

Д.В. Горячев, Ш.Ф. Эрдес, Е.Л. Насонов

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ТОЦИЛИЗУМАБА В ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА. ИМИТАЦИОННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

Контакты: Дмитрий Владимирович Горячев gorachev@regmed.ru

Большие экономические затраты на лечение больных РА с использованием генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) определяют необходимость поиска стратегий, наиболее оптимальных с точки зрения как клинической эффективности, так и экономической составляющей.

Цель. Определить наиболее оптимальные стратегии применения тоцилизумаба и ингибиторов ФНО α в российской популяции больных РА при различной продолжительности заболевания.

Материал и методы. Основой работы послужил анализ затрат—полезность, проведенный на основе имитационного моделирования. Построение модели основано на факте зависимости летальности РА от функционального состояния пациента, оцениваемого по НАО. Создана модель, симулирующая прогрессию функциональной недостаточности у больных РА, обращающихся за медицинской помощью в лечебные учреждения России.

Разработано 5 вариантов модели для имитации последовательностей смены базисных противовоспалительных препаратов (БПВП), в том числе с включением тоцилизумаба или ингибиторов ФНО α . Первая стратегия, не включающая использование БПВП, рассматривала применение только паллиативной терапии, моделируя постепенное прогрессирование болезни, и использовалась для получения данных для сравнения результатов (референсная). Вторая стратегия оценивала последовательность смены БПВП в следующей цепи: метотрексат (МТ) $\rightarrow$ лефлуномид (ЛФ) $\rightarrow$ сульфасалазин (СС) $\rightarrow$ азатиоприн $\rightarrow$ паллиативная терапия. Эта стратегия также рассматривалась с целью получения данных для сравнения результатов. Третья стратегия включала использование тоцилизумаба или ингибиторов ФНО α после определения резистентности или непереносимости терапии МТ. Четвертая стратегия предполагала использование тоцилизумаба или ингибиторов ФНО α после определения резистентности или непереносимости терапии МТ и ЛФ. Пятая стратегия предполагала использование тоцилизумаба или ингибиторов ФНО α после определения резистентности или непереносимости терапии МТ, ЛФ и СС.

Учитывались возможность использования комбинации ГИБП с МТ и влияние длительности РА на снижение НАО. Велся подсчет прямых и косвенных затрат с точки зрения социальной перспективы, при этом была выведена их зависимость от уровня НАО. Затраты на препараты группы ингибиторов ФНО α брались равными таковым для адалимумаба. В модели имитировалось участие 10 000 больных в каждой из последовательностей. Горизонт прогноза составил 10 лет. Возраст больных и начальное распределение НАО брались по результатам эпидемиологического исследования RAISER.

Результаты. Наименьшие дополнительные затраты на 1 QALY получены в случае применения ГИБП после 3 синтетических БПВП, при этом существенной разницы в затратах между тоцилизумабом и ингибиторами ФНО α не обнаружено. Дополнительные затраты при использовании ингибиторов ФНО α после 3 БПВП при относительно «раннем» РА составили около 500 тыс. рублей, для тоцилизумаба этот показатель был несколько выше — 560 тыс. рублей. Затраты возрастали с увеличением длительности РА и приближением момента использования ГИБП к прекращению использования первого синтетического БПВП — МТ. Наиболее затратным оказалось использование тоцилизумаба после МТ у больных с относительно «поздним» РА — затраты составили 845 тыс. рублей за 1 QALY.

С точки зрения затратной эффективности, оптимальным оказалось использование синтетических БПВП — около 40 тыс. рублей за 1 QALY. Наличие дополнительных средств позволяет делать выбор оптимальной стратегии использования ГИБП.

Заключение. С помощью метода имитационного моделирования продемонстрировано, что оптимальной с точки зрения затратной эффективности является стратегия использования ГИБП после нескольких синтетических БПВП у больных с наименьшей продолжительностью заболевания. Существенной разницы с точки зрения затратной эффективности использования тоцилизумаба и препаратов из группы ингибиторов ФНО α не обнаружено.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, тоцилизумаб, QALY, затраты—полезность, моделирование.

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF THE USE OF TOCILIZUMAB IN THERAPY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS: IMITATION SIMULATION

D.V. Goryachev, Sh.F. Erdes, E.L. Nasonov

Research institute of rheumatology, russian academy of medical sciences, Moscow

Contact: Dmitry Vladimirovich Goryachev gorachev@regmed.ru

Heavy economic expenses for treatment with genetic engineering biologicals (GEB) in patients with rheumatoid arthritis (RA) determine what strategies are most optimal in terms of both their clinical efficiency and economic constituent should be sought for.

Objective: To define the most optimal strategies to use tocilizumab and TNF- α inhibitors in a Russian population of patients with different duration of RA.

Material and methods. The investigation was based on the cost-benefit analysis using imitation simulation. Modeling relied on the relationship of RA mortality to a patient's functional status rated by the health assessment questionnaire (HAQ). A model was constructed, which simulated the progression of functional incompetence in RA patients seeking medical advice in health care facilities of Russia. Five variants of the model were developed to simulate the sequence of changing the basic anti-inflammatory drugs (BAIDs), including the incorporation of tocilizumab or a TNF- α inhibitor. The first strategy that ignored the use of BAIDs involved palliative therapy alone, by

simulating a gradual disease progression, and that was used to obtain data for comparison of results (reference). The second strategy estimated the sequence of BAID changes in the following order: methotrexate (MT) → leflunomide (LF) → sulfasalazine (SS) → azathioprine → palliative therapy. This strategy was also considered to obtain data for comparison of results. The third strategy comprised the use of tocilizumab or a TNF- α inhibitor after determining the resistance or intolerance of MT therapy. The fourth strategy assumed the use of tocilizumab or a TNF- α inhibitor after determining the resistance or intolerance of MT and LF therapy. The fifth strategy envisaged the use of tocilizumab or a TNF- α inhibitor after determining the resistance or intolerance of MT, LF, and SS therapy.

The possibility that a combination of BAIDs and MT might be used and the impact of RA duration on lower HAQ scores were taken into account. Direct and indirect costs were calculated in terms of social aspects, their relationship to HAQ scores being derived. The cost of TNF- α inhibitors was taken as that of adalimumab. The model simulated the participation of 10,000 patients in each sequences. The prediction horizon was 10 years. The age of patients and the initial distribution of HAQ scores were taken from the results of the RAISER epidemiological survey.

Results. The least additional cost per quality-adjusted life year (QALY) was when GEB was used after 3 synthetic BAIDs, no significant difference being found in the cost of tocilizumab and that of a TNF- α inhibitor. The additional cost for a TNF- α inhibitor used after 3 BAIDs in relatively early RA was about 500,000 rubles; that for tocilizumab was slightly higher — 560,000 rubles. The cost increased with the duration of RA and when the moment of using GEB approached that of discontinuation of the first synthetic BAID — MT. The administration of tocilizumab after MT turned out to be cost-effective in patients with relatively late RA — the cost per QALY was 845,000.

The use of synthetic BAIDs was in terms of cost-based effectiveness was most optimal — about 40,000 rubles per QALY. The availability of additional agents permits the choice of the most optimal strategy for the use of GEB.

Conclusion. The application of the imitation simulation technique demonstrated that the strategy of using GEB after several synthetic BAIDs in patients with the least duration of the disease is most optimal in the context of cost-based efficiency. In this regard, no great difference was found in the use of tocilizumab or TNF- α inhibitors

Key words: rheumatoid arthritis, tocilizumab, quality-adjusted life year, cost-benefit, simulation.

Экономическая оценка терапевтических мероприятий связана с необходимостью принятия решения об их практическом применении и попыткой ответа на вопрос, является ли рассматриваемое лечение более целесообразным по сравнению с существующим стандартом с точки зрения эффективности/безопасности, с одной стороны, и экономических затрат — с другой. При выработке решения преследуется основная цель — достичь максимальной социальной пользы для популяции больных в целом. Основным инструментом оценки эффективности затрат в странах с развитой системой социального обеспечения стали методы фармакоэкономического анализа. В 2002 г. в России приняты стандарты проведения клинко-экономических исследований [1]. Несмотря на это в Российской Федерации существует очевидный дефицит данных клинко-экономической оценки терапевтических стратегий при различных заболеваниях, что не может быть компенсировано данными по популяциям больных из стран с иными социально-экономическими условиями.

Моделирование позволяет получить результаты прогноза результатов терапии и затрат на ее проведение без временных и материальных потерь. В моделях используются результаты, полученные при проведении нескольких реальных исследований, что в то же время является недостатком метода, учитывая сложность экстраполяции данных на всю популяцию [2].

Большие сложности в проведении клинко-экономических исследований с использованием многочисленной популяции больных для длительного наблюдения в определенной степени могут быть преодолены математическим моделированием изменения изучаемых переменных. Очевидно, нерационально изучать затраты и эффекты терапии у популяции, численностью превышающей несколько тысяч больных, на протяжении десятилетия. При этом, в случае реализации подобного исследования или получения данных регистров, результаты анализа в определенной степени потеряют высокую значимость, учитывая прогресс в развитии противоревматических препаратов и изменения экономических характеристик [3]. Данные по стоимости ревматоидного артрита (РА) в российской популяции больных крайне ограничены. Таким образом, существует необходимость в разработке методик и проведении работ, включающих клинко-экономический анализ в ка-

честве основного инструмента оценки целесообразности проведения терапии в российской популяции больных РА.

Высокая стоимость биологических базисных препаратов делает необходимым анализ, направленный на оптимизацию затрат с целью получения максимальной отдачи (эффекта). Подобный подход широко используется в проектировании производственных процессов, связанных с затратами больших средств [4]. Возможность подобного подхода к планированию дополнительных затрат является основой для выбора оптимального плана лечения больных при очевидных финансовых ограничениях.

Цель работы

Оценить клинко-экономические характеристики терапии РА с включением тоцилизумаба в последовательность смены базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) и дать прогноз в отношении выбора наиболее оптимальной схемы последовательной смены БПВП с включением биологических препаратов.

Материал и методы

Нами была создана модель, симулирующая прогрессию функциональной недостаточности у больных РА российской популяции, обращающихся за медицинской помощью в лечебные учреждения [5]. В 2002 г. мы создали марковскую модель для оценки терапии РА с применением БПВП на протяжении 10 лет [6]. Настоящая модель кардинально отличается от созданной ранее, однако также представляет собой марковскую модель, описывающую последовательную смену БПВП. Функциональная недостаточность больных оценивалась с помощью индекса HAQ, имеющего разброс значений от 0 (отсутствие ограничений) до 3 (крайняя степень функциональной недостаточности) [7], валидированного для российской популяции [8].

Для моделирования процесса терапии, затрат, изменения HAQ нами использовались программы TreeAge 3.0 и Excel 2007. Марковская модель считается достаточно адекватной для описания терапии РА [9].

Было разработано несколько вариантов модели для имитации рассматриваемых стратегий применения тоцилизумаба на протяжении 10 лет (табл. 1).

Комбинирование ГИБП с метатрексатом (MT) имело в модели ряд особенностей. Характеристика эффективности тоцилизумаба условно не зависела от комбинации препарата с MT [10]. Характеристика эффективности тера-

Таблица 1

Стратегии лекарственной терапии РА

Первая стратегия, не включающая использование БПВП, рассматривала использование только паллиативной терапии, моделируя постепенное прогрессирование болезни. Использовалась с целью получения данных для сравнения результатов (референсная).

Вторая стратегия оценивала последовательность смены БПВП в следующей цепи:

МТ → ЛФ → СС → АЗ → Паллиативная терапия

Данная стратегия также рассматривалась для получения данных для сравнения результатов.

Третья стратегия включала использование тоцилизумаба или ингибитора ФНО α после определения резистентности или непереносимости терапии МТ:

МТ → Тоцилизумаб + МТ или ингибитор ФНО α + МТ → ЛФ → СС → АЗ → Паллиативная терапия

Четвертая стратегия предполагала использование тоцилизумаба или ингибитора ФНО α после определения резистентности или непереносимости терапии МТ и ЛФ:

МТ → ЛФ → Тоцилизумаб + МТ или ингибитор ФНО α + МТ → СС → АЗ → Паллиативная терапия

Пятая стратегия предполагала использование тоцилизумаба или ингибитора ФНО α после определения резистентности или непереносимости терапии МТ, ЛФ и СС:

МТ → ЛФ → СС → Тоцилизумаб + МТ → АЗ → Паллиативная терапия

Примечание. МТ — метотрексат; СС — сульфасалазин; ЛФ — лефлуномид; АЗ — азатиоприн; ЦС — циклоспорин.

пии для ингибиторов ФНО α зависела от комбинации с МТ и уменьшалась при отмене МТ вследствие его непереносимости. Характеристики эффективности и переносимости будут даны ниже.

В модели имитировалось участие 10 000 больных в каждой из групп, соответствующих избранным стратегиям. Возраст и начальное распределение НАQ брались по результатам исследования RAISER [5].

Необходимость прекращения терапии тем или иным БПВП признавалась при неэффективности или развитии побочных реакций. Переход на иной препарат в модели происходил не менее чем за полугодовой период (один

марковский цикл). При развитии «ранних» побочных реакций (в первые 6 нед) и неэффективности терапии считалась, что терапия не влияет на значения НАQ, «поздние» побочные реакции не уменьшали эффективности терапии в отношении значений НАQ. Принципиальная схема модели дана на рис. 1.

Следует подчеркнуть факт отсутствия в модели комбинированной терапии МТ + СС, МТ + СС + аминохинолиновые препараты. Горизонт прогноза длительностью 10 лет традиционно используется для подобных исследований. Рассмотрение более продолжительного горизонта, в том числе моделирование на протяжении жизни, представля-

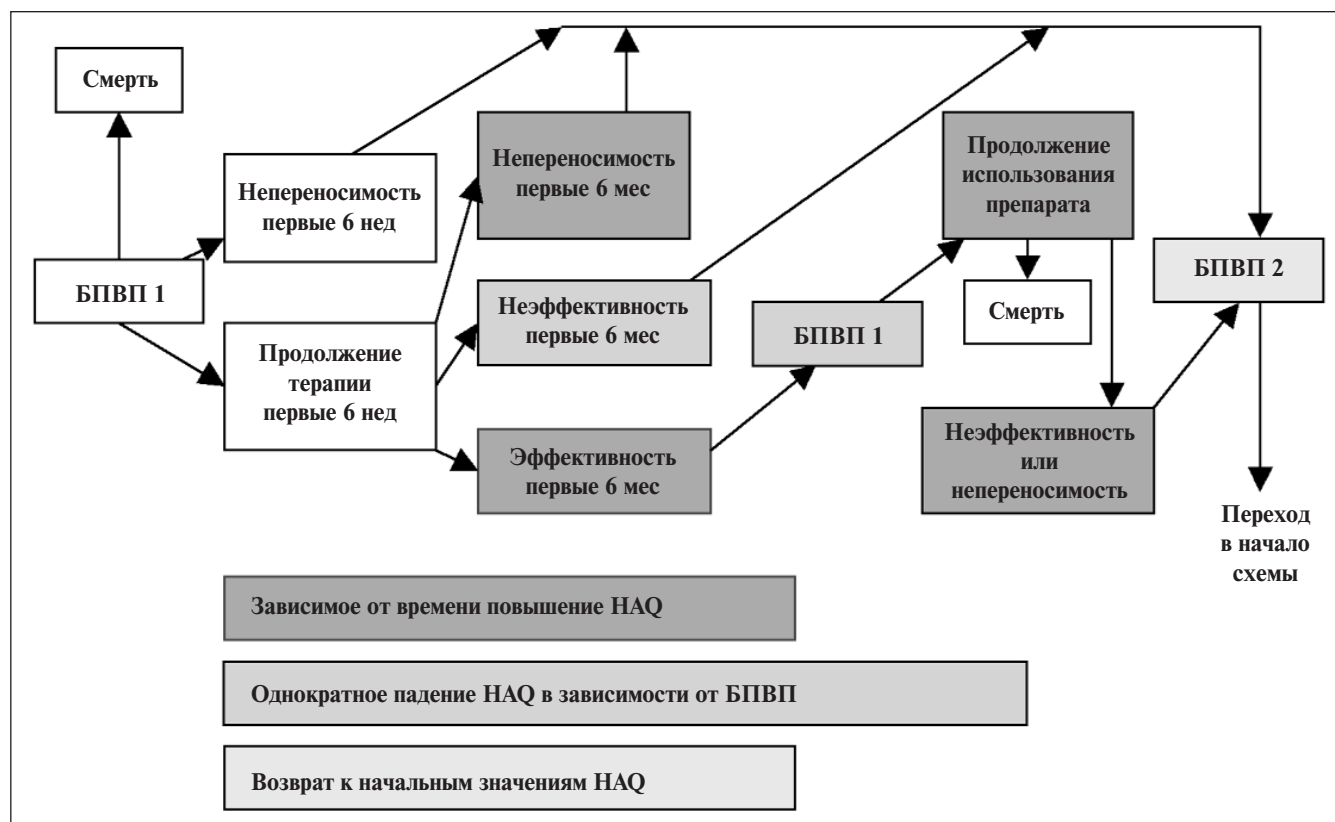


Рис. 1. Принципиальная схема модели

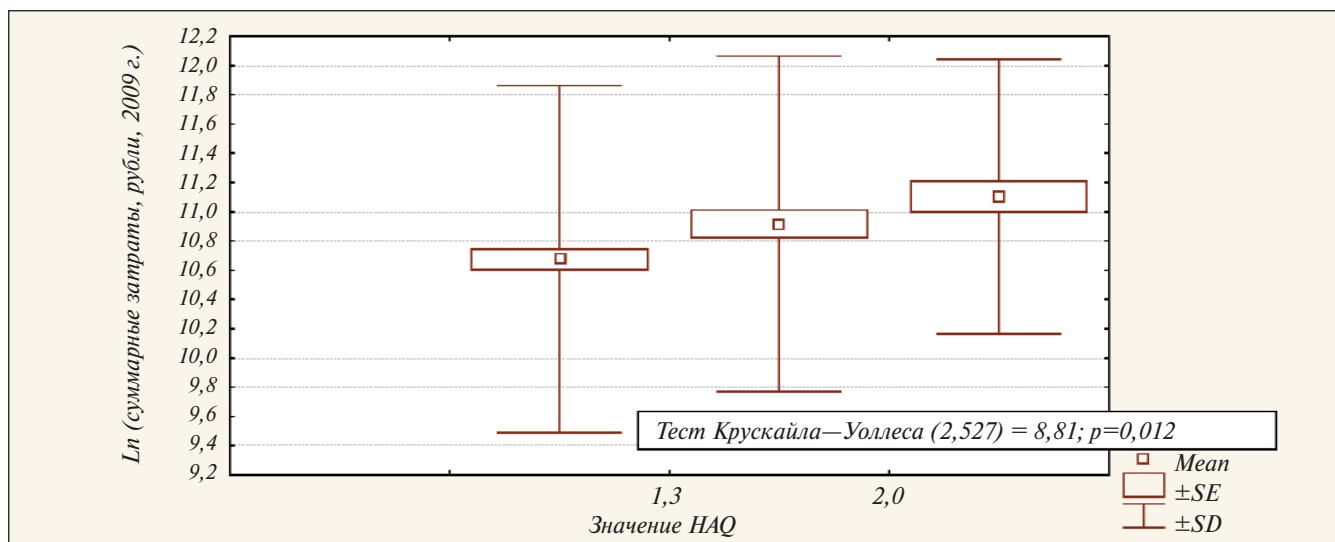


Рис. 2. Суммарные годовые затраты на больного РА в зависимости от HAQ (исследование МИРАЖ)

ется нецелесообразным в связи с достаточно быстрой сменой терапевтических подходов к терапии РА за последние годы, в том числе с появлением новых БПВП.

Применение тоцилизумаба имитировалось по схеме комбинации препарата с МТ на пациента с массой тела 70 кг (560 мг ежемесячно). Нами не учитывалась возможность отмены МТ в этом случае, принимая во внимание высказанное ранее положение о малой значимости комбинации этого препарата с МТ в отношении степени эффекта.

Больных первично распределяют по группам в соответствии с различными диапазонами функциональной недостаточности по HAQ: $\leq 1,3$; $1,3-2,0$; $>2,0$. Дальнейшая характеристика HAQ (переход в иной диапазон или сохранение состояния) определяется получаемым препаратом (по результатам рандомизированных клинических исследований, см. далее).

Расчет затрат и изменений переменных в модели велся на срок 6 мес.

Концепция изменения значений HAQ была заимствована из Бирмингемской модели течения РА [11]. В случае эффективности терапии HAQ снижался на показатель, равный произведению начального значения HAQ на случайное значение выборки β -распределения от 0 до 1, заданного по результатам клинических исследований. В дальнейшем увеличение индекса HAQ происходило с постоянной средней скоростью 0,065 за год у больных без эффекта от терапии и 0,015 за год у больных с эффектом от терапии, среднее значение прогрессии 0,04 в год [12]. Для ремиссии было принято, что HAQ не меняет своих значений. Кроме того, в модели был заложен неполный возврат значений HAQ после прекращения терапии в случае предшествующей ремиссии: возврат происходил на 80%, подобное предположение реализуется в ряде моделей [12].

В модели учитывалась вероятность смерти больного из популяции, по возрастным характеристикам соответствующей RAISER. Для имитации отдельного пациента использован метод Монте-Карло.

Таблица 2

Суммарные годовые затраты на больного РА по данным исследования МИРАЖ

HAQ	Количество доступных для анализа полугодов наблюдений	Ln затрат (среднее, руб.)	Минимум	Максимум	Стандартное отклонение
$\leq 1,3$	268	10,67 (43 045)	6,68	12,71	1,19
$1,3-2$	174	10,89 (53 637)	6,63	12,69	1,13
≥ 2	79	11,10 (66 171)	8,41	12,95	0,93

Основой для создания модели стали данные, приведенные в табл. 2. Длительность прогноза делала необходимым введение коэффициента дисконтирования (уменьшение суммы с течением времени). Учитывая сложившиеся рамки проведения подобных работ, мы использовали 5% коэффициент дисконтирования для затрат (падение ценности денег с течением времени). Дисконтирование для показателей эффективности терапии не использовалось.

Характеристика затрат

В исследовании учитывалась социальная перспектива: в качестве плательщика подразумевался бюджет как с прямыми, так и с косвенными затратами.

Данные по прямым и косвенным затратам были получены в исследовании МИРАЖ. Это многоцентровое исследование включало 454 больных в 5 российских клинических центрах (Москва, Рязань, Саратов, Тула, Ярославль), наблюдавшихся в течение 1 года в условиях, приближенных к реальной клинической практике. Мы провели подсчет прямых и косвенных затрат у этих больных [13]. Дизайн исследования предполагал получение данных, максимально приближенных к реальной клинической практике: не регламентировались терапевтические подходы, в критериях включения и исключения пациентов не учитывались клинические характеристики РА.

Проводился подсчет прямых и косвенных затрат при годовом наблюдении.

В связи с отсутствием единых расценок в различных территориальных образованиях нами был выбран прейску-

Таблица 3

Расчет потребности и стоимости препаратов для базисной терапии на 6 мес (25 нед).
Источник данных на 01.01.09 [14]

Препарат	Потребность за 6 мес	Цена упаковки	Стоимость препарата на 6 мес
МТ (Эбеве, Австрия)	Средняя потребность — 12,5 мг (5 таблеток) в неделю. Итого 125 таблеток	50 таблеток — 300 руб.	750 руб.
СС (КРКА, Словения)	Средняя потребность — 2 г (4 таблетки) в день. Итого 720 таблеток	50 таблеток — 250 руб.	3600 руб.
Адалимуаб (как пример ингибитора ФНО α)	По 1 инъекции каждые 2 нед. Итого 12 доз (6 упаковок)	1 упаковка (2 дозы) — 68 000 руб.	420 000 руб.
Тоцилизумаб	1 введение в месяц пациенту с массой тела 70 кг: 560 мг (400 мг/20 мл — 1 флакон, 80 мг/4 мл — 2 флакона).	Флакон 80 мг/4 мл — 13 600 руб. Флакон 400 мг/20 мл — 68 000 руб. Стоимость разовой инфузии составляла 68 000 + 13 600 · 2 = 95 200 руб.	571 200 руб.
ЛФ	20 мг (2 таблетки) в день. Итого 360 таблеток	30 таблеток — 3000 руб.	36 000 руб.
АЗ (по 50 мг, отечественные производители)	150 мг (3 таблетки) в день. Итого 540 таблеток	50 таблеток — 200 руб.	2200 руб.

рант цен на медицинские услуги, представленный в Постановлении Правительства Москвы от 29 апреля 2008 г. №334-ПП «О территориальной программе государственных гарантий оказания населению Москвы бесплатной медицинской помощи на 2008 г.». Затраты на лекарственные препараты подсчитывались на основе средних цен по аптекам г. Москвы на 1 января 2009 г. [14] (табл. 3).

При анализе **прямых медицинских затрат** производили подсчет стоимости лекарственных препаратов, консультаций общих врачей и специалистов, связанных с РА, лабораторных и инструментальных исследований, госпитализаций.

Подсчет **непрямых затрат** велся с применением метода «человеческого капитала» и учетом пенсионных выплат по инвалидности. В соответствии с Федеральным законом, принятым Госдумой 11 июня 2008 г., МРОТ составляет 4330 рублей [15]. В возрасте старше 65 лет не прямые затраты подсчитывались только с учетом пенсионных выплат.

Суммарные годовые затраты в зависимости от значений НАQ после логарифмического преобразования представлены на рис. 2. Точные значения представлены в табл. 2.

Изменение НАQ и частота прекращения терапии

Основные данные по изменению НАQ и характеристикам прекращения терапии представлены в табл. 4.

Для определения характеристик распределения множителя, снижающего значения НАQ, нами были проведены математические преобразования, позволяющие вычислить коэффициенты β-распределения — α и β — по результатам среднего значения снижения НАQ и стандартного отклонения величины снижения:

Среднее значение для β-распределения (M — математическое ожидание):

$$M = \frac{\alpha}{\alpha + \beta}.$$

Дисперсия (SD²):

$$SD^2 = \frac{\alpha\beta}{(\alpha + \beta)^2 (\alpha + \beta + 1)}.$$

После преобразования получаем:

$$\alpha = \frac{M^2 \cdot (1 - M)}{SD^2} - M.$$

Расчет данных проводился по результатам исследований РА с различной продолжительностью заболевания и сопоставления данных с результатами подсчета Y.E. Chen и соавт. для ингибиторов ФНО α [11]. Особую ценность представляли данные по раннему РА, учитывая введение поправки на длительность РА. Без выделения конкретного биологического препарата мы брали значения исследования PREMIER [23] (снижение НАQ на 0,9 при начальном показателе 1,5). Для одного из ингибиторов ФНО α, инфликсимаба, обобщение результатов у больных ранним РА дает значения снижения НАQ от 58 до 80% [24].

Для тоцилизумаба данные исследований TOWARD [25], OPTION [26], LITHE [27] дают сходные характеристики снижения НАQ с данными для ингибиторов ФНО α у больных с «развернутым» РА, что дало нам основание избрать для биологических препаратов, включенных в модели, одинаковое значение коэффициентов — α и β, однако для ингибиторов ФНО α это относилось только к случаям комбинации с МТ. При монотерапии ингибиторами ФНО α использовались значения, соответствовавшие более низкому значению среднего, что согласовалось с данными обобщенного анализа Y.E. Chen и соавт. [11]. Как было сказано выше, для тоцилизумаба комбинация с МТ не принималась во внимание:

Комбинация с МТ: α=0,7; β=0,57; среднее — 0,6

Ингибитор ФНО α без МТ: α и β=0,63; среднее — 0,5

Отмена МТ по причине нежелательных эффектов происходит к 5-му году у 35% больных [28], т. е. при условии равномерной полной отмены каждые 6 мес вероятность отмены составляет около 4%.

Начальный НАQ

Начальные значения НАQ были взяты из исследования RAISER. В модель результаты были введены в виде треугольного распределения с максимумом, равным 2,43 (рис. 3). Для нормального распределения среднее значение соответствовало 1,82.

Таблица 4

Данные, необходимые для создания модели клинико-экономической оценки терапии адалимумабом в российской популяции больных РА

Параметр, препарат	Оценка	Источник
Влияние на снижение НАQ		
МТ	Характеристика β -распределения для множителя НАQ: $\alpha=0,98$; $\beta=0,82$; среднее — 0,54	Emery P. и соавт., 2000 [16, 11]
ЛФ	Характеристика β -распределения для множителя НАQ: $\alpha=0,57$; $\beta=0,65$; среднее — 0,47	Emery P. и соавт., 2000 [16, 11]
Адалимумаб у больных, прекративших прием метотрексата	Комбинация с МТ: $\alpha=0,7$; $\beta=0,57$; среднее — 0,6 Без МТ: α и $\beta=0,63$; среднее — 0,5	Обобщение, принятое на основе результатов снижения НАQ в ряде исследований для раннего РА, учитывая введение поправки для длительности (см. далее)
Тоцилизумаб	Комбинация с МТ: $\alpha=0,7$; $\beta=0,57$; среднее — 0,6	
Паллиативная терапия	Переход на терапию не влияет на естественное ухудшение показателя	Предположение
АЗ	Характеристика β -распределения для множителя НАQ: $\alpha=0,20$; $\beta=0,80$; среднее — 0,20	Bresnihan B. и соавт., 1998 [17, 11]
СС	Характеристика β -распределения для множителя НАQ: $\alpha=0,70$; $\beta=0,84$; среднее — 0,45	Smolen J.S. и соавт., 1999 [18, 11]
Начальные характеристики популяции (возраст, НАQ)	НАQ — от 0 до 3; среднее значение — 2,8 (треугольное распределение)	Исследование RAISER
Среднегодовой (фоновый) прирост НАQ — в зависимости от терапии	Прогрессия на биологических препаратах — 0,008; ремиссия — 0; неэффективность — 0,033. Прогрессия на синтетических БПВП — 0,020; ремиссия — 0,075, неэффективность — 0,033. Паллиативная терапия — 0,033	Brennan A. и соавт., 2003 [12]
Отмена терапии за 6 мес в связи с непереносимостью и неэффективностью		
МТ	8,5% — непереносимость, 11% — неэффективность (в первые 6 нед отмена у 8,5%)	Hamilton J. и соавт., 2001 [19]
ЛФ	10% — непереносимость, 20% — неэффективность (в первые 6 нед отмена у 13%)	Geborek P. и соавт., 2002 [20]
СС	9% — непереносимость, 19% — неэффективность (в первые 6 нед отмена у 10%)	Proudman S.M. и соавт., 2000 [21]
АЗ	12% — непереносимость, 13% — неэффективность (в первые 6 нед отмена у 15%)	Willkens R.F. и соавт., 1995 [22]
ГИБП	Суммарно 8%, ранние побочные эффекты, не позволяющие реализоваться эффекту терапии, — 3%	Приняты усредненные данные по Chen Y.F. и соавт., 2006 [11]

Полезность

Показатель полезности (U) вычислялся по значению индекса НАQ с использованием линейной регрессии, описывающей зависимость показателя EQ-5D от значений НАQ.

Перевод значений НАQ в показатель полезности в большинстве исследований проводится с использованием линейных регрессионных уравнений перевода НАQ в EQ-5D или HUI. Крайне важно, что для популяций разных стран коэффициенты регрессии изменяются. Так, в работе I. Fernandes и соавт. [29], основанной на испанской популяции больных РА, даны две формулы для расчета утилитарности с использованием НАQ. Первая характеризует зависимость индекса утилитарности — HUI (в России не валидирован); вторая — прямой метод «временных уступок» («time trade-off» — ТТО):

$$U (\text{HUI}) = 0,953 - 0,202 \cdot \text{НАQ};$$

$$U (\text{ТТО}) = 0,96 - 0,309 \cdot \text{НАQ}.$$

В исследованиях на популяции больных Великобритании используется регрессионное уравнение перевода НАQ в HUI:

$$U = 0,76 - 0,28 \cdot \text{НАQ} + 0,05 \cdot \text{Female} (\text{Female} = 1 \text{ для женщин и } 0 \text{ для мужчин}) [30]. \text{ Для перевода в EQ-5D используется уравнение: } U (\text{EQ-5D}) = 0,862 - 0,327 \cdot \text{НАQ} [31].$$

Для вычисления изменения показателя утилитарности больных РА в Великобритании A. Brennan и соавт. дают следующее уравнение: $\Delta U = 0,86 - 0,2 \cdot \Delta \text{НАQ}$ [12].

С другой стороны, в работе D. Scott и соавт. [32] делается вывод об отсутствии сходства в значениях утилитарности (EQ-5D) при трансформации НАQ, т. е. трансформация НАQ дает особый вид индекса утилитарности, не повторяющий значений EQ-5D.

В связи со сказанным нами был сделан вывод о необходимости получения данных регрессионной зависимости по российской популяции.

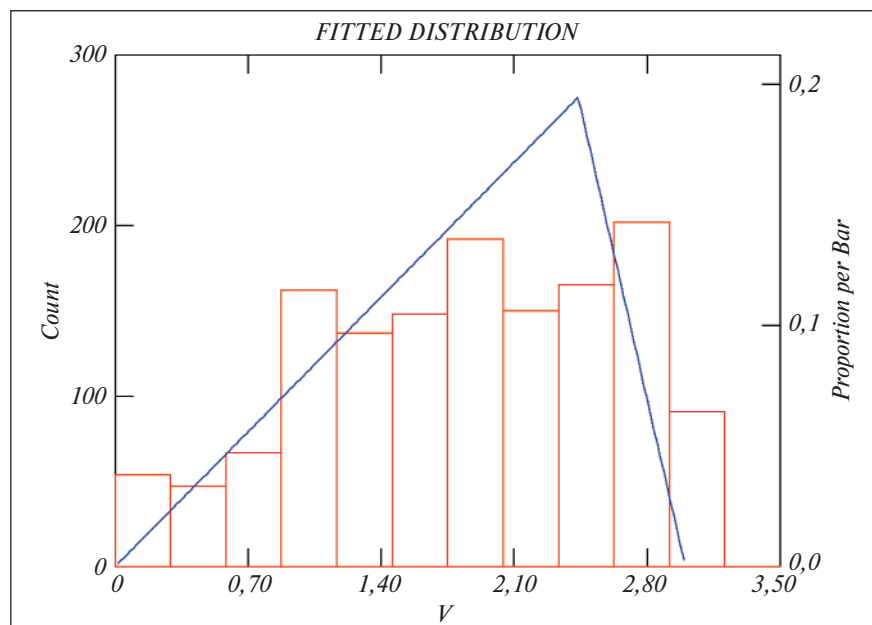


Рис. 3. Начальное распределение больных по HAQ.

Count — число больных; Proportion per Bar — доля больных в популяции; Fitted distribution — подобранное распределение; V — значения HAQ

Таблица 5

Демографическая характеристика популяции больных РА по исследованию RAISER, средний возраст $52,8 \pm 12,1$ года

Возрастной диапазон, годы	Число больных	Суммарное число	%
15—20	9	9	0,59
20—25	27	36	1,79
25—30	46	82	3,06
30—35	58	140	3,85
35—40	77	217	5,12
40—45	125	342	8,31
45—50	244	586	16,23
50—55	299	885	19,89
55—60	281	1166	18,69
60—65	83	1249	5,52
65—70	153	1402	10,17
70—75	69	1471	4,59
75—80	27	1498	1,79
80—85	5	1503	0,33
85—90	0	1503	0,00

¹Standardized mortality ratios — отношение наблюдаемого числа смертей в определенной популяции к ожидаемому на основании референсной популяции.

Уравнение регрессии получено по результатам российского многоцентрового исследования МИРАЖ [13]:

$$U (EQ-5D) = 0,81 - 0,29 \cdot HAQ.$$

Летальность

В модели была введена элиминация больных из виртуальной популяции за счет определения **показателя летальности**. Подсчет осуществлялся на основании повышения стандартизованного уровня смертности (SMR¹) в популяции больных РА в среднем от 135 до 300% [33]. Нами были взяты значения SMR от 80 до 320% в зависимости от степени функциональной недостаточности с пересчетом на российские показатели возрастного коэффициента смертности за 1999 г. [34]. Значения SMR были взяты с учетом факта повышения смертности больных РА в зависимости от функциональной недостаточности [35]. Вероятность смерти за год между больными с HAQ <1 и HAQ ≥1 различается в 4 раза и для больных с HAQ <1,0 не отличается от подобного

показателя в общей популяции. В расчете была использована возрастная характеристика популяции больных РА, полученная в исследовании RAISER (табл. 5).

Кроме того, учитывалось возрастание вероятности смерти при наблюдении за популяцией. Так, за 10 лет в популяции от 30 до 35 лет риск смерти возрастает почти в 2 раза: с 1,7 до 3,2 на 1000 человек в год [34]. При расчете получилось, что в общей популяции с характеристиками возраста, аналогичными популяции RAISER, частота смерти за год наблюдения составляет 1,37%, что было принято одновременно как частота смерти для больных РА с HAQ ≤1,3; при РА с низким показателем HAQ несколько ниже популяционного уровня (SMR 80%) — 1,09%, при высоком HAQ (>2,0) — 4,38% с ежегодным увеличением вероятности на 0,1%.

Расчет риска ежегодной летальности проводился следующим образом. На популяцию, описанную в исследовании RAISER, экстраполировались возрастные коэффициенты смертности (на данных российской популяции за 1999 г.), что позволило сделать прогноз о числе смертей в последующем (популяция RAISER) равным 20,2 на 1503 субъекта (1,37%). Таким образом, при условии наличия у больных РА с высокой функциональной недостаточностью (SMR условно принята равной 320%) риск смерти увеличивается до 4,38% за последующий год. Беря за основу гипотезу о линейной зависимости смертности от функциональной недостаточности (HAQ в диапазоне 1,3—2,0) определен как 2,75% в год.

Вероятность продолжения использования препарата («выживание» на препарате)

Особую важность приобретало вычисление вероятности «выживания» на препарате после первых 6 мес терапии. Очевидно, что вероятность для большинства препаратов не остается постоянной и, чаще всего, увеличивается с течением времени. Данный принцип универсален для большинства процессов (выход из строя механизмов, выживаемость новорожденных), и он был избран при постро-

Таблица 6

Данные рандомизированных контролируемых исследований эффективности и безопасности тоцилизумаба

Препарат (только для дозы тоцилизумаба 8 мг/кг)	Ответ на терапию ACR 20 % и OR в сравнении с БПВП	Ремиссия, % и OR	Снижение HAQ	Продолжение использования препарата	Исследование
	первый БПВП	после синт. БПВП	после ингибит. ФНО α		
Тоцилизумаб (268 пациентов). В популяции — 60% больных, не использовавших МТ	70% Ответ по EULAR 82%	34%	-0,7 от начального 1,6 (-43%)	93%	AMBITION 24 нед Jones G. и соавт. [42]
МТ — вновь начал прием (262 пациента). В популяции — 60% больных, не использовавших МТ	52% Ответ по EULAR 65%	12%	-0,5 от начального 1,6 (-31%)	92%	
Тоцилизумаб (143 пациента)		77% (включая выживших пациентов)	37% от начавших терапию; 55,3% от завершивших 5 лет терапии	66% больных продолжили терапию к 5-му году (медиана кривой продолжительности терапии — 67 мес)	STREAM — Nishimoto N. и соавт. [46] — 5 лет. Больные с недостаточным ответом на один БПВП
Тоцилизумаб (52 пациента)		63%	17%		CARISMA — Maini R.N. и соавт. [43], 16 нед. Больные с недостаточным ответом на МТ
Тоцилизумаб + МТ (50 пациентов)		74%	34%		
МТ (49 пациентов)		41%	8%		
Тоцилизумаб + МТ (170 пациентов)			30% (по DAS)	Побочные эффекты, приведшие к изменению или отмене терапии, — 12,6%	Emery P. и соавт. [47], 24 нед. Недостаточный ответ на ингибит. ФНО α
		50% Ответ по EULAR 68%	1,7 (-0,39)		
МТ — частично продолженный прием (158 пациентов)		10% Ответ по EULAR 16,5%	1,6% (по DAS)	Побочные эффекты, приведшие к изменению или отмене терапии, — 13,1%	
			1,7 (-0,05)		
Тоцилизумаб + БПВП (805 пациентов)	61% Ответ по EULAR 80%	30%	60% снизили более 0,3	91% завершили к 24-му месяцу — без изменения терапии (4% — побочные эффекты)	TOWARD, Genovese M.C. и соавт. [25], 24 нед. Сравнение с плацебо у больных с предшествующей неэффективностью БПВП (в основном МТ)
Продолженный прием синтетических БПВП (415 пациентов)	25% Ответ по EULAR 38%	3%	34% снизили более 0,3	78% завершили к 24-му месяцу (2% побочные эффекты) — без изменения терапии	

Препарат (только для дозы тоцилизумаба 8 мг/кг)	Ответ на терапию ACR 20 % и OR в сравнении с БПВП после ингибит. ФНО α	Ремиссия, % и OR	Снижение HAQ	Продолжение использования препарата	Исследование
Тоцилизумаб (158 больных)	78%	59%	68% (снижение HAQ более 0,22)	Отмена 15%	SAMURAI, 2007 [48], 1 год
Синтетические БПВП — продолженный прием (148 больных)	34%	3%	40% (снижение HAQ более 0,22)	Отмена 10%	
Тоцилизумаб + MT (205 больных)	59% (OR — 7,6; 95% CI 4,9–12,0) Ответ по EULAR 79%	27% (OR — 45,0; 95% CI 6,1–331,6)	-0,55 с 1,6 59% достигли — 0,3	84% — продолжили неизменную терапию	OPTION, Smolen J.C. и соавт. [26], 24 нед.
MT — продолженный прием при неэффективности (204 больных)	26% Ответ по EULAR 35%	0,8%	-0,34 с 1,5 47% достигли — 0,3	61% — продолжили неизменную терапию	
Тоцилизумаб + MT (401 пациент)	55,8%	47,2%			LITHE, Kremer J.M. [27]
MT — продолженный прием при неэффективности (394 пациента)	24,7%	7,9%			

ении Бирмингемской модели РА [11]. Для традиционных БПВП (MT, AZ, ЛФ, СС) нами были заимствованы коэффициенты распределения Вейбулла, описывающего подобные процессы, из работы Y.F. Chen и соавт. [11]. Вероятность «выживания» на препарате высчитывалась по формуле, приведенной в руководстве по анализу процессов программы Statistica («Statsoft», США) [36] как разница между 1 и значением функции риска, описывающей вероятность «отказа от терапии» в течение малого промежутка времени при условии, что до этого момента отказа не произошло:

$$p = 1 - f(t)/R(t) = 1 - [c \cdot (x - \theta)^{c-1}] / bc.$$

Нами было принято положение об одинаковой вероятности отмены терапии при лечении препаратами группы ингибиторов ФНО α и тоцилизумабом и линейной зависимости вероятности от срока приема препарата. Вероятность продолжения терапии к концу 6-месячного периода составляла 0,92.

Вероятность полугодовой отмены любого биологического препарата (адалимумаб и тоцилизумаб) усредненно бралась равной 0,92, т. е. к 3-му году продолжали применение препарата около 60% больных [20, 37]. Данная концепция вписывается в значения продолжения терапии на терапию MT в качестве первого препарата, которое в нашей модели к 6-му месяцу равно 72%. Вычисляя OR (odds ratio) из исследования TOWARD, получаем $(0,72 \cdot 4,68) / (1 - 0,72 + (0,72 \cdot 4,68)) = 0,92$. Однако для инфликсимаба отмена определялась возможностью продолжать терапию метотрексатом. Кроме того, эти значения согласуются с обобщенными данными по анализу частоты прекращения терапии биологическими препаратами [38]. Второй биологический препарат отменяется за полугодовой период на 7% чаще [39].

Влияние длительности РА на возможность снижения HAQ

В модель введена переменная, отражающая уменьшение возможности снижения HAQ под влиянием терапии с увеличением продолжительности заболевания [40]. По данным D. Aletaha и соавт. (метаанализ 42 рандомизированных клинических исследований), степень эффекта (effect size) различается в 1,75 раза между больными с ранним РА и больными на 12-м году болезни.

Значения ремиссии

Обобщенный анализ 3 исследований тоцилизумаба: OPTION, TOWARD, LITHE — свидетельствует о том, что частота достижения ремиссии по DAS 28 при сравнении с плацебо достигает 31% [41]. Два наиболее многочисленных исследования эффективности и безопасности Актемра при предшествующей неэффективности синтетических БПВП — OPTION [48] и TOWARD [25] (Актемра + БПВП), в которых получены довольно близкие значения ответа по EULAR к 24-й неделе: TOWARD — ремиссия достигает 30% (плацебо — 3%), OPTION — ремиссия 27% (плацебо 0,8%). Сравнение с активной терапией метотрексатом (без обязательного условия его предшествующей неэффективности) проводилось в исследовании AMBITION [42], в котором частота ремиссии на MT достигала 12%. Отношение шансов (OR) для достижения ремиссии в этом исследовании составило 3,8%.

Нами не учитывался факт комбинирования тоцилизумаба с метотрексатом, т. е. для тоцилизумаба прием MT условно принят незначимым в отношении частоты

Таблица 7

Контролируемые показатели после 10 лет терапии у больных ранним РА

Показатель	Без биологических ГИБП	Последовательность монотерапии синтетическими БПВП	Тоцилизумаб (ингибиторы ФНО α)		
			после 1 БПВП	после 2 БПВП	после 3 БПВП
НАQ в начале (средние значения)	1,81±0,65	1,81±0,66	1,81±0,66 (1,81±0,65)	1,81±0,65 (1,81±0,65)	1,81±0,65 (1,81±0,65)
НАQ после 10 лет (среднее значение)	2,34±0,59	1,84±0,80	1,22±0,90 (1,29±0,86)	1,27±0,89 (1,31±0,86)	1,31±0,86 (1,36±0,84)
Тоцилизумаб после 10 лет, %	—	—	24,6	27,5	28,4
Ингибиторы ФНО α после 10 лет, %	—	—	24,9	28,9	28,4
МТ после 10 лет, %	—	10,4	10,2 (9,6)	10,0 (9,5)	9,4 (9,7)
ЛФ после 10 лет, %	—	4,4	8,2 (8,3)	4,1 (4,5)	4,1 (4,4)
АЗ после 10 лет, %	—	10,2	7,0 (6,7)	7,3 (7,0)	7,1 (7,1)
СС после 10 лет, %	—	8,2	8,2 (8,0)	7,8 (7,3)	6,8 (6,7)
Паллиативная терапия после 10 лет, %	63,7	36,2	17,9 (17,9)	18,1 (17,7)	17,5 (18,0)
Умерло, %	36,3	30,8	24,0 (24,6)	25,2 (25,2)	26,8 (25,9)
QALY	1,56±1,72	3,61±2,05	4,99±2,07 (4,87±2,06)	4,76±2,04 (4,67±2,05)	4,57±2,04 (4,55±2,02)
Затраты за 10 лет, тыс. руб.	727,6±330,1 [718,3;528,7—905,3]	819,1±367,2 [800,1; 602,1—1019,1]	3327,7±2191,2 [3034,9; 1473,2—5020,6] (3050,9±2014,4 [2709,3; 1373,5—4585,5])	2883,8±2053,5 [2512,1; 1113,5—4403,1] (2662,8±1865,3 [2301,8; 1093,7—4039,0])	2457,5±1896,7 [1974,3; 850,6—3775,8] (2218,3±1650,4 [1765,3; 848,8—3345,2])

Примечание. Здесь и в табл. 8: в квадратных скобках — медиана и верхний и нижний квартили.

развития ремиссии (хотя данные исследования CHARISMA [43] определенно не вписываются в эту концепцию). Для ингибитора ФНО α отношение шансов нами высчитывалось по исследованию PREMIER [23]. Ингибитор ФНО α в комбинации — первый в сравнении с МТ (2,8). Аналогичное соотношение шансов получается в исследовании TEMPO, однако его экономические характеристики не использовались в модели (14 и 30% TEMRO [37] и 21 и 43% PREMIER [23]). Тем не менее OR, равное 2,8, было взято за основу расчета вероятности ответа на терапию. Вопрос о снижении вероятности ремиссии при приеме ингибитора ФНО α после предшествующего применения ингибитора ФНО α решался на основе результатов работы S. Bombardieri и соавт. [44]. Отношение шансов наступления ремиссии после предшествующего применения ингибитора ФНО α снижается — OR=0,51.

Частота ремиссии при приеме адалимумаба, без применения МТ, была взята равной таковой для МТ, что согласуется с исследованием PREMIER и ReAct [45].

При переводе отношения шансов в вероятности наступления ремиссии использовалась формула, полученная в результате следующего преобразования:

$$OR = P_{осн} \cdot (1 - P_{контр}) / P_{контр} \cdot (1 - P_{осн}).$$

Отсюда следует:

$$OR \cdot P_{контр} (1 - P_{осн}) = P_{осн} \cdot (1 - P_{контр}).$$

Выводим следующую формулу:

$$OR \cdot P_{контр} - OR \cdot P_{осн} \cdot P_{контр} = P_{осн} \cdot (1 - P_{контр}).$$

Таким образом:

$$OR \cdot P_{контр} = P_{осн} \cdot (1 - P_{контр}) + OR \cdot P_{осн} \cdot P_{контр}.$$

Отсюда:

$$P_{осн} = OR \cdot P_{контр} / (1 - P_{контр} + OR \cdot P_{контр}),$$

т. е.

$$P_{осн} = \frac{OR \cdot P_{контр}}{1 - P_{контр} + OR \cdot P_{контр}},$$

где OR — отношение шансов; $P_{осн}$ и $P_{контр}$ — вероятность события соответственно в основной и контрольной группах.

Таким образом, частота ремиссий при использовании тоцилизумаба у больных, продолжающих прием препарата, принята равной 34%, для ингибиторов ФНО α — 30%, для МТ — 12%, для иного синтетического БПВП — 5%.

Кроме того, введено возрастание частоты развития ремиссии для пациентов, продолжающих использование препарата, в 1,03 раза за 6 мес для МТ и биологических препаратов.

Доступные для анализа данные по применению тоцилизумаба представлены в табл. 6.

Ремиссия (по DAS 28) подразумевала отказ от применения препарата (стоимость препарата не суммировалась) и снижение скорости прогрессирования заболевания (по НАQ) до минимального уровня (0 — отсутствие прогрессии).

Таблица 8

Контролируемые показатели после 10 лет терапии у больных «развернутым» РА

Показатель	Без биологических ГИБП	Последовательность монотерапии синтетическими БПВП	Тоцилизумаб (ингибиторы ФНО α) после 1 БПВП	после 2 БПВП	после 3 БПВП
HAQ в начале (средние значения)	1,81±0,65	1,82±0,65	1,82±0,64 (1,81±0,66)	1,81±0,65 (1,81±0,65)	1,82±0,65 (1,80±0,66)
HAQ после 10 лет (среднее значение)	2,34±0,59	1,84±0,80	1,31±0,87 (1,36±0,84)	1,34±0,85 (1,40±0,81)	1,42±0,84 (1,44±0,81)
Тоцилизумаб после 10 лет, %	—	—	24,6	28,1	27,4
Ингибиторы ФНО α после 10 лет, %	—	—	25,0	28,3	27,9
MT после 10 лет, %	—	10,4	10,0 (9,8)	9,6 (9,5)	9,8 (9,5)
ЛФ после 10 лет, %	—	4,2	8,0 (8,3)	4,2 (4,1)	4,4 (4,4)
A3 после 10 лет, %	—	10,2	7,3 (6,5)	6,8 (6,8)	7,4 (6,9)
СС после 10 лет, %	—	8,2	7,7 (7,7)	7,8 (7,6)	7,0 (6,6)
Паллиативная терапия после 10 лет, %	63,7	36,1	17,7 (17,7)	17,7 (18,0)	18,0 (18,2)
Умерло, %	36,3	31,0	24,7 (25,2)	25,9 (25,6)	26,2 (26,5)
QALY	1,56±1,72	3,59±2,04	4,65±1,98 (4,54±2,00)	4,41±2,00 (4,34±1,96)	4,18±2,00 (4,18±2,00)
Затраты за 10 лет, тыс. руб.	727,6±330,1 [718,3;528,7—905,3]	811,9±373,3 [793,9; 587,3—1018,0]	3335,5±2176,2 [3056,9; 1488,4—4991,2] (3058,4±2028,5 [2739,4; 1356,4—4605,1])	2859,1±2041,3 [2468,3; 1141,4—4318,6] (2626,2±1827,3 [2298,9; 1081,3—3943,5])	2414,8±1880,6 [1898,3; 825,7—3719,0] (2194,1±1658,5 [1734,9; 829,7—3287,8])

Результаты

Нами получены результаты для двух вариантов длительности РА («ранний» — средняя продолжительность 2 года, SD — 0,6 года и «развернутый» — средняя продолжительность 6 лет, SD — 2 года). Результат для раннего РА представлен в табл. 7.

Значения контролируемых в модели показателей для больных «развернутым» РА представлены в табл. 8.

Начальные значения HAQ были аналогичны для избранных групп — 1,81. К окончанию 10-го года отмечено снижение HAQ в группах получавших биологические препараты (считалось, что пациенты не получали БПВП ранее, осуществлялся постоянный контроль с 6-месячным периодом решения вопроса о неэффективности; к конечной точке пациенты продолжали принимать препараты).

Прирост QALY (разница средних значений) представлен в табл. 9.

Частота смертей за 10-летний период при стратегиях с применением биологических препаратов значительно уменьшала летальность — более чем на 0,8% за год.

Затратная эффективность для рассмотренных стратегий графически представлена на рис. 4.

Анализ графика позволяет констатировать факт очевидной обоснованности применения последовательности БПВП, однако при наличии дополнительных средств появляется возможность применения биологических препаратов. Наиболее затратно-эффективными являются стратегии, предусматривающие применение препаратов после 3 БПВП:

Таблица 9

Соотношение прироста затрат и прироста QALY при моделированных стратегиях (прирост затрат, руб./прирост QALY) при сравнении с паллиативной терапией

Последовательность	Средняя продолжительность РА	
	2 года	6 лет
Последовательность БПВП	91 403,21/2,35 (38 894,9)	84 268,67/2,03 (41511,7)
Тоцилизумаб после 1 БПВП	2 599 808,60/3,43 (757 961,7)	2 607 906,1/3,09 (843 982,6)
Ингибит. ФНО α после 1 БПВП	2 323 260,94/3,31 (701 891,5)	2 330 721,0/2,98 (782 121,2)
Тоцилизумаб после 2 БПВП	2 156 173,60/3,20 (673 804,3)	2 131 420,0/2,85 (747 866,7)
Ингибит. ФНО α после 2 БПВП	1 935 147,60/3,11 (622 233,9)	1 898 548,0/2,78 (682 930,9)
Тоцилизумаб после 3 БПВП	1 729 778,20/3,01 (574 677,2)	1 687 167,2/2,62 (643 956,9)
Ингибит. ФНО α после 3 БПВП	1 490 595,97/2,99 (498 527,1)	1 466 468,9/2,62 (559 720,9)

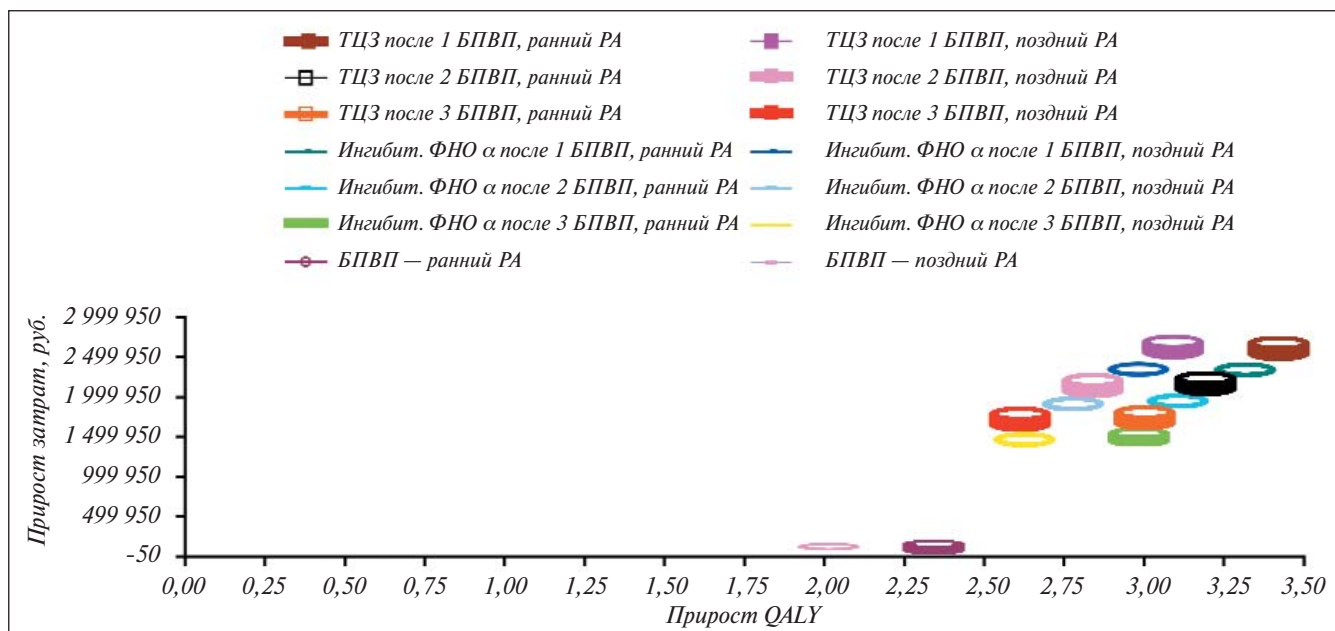


Рис. 4. Отношение прироста затрат к приросту эффекта при сравнении с паллиативной терапией (показаны 99% доверительные интервалы); ТЦЗ — тоцилизумаб

стратегия при РА средней продолжительностью 2 года после 3 БПВП при лечении ингибитором ФНО α незначительно отличается от применения тоцилизумаба.

Кривые затратной эффективности представлены на рис. 5.

При расположении стратегий в иерархическом порядке от наиболее затратно-эффективной к менее первые две позиции занимают стратегии, предполагающие использование ингибитора ФНО α или тоцилизумаба после 3 БПВП при раннем РА (в данном случае продолжительность РА составила 2 года), дополнительные затраты на прирост 1 QALY составляют от 550 до 630 тыс. руб. (13,7–15,7 тыс. €) и от 450 до 620 тыс. руб. (11,2 и 15,5 тыс. €) соответственно. В диапазон приемлемых трат при готовности платить за QALY до 700 тыс. рублей (17,5 тыс. €) входит и стратегия лечения позднего РА (средняя продолжительность 6 лет) с использованием ингибиторов ФНО α. Оказалось, что очередность применения биологического препарата в большей мере влияет на показатель затратной эффективности стратегии, чем разница в средней продолжительности РА (2 года и 6 лет).

Наименее затратно-эффективными оказались стратегии, предполагающие использование ингибитора ФНО α или тоцилизумаба после первого БПВП при позднем РА, вероятность затратной эффективности становилась равной единице при затратах, превышающих 900 тыс. рублей на QALY. Однако следует отметить, что для ингибитора ФНО α вероятность превышала 0,95 уже при тратах в 800 тыс. руб. (20 тыс. €).

Таким образом, наиболее оправдан подход, подразумевающий применение в первую очередь синтетических БПВП с тщательной оценкой их эффективности, отсутствия нежелательных реакций за минимально возможный короткий срок (видимо, 3–6 мес), в случае неадекватности терапии необходима быстрая смена БПВП. В модели нами определено максимально 3 БПВП, с их возможной сменой, до назначения биоло-

гического препарата. В случае так называемого жесткого мониторинга (tough control), предусматривающего смену препарата за 3–6 мес при отсутствии эффекта, потери времени при неэффективности или непереносимости 3 БПВП не превысят одного года до назначения биологического препарата.

Безусловно, назначение биологического препарата после 1-го БПВП приводит к максимальной эффективности лечения — прирост QALY составляет 3,43 и 3,09 (см. табл. 9) для раннего и позднего РА соответственно, однако подобный подход обуславливает необходимость высоких трат, значимо снижая возможности применения биологических препаратов при ограничениях бюджета.

Взяв в качестве критерия эффективности возможность снижения значения НАQ в популяции больных на 0,25 и более при сравнении с последовательностью БПВП у больных со средней продолжительностью РА 2 года, получаем график результатов подсчета затратной эффективности (рис. 6).

График свидетельствует о том, что применение тоцилизумаба или ингибитора ФНО α при раннем РА после 3 БПВП может считаться наиболее оптимальной стратегией с точки зрения затратной эффективности (минимальный угол наклона прямой, соединяющей центр 99% доверительного диапазона с началом координат). При этом стратегии применения ингибитора ФНО α и применения тоцилизумаба после соответствующего использования БПВП существенно не различались (табл. 10).

Таким образом, учитывая, что бюджетные ограничения заставляют делать выбор стратегий с наименьшим показателем затраты—эффективность, более обоснованным выглядит выбор стратегий с применением биологического препарата после 3 синтетических БПВП. Существенной разницы между затратной эффективностью тоцилизумаба и ингибитора ФНО α (характеристики адалимумаба), оцененной в модели, обнаружить не удалось.

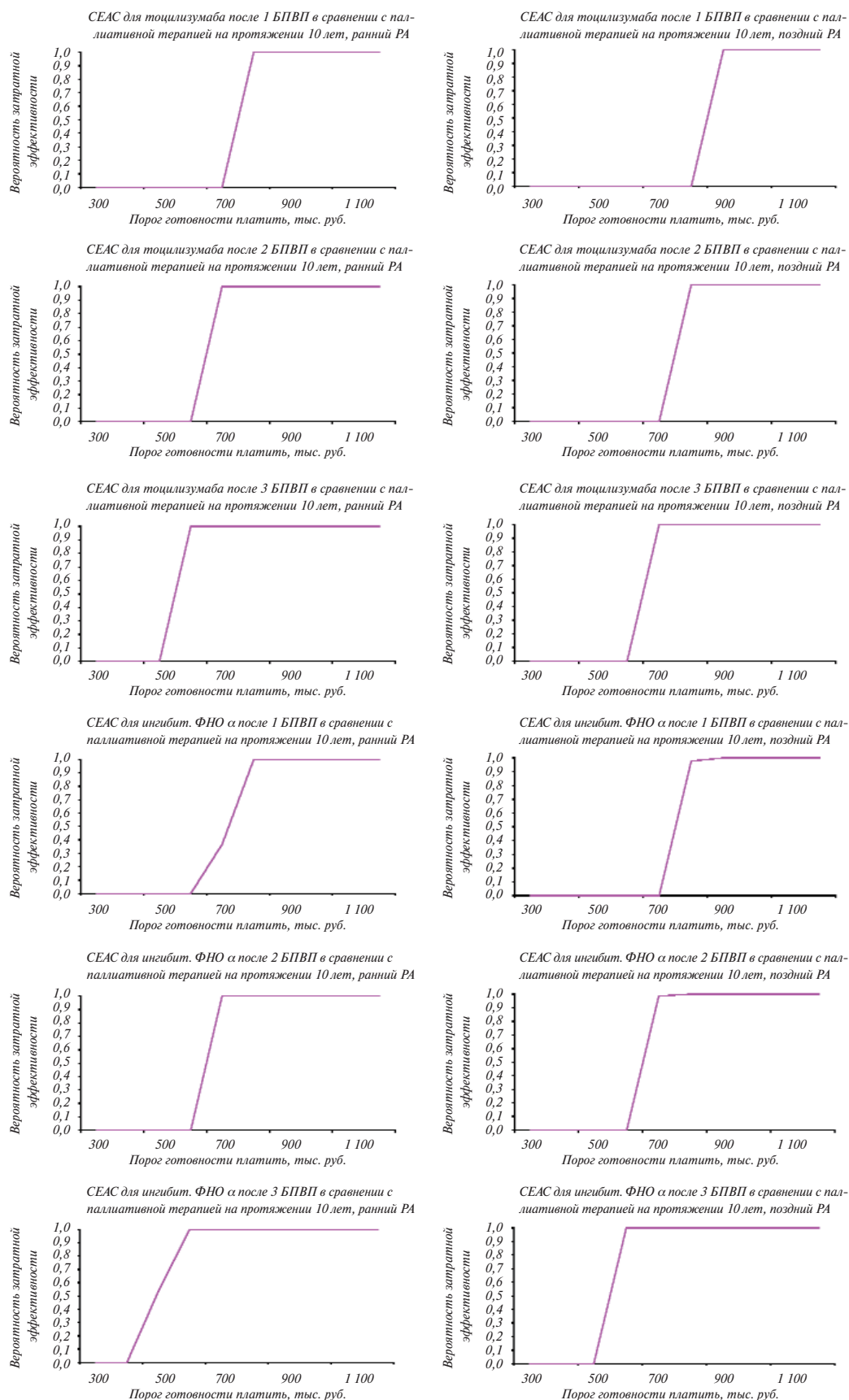


Рис. 5. Кривые затратной эффективности (СЕАС) для стратегий применения тоцилизумаба и ингибиторов ФНО α при раннем РА (средняя продолжительность 2 года) и позднем РА

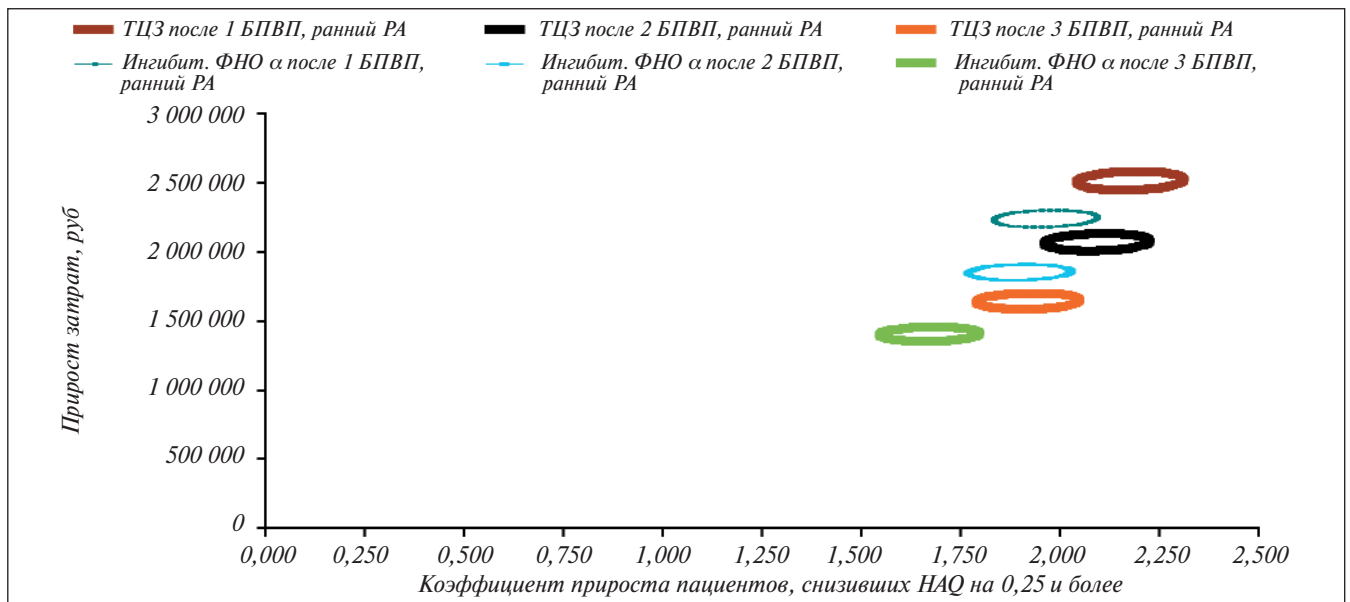


Рис. 6. Отношение прироста затрат к приросту эффекта при сравнении с терапией БПВП. ТЦЗ — тоцилизумаб

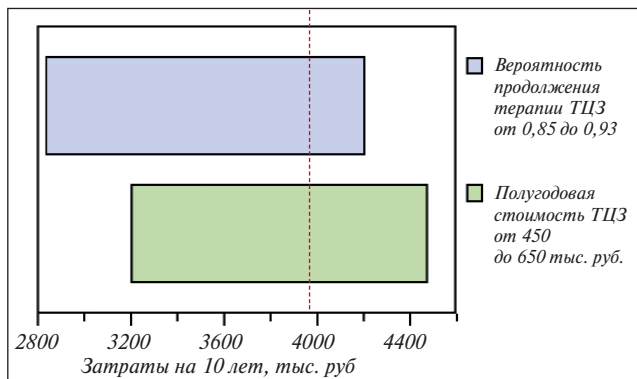


Рис. 7. Диаграмма «Торнадо» для общего уровня затрат при использовании ТЦЗ после МТ в зависимости от изменения вероятности продолжения терапии ТЦЗ или полугодовой стоимости препарата

Анализ чувствительности

Анализ чувствительности выполнен только для стратегий у больных ранним РА. Тестируемыми переменными стали вероятность продолжения терапии биологическим препаратом и стоимость препарата. Определялось их влияние на суммарные затраты. Значения QALY не учитывались, так как они вычислялись с использованием изменений НАQ, определявшегося характеристиками β -распределения.

Более подробный анализ модели не проводился, поскольку большое количество переменных (β -распределения для каждого из БПВП, длительность РА, возраст больных, показатели летальности, зависимость изменения НАQ от продолжительности РА, затраты на больного РА, стоимость препаратов, функция, определяющая «выживание» больного на препарате, длительность прогноза, начальное распределение НАQ) делает задачу проведения анализа чувствительности по всем показателям невыполнимой в рамках предпринятого объема исследования. Кроме того, принцип построения модели взят из рекомендовавшей себя Бирмингемской модели.

Разброс показателя суммарных затрат для стратегии с применением тоцилизумаба после МТ при изменении ве-

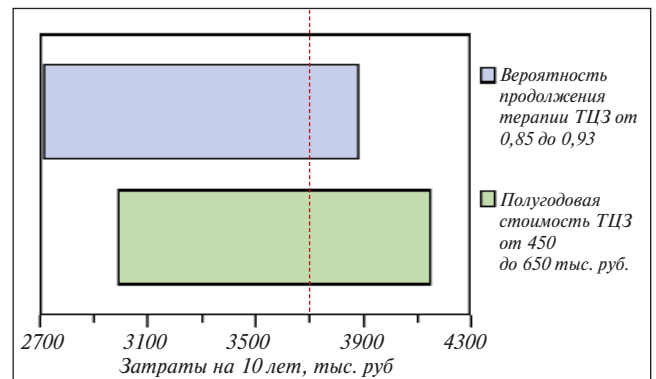


Рис. 8. Диаграмма «Торнадо» для общего уровня затрат при использовании ТЦЗ после ЛФ в зависимости от изменения вероятности продолжения терапии ТЦЗ или полугодовой стоимости препарата

Таблица 10

Отношение прироста затрат к приросту снижения НАQ на 0,25 и более при моделированных стратегиях при сравнении с терапией БПВП у больных со средней продолжительностью РА 2 года

Последовательность	Прирост затрат к приросту снижения НАQ $\geq 0,25$ (руб./QALY)
Тоцилизумаб после 1 БПВП	2 508 405,5/2,18 (1 150 644)
Ингибит. ФНО α после 1 БПВП	2 231 857,9/1,96 (1 138 702)
Тоцилизумаб после 2 БПВП	2 064 770,5/2,09 (987 928)
Ингибит. ФНО α после 2 БПВП	1 843 744,5/1,90 (970 391)
Тоцилизумаб после 3 БПВП	1 638 375,2/1,92 (853 320)
Ингибит. ФНО α после 3 БПВП	1 399 192,9/1,67 (837 839)

роятности продолжения применения тоцилизумаба представлен на рис. 7.

Аналогичный график, только для стратегии с приме-

нением тоцилизумаба после лефлуномида (3-й БПВП), дан на рис 8.

Выводы

1. Терапия тоцилизумабом приводит к увеличению QALY (продолжительности качественно прожитых лет), затраты на дополнительный QALY не превышают 700 тыс. руб.

2. Применение тоцилизумаба позволяет снизить летальность более чем на 5% за 10 лет.

3. Более затратно-эффективной является терапия раннего РА.

4. При актуальном уровне цен на препараты не удается с высокой степенью вероятности определить экономически более обоснованную стратегию при выборе между двумя вариантами терапии: ингибиторы ФНО α или тоцилизумаб. Вместе с тем очевидно, что более затратно-эффективным является применение ГИБП после 3 синтетических БПВП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев П.А. Клинико-экономические исследования. Общие положения. Отраслевой стандарт (ОСТ 91500.14.0001—2002).
2. Drummond M., Barberi M., Wang J. Analytic choices in economic models of treatments for rheumatoid arthritis: what makes a difference? *Med Decis Making* 2005;25:520—33.
3. Kobelt G. Thoughts on health economics in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(Suppl. III):iii 35—iii39.
4. Орлов А.И. Теория принятия решений. М.: Экзамен, 2006.
5. Erdes S., Folomeeva O., Andrianova I. et al. Cross-sectional epidemiological study of rheumatoid arthritis severity in rheumatology practice in Russia (RAISER): preliminary results. *Ann Rheum Dis* 2008;67(Suppl. II):599.
6. Горячев Д.В., Эрдес Ш.Ф. Марковская модель терапии ревматоидного артрита. *Тер арх* 2004;76(5):35—9.
7. Fries J.F., Spitz P.W., Young D.Y. The dimensions of health outcomes: The Health Assessment Questionnaire. *J Rheumatol* 1982;9:789—93.
8. Амирджанова В.Н. Ревматоидный артрит и качество жизни больных: методология исследований, валидации инструментов, оценка эффективности терапии: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008;236 с.
9. Weinstein M.C., O'Brien B., Hornberger J. et al. Principles of good practice of decision analytic modeling in health care evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies. *Value Health* 2003;6:9—17.
10. Okuda Y. Review of tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis. *Biologics: Targets and Therapy* 2008;2:75—82.
11. Chen Y.F., Jobanputra P., Barton P., Jowett S. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess* 2006;10(42):1—143.
12. Brennan A., Bansback N., Reynolds A. et al. Modeling the cost-effectiveness of infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT study. *Rheumatology* 2003;42:1—13.
13. Амирджанова В.Н., Эрдес Ш.Ф. Валидация русскоязычной версии EUROQOL-5D (EQ-5D). *Науч-практич ревматол* 2007;3:69—76.
14. www.medlux.ru/
15. Федеральный закон «О внесении изменения в статью 1 Федерального закона "О минимальном размере труда"» (вступает в силу с 1 января 2009 г.).
16. Emery P., Breedveld F.C., Lemmel E.M. et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2000;39:655—65.
17. Bresnihan B., Alvaro-Gracia J.M., Cobby M. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthr Rheum* 1998;41:2196—204.
18. Smolen J.S., Kalden J.R., Scott D.L. et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. *Lancet* 1999;353:259—66.
19. Hamilton J., McInnes I.B., Thomson E.A. et al. Comparative study of intramuscular gold and methotrexate in a rheumatoid arthritis population from a socially deprived area. *Ann Rheum Dis* 2001;60:566—72.
20. Geborek P., Crnkic M., Petersson I.F. et al. South Swedish Arthritis Treatment Group. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002;61:793—8.
21. Proudman S.M., Conaghan P.G., Richardson C. et al. Treatment of poor prognosis early rheumatoid arthritis. A randomised study of treatment with methotrexate, cyclosporin A, and intraarticular corticosteroids compared with sulphasalazine alone. *Arthr Rheum* 2000;43:1809—19.
22. Willkens R.F., Sharp J.T., Stablein D. et al. Comparison of azathioprine, methotrexate, and the combination of the two in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum* 1995;38:1799—806.
23. Breedveld F.C., Weisman M.H., Kavanaugh A.F. et al. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthr Rheum* 2006;54:26—37.
24. Du Pan S., Gabay C., Finckh A. A systematic review of infliximab in the treatment of early rheumatoid arthritis. *Ther Clin Risk Management* 2007;5:905—11.
25. Genovese M.C., McKay J.D., Nasonov E.L. et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthr Rheum* 2008;58:2968—80.
26. Smolen J.S., Beaulieu A., Rubbert-Roth A. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:987—97.
27. Kremer J. Presentation title: Tocilizumab Inhibits Structural Joint Damage, Improves Physical Function, and Increases DAS28 Remission Rates in RA Patients Who Respond Inadequately to Methotrexate: The LITHE Study. 10th Annual Congress of the European League Against Rheumatism (EULAR 2009). Abs No. OP-0157.
28. Maetzel A., Wong A., Strand V. et al. Meta-analysis of treatment termination rates among rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(9):975—81.
29. Fernandes I., Varela C., Layola M. Using HAQ to estimate HUI3 and EQ-3D utility values in Spanish rheumatoid arthritis patients. *ISPOR II Annual European Congress* 2008, PMS47.
30. Bogs R., Sengupta N., Ashraf T. Estimating health utility from physical function assessment in rheumatoid arthritis patient treated with adalimumab (abstract). *International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 2002, UT3.
31. Hurst N.P., Kind P., Ruta D. et al. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). *Br J Rheumatol* 1997;36:551—9.
32. Scott D., Koshaba B., Choy E. Limited correlation between the HAQ and EuroQol in rheumatoid arthritis: questionable validity of deriving quality adjusted life years from HAQ. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1534—7.
33. Сатыбалдыев А.М., Акимова Т.Ф. Ревматоидный артрит: преждевременная смертность, возможные пути ее снижения. *Науч-практич ревматол* 2008;2:35—45.
34. Демографический ежегодник России, Госкомстат РФ. М., 1999.
35. Sokka T., Häkkinen A., Krishnan E. et

- al. Similar prediction of mortality by the health assessment questionnaire in patients with rheumatoid arthritis and the general population. *Ann Rheum Dis* 2004;63(5):494—7.
36. <http://www.statsoft.ru/home/textbook/modules/stprocen.html>
37. Van Der Heijde D., Klareskog L., Landewe R. et al. Disease Remission and Sustained Halting of Radiographic Progression With Combination Etanercept and Methotrexate in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthr Rheum* 2007;56(12):3928—39.
38. Du Pan S.M., Dehler S., Ciurea A. et al. Comparison of drug retention rates and causes of drug discontinuation between Anti-Tumor Necrosis Factor agents in RA. *Arthr Rheum* 2009;61:560—8.
39. Gomez-Reino J.J., Carmona L. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis: an observational study of 488 patients over a four-year period. *Arthr Res Ther* 2006;8(1):1—12.
40. Aletaha D., Strand V., Smolen J.S. et al. Treatment-related improvement in physical function varies with duration of rheumatoid arthritis: a pooled analysis of clinical trial results. *Ann Rheum Dis* 2008;67:238—43.
41. Keystone E.C., Schiff M.H., Rovensky J. et al. Improvement of ACR core set components among tocilizumab-treated patients in DAS28 remission: a pooled analysis of DMARD-IR clinical studies. *Ann Rheum Dis* 2009;68(Suppl. 3):226.
42. Jones G., Sebba A., Gu J. et al. Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2009 (in print).
43. Maini R.N., Taylor P.C., Szechinski J. et al. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthr Rheum* 2006;54:2817—29.
44. Bombardieri S., Ruiz A.A., Fardellone P. et al. Effectiveness of adalimumab for rheumatoid arthritis in patients with a history of TNF-antagonist therapy in clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1191—9.
45. Burmester G.R., Mariette X., Montecucco C. et al. Adalimumab alone and in combination with disease-modifying antirheumatic drugs for the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: The Research in Active Rheumatoid Arthritis (ReAct) trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:731—9.
46. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K. et al. Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1580—4.
47. Emery P., Keystone E., Tony H. et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516—23.
48. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162—7.
49. Smolen J.S., Van Der Heijde D.M., St Clair E.W. et al. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate with or without concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial. *Arthr Rheum* 2006;54:702—10.

Поступила 7.04.2010

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Журнал «НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ»

просит авторов при подготовке статей придерживаться следующих правил:

- 1** Статьи, направляемые в журнал, должны быть представлены в электронном виде с распечаткой на бумаге. Рукопись печатается на одной стороне листа шрифтом 14 через 1,5 интервала, с полями не менее 2 см (приблизительно 1800 знаков на странице).
- 2** Рукопись должна включать в себя: резюме и ключевые слова, текст, таблицы и рисунки с подписями, список литературы. После названия статьи указываются фамилия и инициалы каждого автора и учреждение, электронный адрес автора, ответственного за переписку; в конце статьи — телефоны авторов.
- 3** Для всех статей обязательно резюме на русском языке и 3—5 ключевых слов для перевода (в целом — не более 250 слов). Для оригинальных исследований резюме структурированное: цель исследования; материал и методы; результаты исследования; заключение. В конце резюме — электронный адрес и фамилия, имя, отчество (полностью) одного из авторов.
- 4** Ссылки на литературу нумеруются последовательно, в порядке упоминания в тексте, и обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках.
- 5** Фотографии должны быть в оригинале или в электронном виде в формате tiff с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).
- 6** Графики, схемы и рисунки должны быть представлены в формате Adobe Illustrator (но не MS PowerPoint или MS Excel).
- 7** К рукописи должно быть приложено сопроводительное письмо на имя главного редактора, в котором обязательно указывается, что статья ранее не была опубликована и не направлена одновременно в другой журнал; что все авторы ее одобрили и способны подтвердить достоверность представленных данных.
- 8** Все статьи, присланные в журнал, подвергаются рецензированию.

Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

Статьи следует направлять по адресу 115 522 Москва, Каширское шоссе 34-а, Институт ревматологии, редакция журнала «Научно-практическая ревматология».
Тел.: главный редактор (499) 614-4490; ответственный секретарь (499) 614-4285; зав. редакцией (499) 614-4490, e-mail: sokrat@irramn.ru