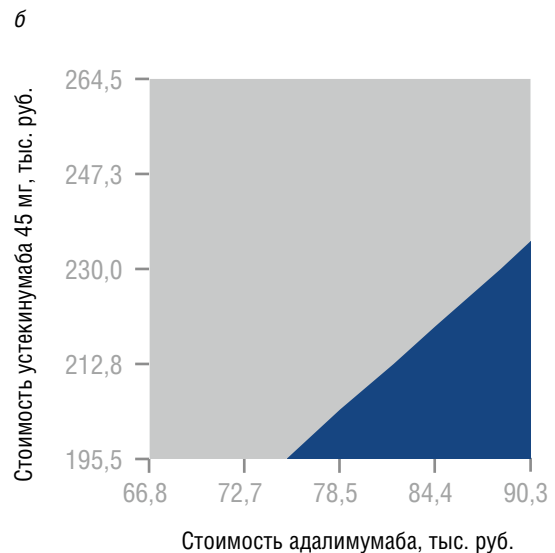
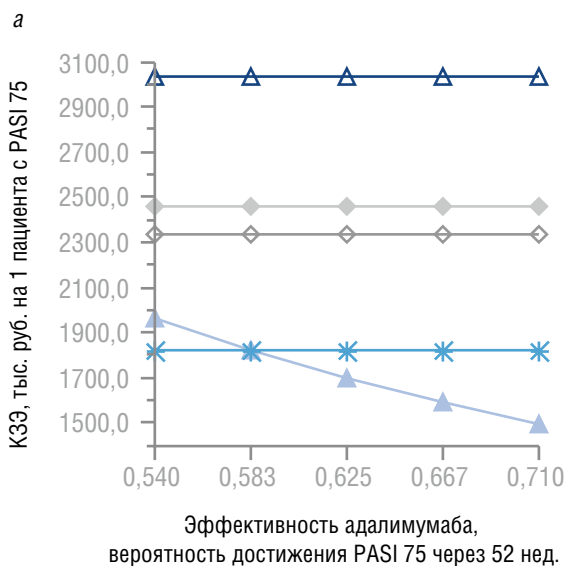
терапии устекинумабом в дозе 45 мг — у 33% пациентов, при терапии устекинумабом в дозе 90 мг — у 28% пациентов. У остальных пациентов длительность лечения составит 52 нед.

В соответствии с данными С. Smith и соавт. [1] вероятность достижения PASI 75 составляла в данном варианте расчета 0,48 для этанерцепта в дозе 50 мг 2 раза в неделю, 0,53 для инфликсимаба, 0,62 для адалимумаба, 0,63 для устекинумаба в дозе 45 мг и 0,72 для устекинумаба в дозе 90 мг.

Схема ведения пациентов при данном подходе представлена на рис. 2. Результаты оценки эффективности затрат представлены в табл. 4.

Очевидно, что при отказе от терапии пациентов, не ответивших на лечение через 12 нед. после начала введения биологических препаратов, затраты на терапию на 17—40% ниже, чем при терапии всех пациентов в течение 52 нед. При этом адалимумаб по-прежнему является наиболее экономически эффективным биологическим препаратом.

Фармакоэкономические исследования, проведенные в Канаде, США и Испании, показали, что и в этих странах терапия пациентов с псориазом адалимума-



- ◇ Устекинумаб 90 мг
- ▲ Адалимумаб
- △ Этанерцепт 50 мг
- * Устекинумаб 45 мг
- ◆ Инфликсимаб

- Адалимумаб
- Устекинумаб 45 мг

Рис. 1. Эффективность затрат на биологические препараты при терапии псориаза в течение 52 нед.
 а — анализ чувствительности по клинической эффективности адалимумаба;
 б — анализ чувствительности по цене адалимумаба и устекинумаба

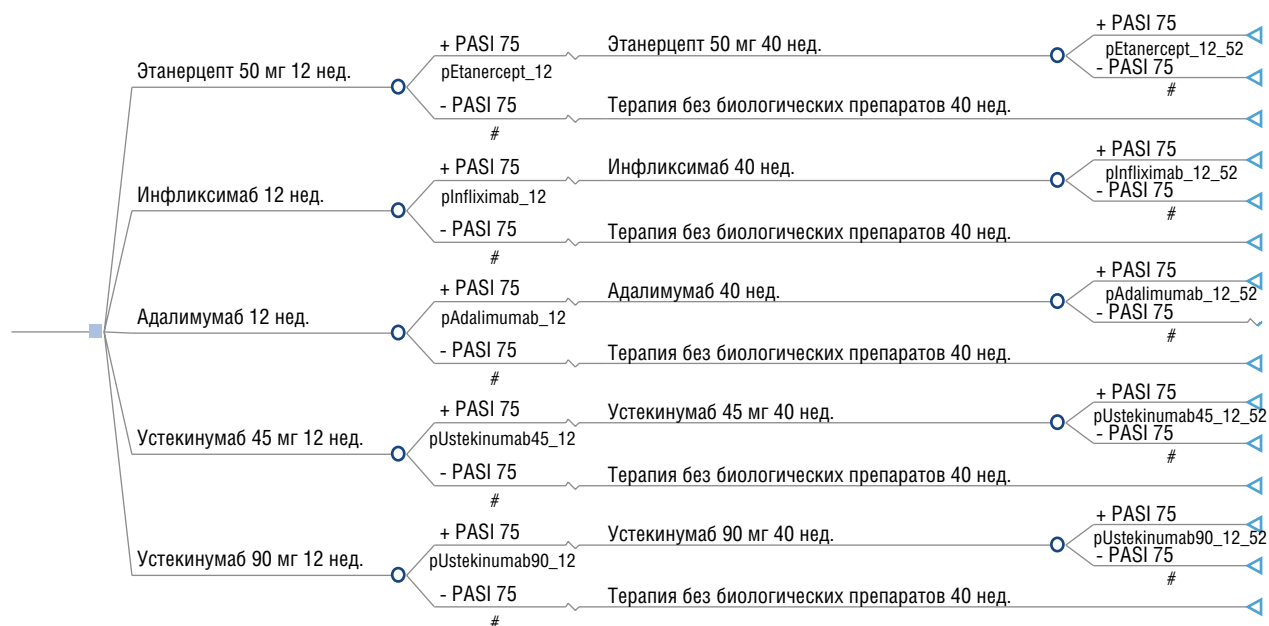


Рис. 2. Схема терапии псориаза биологическими препаратами

ТАБЛИЦА 4

Эффективность затрат на биологические препараты при терапии псориаза (анализ с учетом отказа от терапии пациентов, не ответивших на лечение через 12 нед.)

Препарат	Затраты в течение 52 нед., тыс. руб.	Затраты/эффективность, тыс. руб. на 1 пациента с PASI 75
Этанерцепт 50 мг 2 раза в неделю	1084,0 (1027,6—1140,6)	2258,3 (2193,4—2335,4)
Инфликсимаб 5 мг/кг в недели 0, 2, 6 и далее 1 раз в 8 нед.	921,3 (880,5—953,9)	1738,3 (1673,6—1834,5)
Адалimumаб первая доза 80 мг, затем 40 мг 1 раз в 2 нед.	762,0 (699,1—832,6)	1229,0 (1172,7—1294,6)
Устекинумаб в дозе 45 мг в недели 0, 4, затем 1 раз в 12 нед.	894,7 (887,8—901,6)	1420,2 (1408,8—1431,9)
Устекинумаб в дозе 90 мг в недели 0, 4, затем 1 раз в 12 нед.	1456,0 (1414,0—1487,5)	2022,2 (1983,3—2079,4)

Примечание. В скобках указаны величина затрат и коэффициент затраты/эффективность при клинической эффективности анализируемых препаратов через 12 нед. терапии, равной нижней и верхней границам 95% доверительного интервала, указанным в табл. 1.

бом экономически более эффективна, чем назначение этанерцепта, инфликсимаба и устекинумаба [20—22].

Таким образом, этанерцепт в дозе 50 мг, инфликсимаб, адалимумаб и устекинумаб в дозе 45 мг характеризуются отсутствием существенных различий в отношении достижения PASI 75 через 52 нед. терапии. При этом затраты на терапию адалимумабом минимальны, и он характеризуется максимальной эффективностью затрат по сравнению с другими препаратами, что позволяет рекомендовать его назначение пациентам с тяжелым и умеренно тяжелым псориазом.

Исследование имеет ряд ограничений. В частности, учитывались только затраты на биологические препараты и не учитывались затраты на госпитализацию пациентов и коррекцию побочных эффектов.

Кроме того, не учитывались затраты, обусловленные временной нетрудоспособностью пациентов (выплаты по больничным листам). Впрочем, относительно невысокий уровень заработной платы в РФ (в среднем 23 350 руб. в октябре 2011 г.) позволяет предполагать, что этот фактор не окажет существенного влияния на результаты анализа.

Высокая вариабельность цен на биологические препараты влечет за собой необходимость периодически пересмотра фармакоэкономических характеристик терапии. Кроме того, на них может повлиять и появление новых (в том числе отечественных) данных о клинической эффективности лекарственных средств.

В целом биологические препараты являются важным (а в ряде случаев — необходимым) элементом комплексной терапии псориаза, причем адалимумаб может рассматриваться как один из клинически и экономически наиболее эффективных препаратов. ■

Литература

- Smith C.H., Anstey A.V., Barker J.N.W.N., et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *BJD* 2009; 161: 987—1019.
- Максимова Т., Лушкина Н. Российские пенсионеры и их зарубежные сверстники. *Демоскоп weekly*, № 435—436, 20.09—3.10.2010 (www.demoscope.ru).
- Сура М.В., Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. и др. Клинико-экономический анализ применения устекинумаба (Стелара) у пациентов с тяжелой степенью псориаза. *Медицинские технологии*. 2011; 2: 23—28.
- Leonardi C.L., Powers J.L., Matheson R.T. et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2014—22.
- Papp K.A., Tying S., Lafta M. et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *BJD* 2005; 152: 1304—12.
- Tying S., Gottlieb A.B., Papp K. et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomized phase III trial. *Lancet* 2006; 367: 29—35.
- Tying S., Gordon K.B., Poulin Y. et al. Long-term safety and efficacy of 50 mg of etanercept twice weekly in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2007; 143: 719—26.
- Gottlieb A.B., Evans R., Li S. et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 534—42.
- Reich K., Nestle F.O., Papp K. et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366: 1367—74.
- Menter A., Feldman S.R., Weinstein G.D. et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 31.
- Chaudhari U., Romano P., Mulcahy L.D. et al. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2001; 357: 1842—7.
- Antoni C.E., Kavanaugh A., Kirkham B. et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1227—36.
- Gordon K.B., Langley R.G., Leonardi C. et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 598—606.
- Menter A., Tying S.K., Gordon K. et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 58: 106—15.
- Saurat J.H., Stingl G., Dubertret L. et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008; 158: 556—66.
- Mease P.J., Gladman D.D., Ritchlin C.T. et al. 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; 52: 3279—89.
- Gladman D.D., Mease P.J., Ritchlin C.T. et al. Adalimumab for longterm treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 476—88.
- Leonardi C.L., Kimball A.B., Papp K. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371: 1665—74.
- Papp K., Langley R.G., Lebwohl M. et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: 1675—84.
- Signorovitch J., Mulani P., Gupta S. et al. Cost per responder for biologic treatment of psoriasis: Matching-adjusted comparisons of adalimumab with etanercept, infliximab, and ustekinumab. 68th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology (AAD); March 5—9, 2010; Miami, FL, USA. Abstract P203.
- Lazaro P., Blasco A., Ferrandiz C. et al. Efficiency (cost/efficacy) of biologic agents in the treatment of moderate to severe psoriasis. 15th Annual International Meeting of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR); May 15—19, 2010; Atlanta, GA, USA. Abstract PSS9.
- Sizto S., Bansback N., Feldman S.R. et al. Economic evaluation of systemic therapies for moderate to severe psoriasis. *BJD* 2009; 160: 1264—1272.
- Приложения к Генеральному тарифному соглашению по тарифам на медицинскую помощь (медицинские услуги) и условиям оплаты медицинской помощи, оказываемой в рамках действующей Территориальной программы обязательного медицинского страхования граждан Российской Федерации в Санкт-Петербурге на 2011 г. (www.spboms.ru)