

К. Симпсон¹, Н. Марлоу¹, Дж. Шоу², А.В. Рудакова³¹ Медицинский университет Южной Каролины, США² Эбботт Лабораториз, США³ Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия

Фармакоэкономические аспекты терапии ювенильного идиопатического артрита адалимумабом

Контактная информация:

Рудакова Алла Всеволодовна, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии

Адрес: 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, тел.: (812) 234-57-29, e-mail: rudakova_a@mail.ru

Статья поступила: 22.05.2012 г., принята к печати: 04.07.2012 г.

Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА) — наиболее распространенный тип артрита у детей, существенно снижающий качество их жизни и увеличивающий затраты системы здравоохранения. **Цель исследования:** изучение эффективности затрат на ингибитор фактора некроза опухоли адалимумаб по сравнению с базисной терапией без биологических препаратов при терапии ЮИА у детей и подростков в условиях РФ. Пациенты и методы. Разработана марковская модель прогрессирования ЮИА на основе клинического исследования DE038 (сравнение терапии метотрексатом и адалимумабом в комбинации с метотрексатом у детей в возрасте 4–17 лет). Анализ проводился как с позиции системы здравоохранения, так и с позиции общества в целом. В базовом варианте анализ проводился для 11-летних пациентов с ЮИА с временным горизонтом 7 лет (до достижения 18-летнего возраста) и на период дожития. Кроме того, анализ осуществлен для 7-летних пациентов в момент начала лечения (временной горизонт исследования — 11 лет и анализ на период дожития). Затраты на лечение тяжелого ЮИА соответствовали результатам опубликованных исследований. Затраты на адалимумаб рассчитывались на основе предполагаемой цены на препарат в случае включения его в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов с учетом налоговой добавочной стоимости и 10% торговой надбавки. В качестве показателя клинической эффективности использовалась продолжительность жизни с учетом ее качества (QALYs). **Результаты и обсуждение.** Коэффициент «затраты/эффективность» для адалимумаба в терапии ЮИА у 11-летних пациентов составляет 1571,5 тыс. руб./QALY при анализе с позиции системы здравоохранения, 1515,0 тыс. руб./QALY — с позиции общества в целом при 7-летнем горизонте исследования; 286,3 и 275,3 тыс. руб./QALY при анализе на период дожития, соответственно. Во всех случаях учет долгосрочных последствий ЮИА влечет за собой существенное снижение коэффициента «затраты/эффективность». Коэффициент эффективности затрат на адалимумаб у пациентов в возрасте 7 лет в момент начала терапии составляет 852,4 тыс. руб./QALY при анализе с позиции системы здравоохранения и 802,9 — с учетом социальной перспективы при 11-летнем горизонте исследования; 229,7 и 215,5 тыс. руб./QALY при анализе на период дожития, соответственно. **Выводы.** Терапия адалимумабом пациентов с ЮИА, сопоставимых по тяжести заболевания с пациентами, включенными в исследование DE038, характеризуется приемлемой эффективностью затрат по сравнению с терапией без биологических препаратов (коэффициент «затраты/эффективность» при анализе на период дожития не превышает величины валового внутреннего продукта на душу населения, которая рассматривается в качестве верхней границы при выявлении экономически высокоэффективных вмешательств и составляет в Российской Федерации около 380 тыс. руб.), в связи с чем можно рекомендовать ее применение в клинической практике.

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, адалимумаб, анализ коэффициента «затраты/эффективность».

K. Simpson¹, N. Marlow¹, J. Shaw², A.V. Rudakova³¹ Medical University of South Carolina, USA² Abbott, USA³ Saint Petersburg Chemical and Pharmaceutical Academy

Pharmacoeconomic issues of adalimumab therapy in juvenile idiopathic arthritis

Ювенильный ревматоидный артрит, или ювенильный идиопатический артрит (ЮИА), является наиболее распространенным типом артрита у детей в возрасте младше 16 лет [1]. Заболеваемость ЮИА составляет 17,8/100 тыс. детей в Канаде, 19,5/100 тыс. детей в Финляндии, 21,7/100 тыс. детей в Эстонии [2]. Исследования показали, что прямые медицинские затраты на терапию ЮИА весьма значительны, и у детей с ЮИА затраты системы здравоохранения существенно выше, чем в популяции в целом [3]. При этом данные по эффективности затрат на долгосрочную терапию ЮИА весьма немногочисленны. Как правило, при оценке эффективности затрат временной горизонт исследования не превышает 1 года из-за отсутствия долгосрочных данных по клинической эффективности [4, 5]. Однако подобный подход не позволяет учесть долгосрочные последствия ЮИА (необходимость протезирования крупных суставов и снижение качества жизни вследствие наличия остаточных проявлений болезни), которые отмечаются примерно у 50% пациентов [6–8].

Целью исследования являлось сравнение эффективности затрат в терапии ювенильного идиопатического артрита у детей и подростков (в возрасте < 18 лет) в Российской Федерации (РФ) ингибитором фактора некроза опухоли адалимумабом и базисной терапией без биологических препаратов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

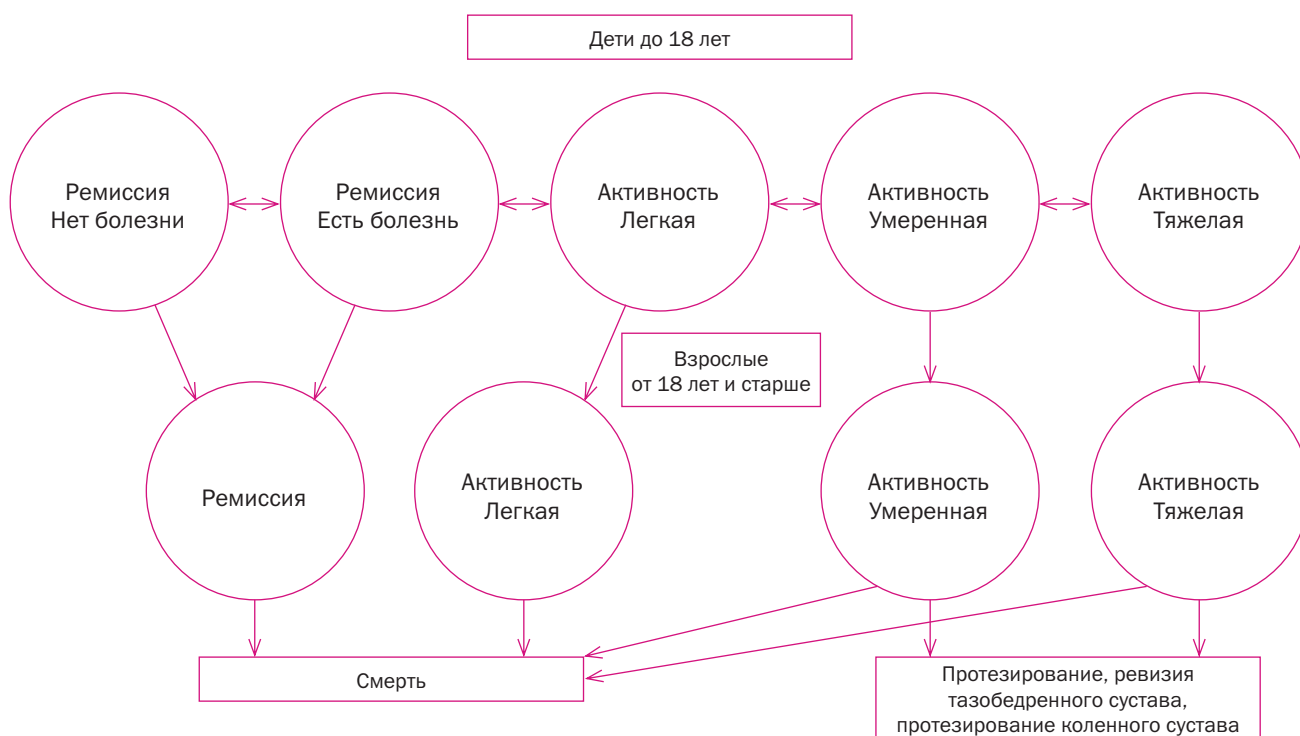
Для оценки эффективности затрат на адалимумаб у детей с ЮИА была разработана марковская модель. В основу модели положены результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтро-

лируемого исследования DE038 (сравнение терапии плацебо+метотрексат и адалимумаб + метотрексат у детей в возрасте 4–17 лет) [9]. В базовом варианте в соответствии со средним возрастом пациентов в начале клинического исследования DE038 (11,2 года) анализ проводился для детей в возрасте 11 лет. Первая часть модели предполагала анализ в течение 7 лет (до 18-летнего возраста), вторая — с 18 лет в течение всего периода дожития.

Анализ проводили с позиции системы здравоохранения (учет только прямых медицинских затрат), а также с позиции общества в целом (учет как прямых медицинских, так и непрямых затрат). При анализе непрямых затрат учитывали периоды временной нетрудоспособности родителей в связи с необходимостью ухода за ребенком в периоды его отсутствия в школе, выявленные в клиническом исследовании DE038. Поскольку данные по отсутствию ребенка в школе были собраны не во всех центрах, где проводилось исследование, результаты оценки эффективности затрат с учетом социальной перспективы могут рассматриваться как весьма консервативные.

Структура модели представлена на рис. Базовая модель включала 5 клинических состояний, которые были выявлены при анализе данных DE038 [10]. Оценка по шкалам CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) [11] и наличию активных суставов позволила вывить группы пациентов с легкой (С32), средней (С33) и тяжелой активностью заболевания (С34). Кроме того, использованы данные группы ремиссии — пациентов без признаков активности заболевания. Группа ремиссии была разделена на 2 подгруппы: с остаточными ограничениями подвижности суставов в связи

Рис. Марковская модель терапии ювенильного идиопатического артрита



с предшествующим повреждением (С31) и без остаточного ограничения подвижности суставов (С30).

Вторая часть марковской модели позволяла оценить влияние терапии на возможные последствия повреждения суставов в детстве, которые снижают качество жизни, а в ряде случаев требуют протезирования суставов после достижения совершеннолетия. Эта модель включала четыре состояния здоровья: ремиссия, легкие, умеренные и тяжелые функциональные ограничения. Предполагали, что пациентам с умеренными и тяжелыми ограничениями будет выполнено протезирование тазобедренного и коленного сустава с частотой, соответствующей частоте протезирования у взрослых с ЮИА [12].

В качестве критерия оценки эффективности терапии использовалась продолжительность жизни пациентов с учетом качества. Качество жизни оценивалось по шкале от 1 (здоровый человек) до 0 (смерть). Состояние здоровья в основной (педиатрической) части модели определялось на основе данных исследования DE038 с использованием шкал CHAQ, после чего данные пересчитывались в показатели качества жизни с использованием HUI2 (Health Utility Index Mark 2) [13].

Средние значения параметров, касающихся состояния суставов, для каждого состояния здоровья приведены в табл. 1.

Качество жизни пациентов в 4 состояниях в возрасте старше 18 лет соответствовало опубликованным данным у пациентов с ревматоидным артритом и ограничениями подвижности суставов. При ремиссии, слабо выраженных, умеренно выраженных и тяжелых нарушениях качество жизни составило 0,85; 0,83; 0,71 и 0,50, соответственно [14].

Продолжительность марковского цикла была приравнена к 4 мес.

Предполагали, что у пациентов с недостигнутой ремиссией через 1 год терапии медиана продолжительности терапии будет равна 3 годам, что соответствует данным DE038.

Смертность пациентов соответствовала опубликованным данным по РФ [15].

Стоимость медицинской помощи пациентам с ЮИА была рассчитана на основе данных исследования [5], показавшего, что затраты на терапию ЮИА в течение 15 мес (14 мес амбулаторной терапии и 1 мес в стационаре) составляют 1339712 руб. без учета затрат на биологические препараты. Таким образом, средние затраты в расчете на 1 год терапии — 1071770 руб. В связи с высокой частотой госпитализации предполагали, что данная величина затрат соответствует тяжелому ЮИА (С34).

В соответствии с результатами исследования DE038 количество пропущенных дней в школе для пациентов с тяжелым ЮИА (С34) равно 57,6 в год, тогда как для пациентов с менее тяжелым заболеванием оно существенно меньше: С30 — 2,6 дня, С31 — 2,6, С32 — 4,1, С33 — 15,6. Объем затрат на терапию пациентов в состояниях С30–С33 рассчитывался путем пропорционального снижения затрат в С34 на основе данных по количеству пропущенных школьных дней (табл. 2).

Затраты на адалимумаб рассчитывались на основе предполагаемой цены препарата при включении его в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (58100 руб. за 2 шприца по 40 мг с учетом налоговой добавочной стоимости и 10% торговой надбавки).

Таблица 1. Показатели качества жизни пациентов с ювенильным идиопатическим артритом в возрасте 11–18 лет (по результатам DE038)*

Результаты исследования	С30	С31	С32	С33	С34	Комментарии
	n = 747	n = 672	n = 1496	n = 769	n = 141	Период наблюдения — 4 мес
Прогнозируемая HUI2 полезность	0,98	0,96	0,94	0,79	0,56	Диапазон 0,18–1,00
Шкала CHAQ	0,03	0,08	0,03	0,42	1,37	Диапазон 0–2,9
Шкала выраженности боли	4,3	7,6	12,4	34,3	58,5	Диапазон 0–100
Шкала общей оценки активности заболевания	4,1	8	12,6	35,3	59,2	Диапазон 0–100
Количество суставов с ограничением движений	0,03	4,00	4,9	9,3	13,9	Диапазон 0–66
Количество активных суставов	0	0	8	20	32,3	Диапазон 0–168
Усредненная оценка суставов	0,01	0,02	6,1	11,7	15,5	Диапазон 0–47

Примечание. * — средняя величина рассчитывалась на основе данных по количеству пациенто-лет в каждом клиническом состоянии в исследовании DE038.

Таблица 2. Средние прямые и не прямые затраты в различных клинических состояниях (в расчете на 1 цикл — 4 мес)

Затраты	С30	С31	С32	С33	С34
Прямые затраты, руб.:					
• затраты на адалимумаб	251 767	251 767	251 767	251 767	251 767
• затраты на метотрексат	602	602	602	602	602
• стоимость лечения без учета затрат на биологические препараты	16 002	16 002	25 678	96 757	357 257
Непрямые затраты, руб.	584	584	936	3528	13 027

Таблица 3. Эффективность затрат на адалимумаб (возраст в момент начала лечения — 11 лет, 7-летний горизонт исследования, дисконтирование — 3% в год)

Параметры	Адалимумаб + метотрексат	Плацебо + метотрексат
Прямые медицинские затраты, руб.	4 291 785	2 844 102
Прямые медицинские и непрямые затраты, руб.	4 317 800	2 922 198
Количество лет жизни с учетом качества, QALY	5,8943	4,9731
Дополнительные прямые медицинские затраты, руб.	1 447 683	–
Дополнительные прямые медицинские и непрямые затраты, руб.	1 395 602	–
Различия в продолжительности жизни с учетом качества, QALY	0,9212	–
Коэффициент «затраты/эффективность», руб./QALY (анализ с позиции системы здравоохранения)	1 571 490	–
Коэффициент «затраты/эффективность», руб./QALY (анализ с учетом социальной перспективы)	1 514 955	–

Таблица 4. Эффективность затрат на адалимумаб (возраст в момент начала лечения — 11 лет, анализ на период дожития, дисконтирование — 3% в год)

Параметры	Адалимумаб + метотрексат	Плацебо + метотрексат
Прямые медицинские затраты, руб.	4 116 231	2 753 954
Прямые медицинские и непрямые затраты, руб.	4 320 964	2 959 566
Продолжительность жизни с учетом качества, QALY	24,80	20,04
Дополнительные прямые затраты, руб.	1 362 277	–
Дополнительные прямые и непрямые затраты на адалимумаб, руб.	1 361 398	–
Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества, QALY	4,76	–
Коэффициент «затраты/эффективность», руб./QALY (анализ с позиции системы здравоохранения)	286 267	–
Коэффициент «затраты/эффективность», руб./QALY (анализ с учетом социальной перспективы)	275 315	–

Затраты на протезирование тазобедренного и коленного суставов учитывали величину квоты на оказание высокотехнологичной медицинской помощи в Санкт-Петербурге на 2011 г. (124 тыс. руб.), затраты на ревизию сустава соответствовали тарифу обязательного медицинского страхования по Санкт-Петербургу на 2011 г. [16].

Затраты и клинические исходы дисконтировали на 3% в год, при этом коэффициент «затраты/эффективность» рассчитывался по затратам и клинической эффективности. Анализировали также вариант с дисконтированием на 5% в год и вариант без дисконтирования.

Для проверки надежности результатов проводился анализ чувствительности результатов к возрасту детей в момент начала терапии (в частности, анализировали вариант со снижением возраста до 7 лет).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа базового варианта модели с 7-летним горизонтом приведены в табл. 3. Комбинация адалимумаб + метотрексат в сравнении с комбинацией плацебо + метотрексат характеризуется как большей величиной затрат, так и лучшей клинической эффектив-

ностью. Эффективность дополнительных затрат равна 1571490 руб./QALY при анализе с позиции системы здравоохранения и 1514955 руб./QALY — с учетом социальной перспективы.

Если анализ осуществляется на период дожития с учетом долгосрочных последствий ЮИА, то, как и при 7-летнем горизонте, комбинация адалимумаб + метотрексат более затратна и более эффективна, чем комбинация плацебо + метотрексат. Эффективность дополнительных затрат на адалимумаб составляет 286267 руб./QALY при анализе с позиции системы здравоохранения и 275315 руб./QALY — с позиции общества в целом (табл. 4).

Результаты анализа чувствительности результатов к возрасту детей в момент начала терапии ЮИА представлены в табл. 5. Как видно из табл. 5, коэффициент «затраты/эффективность» при начале терапии в возрасте 7 лет снижается по сравнению с базовым вариантом до 852382 руб./QALY. Это может быть обусловлено тем, что вероятность перехода пациентов из одного клинического состояния в другое минимальна после 6 лет наблюдения. Соответствуют этим наблюдениям и опубликованные данные, демонстрирующие, что примерно

Таблица 5. Анализ чувствительности результатов к возрасту пациентов в момент начала терапии (7 и 11 лет (в базовом варианте); дисконтирование — 3% в год)

Параметры	Адалимумаб + метотрексат	Плацебо + метотрексат
Горизонт исследования — 11 лет		
Прямые медицинские затраты, руб.	5 880 878	3 556 745
Прямые медицинские и непрямые затраты, руб.	5 913 161	4 665 869
Количество лет жизни с учетом качества, QALY	8,79	7,24
Дополнительные прямые медицинские затраты, руб.	1 324 132	—
Дополнительные прямые медицинские и непрямые затраты, руб.	1 247 292	—
Различия в продолжительности жизни с учетом качества, QALY	1,55	—
Коэффициент «затраты/эффективность», руб./QALY (анализ с позиции системы здравоохранения)	852 382	—
Коэффициент «затраты/эффективность», руб./QALY (анализ с позиции общества в целом)	802 917	—
Анализ на период дожития с учетом долгосрочных последствий ЮИА		
Прямые медицинские затраты, руб.	5 910 057	4 672 095
Прямые медицинские и непрямые затраты, руб.	5 942 341	4 781 334
Продолжительность жизни с учетом качества, QALY (дисконтирование — 3% в год)	27,70	22,31
Дополнительные затраты на адалимумаб, руб.	1 237 848	—
Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества, QALY	5,39	—
Коэффициент «затраты/эффективность», руб./QALY (анализ с позиции системы здравоохранения)	229 744	—
Коэффициент «затраты/эффективность», руб./QALY (анализ с позиции общества в целом)	215 483	—

Таблица 6. Эффективность затрат на адалимумаб у 11-летних пациентов с ювенильным идиопатическим артритом

Модель	Временной горизонт — 7 лет	Анализ на период дожития
Анализ с позиции системы здравоохранения, без дисконтирования, руб./QALY	1 437 480	119 496
Анализ с позиции системы здравоохранения, дисконтирование — 3% в год, руб./QALY	1 571 490	286 267
Анализ с позиции системы здравоохранения, дисконтирование — 5% в год, руб./QALY	1 663 470	428 236
Анализ с учетом социальной перспективы, дисконтирование — 3% в год, руб./QALY	1 514 955	275 315

у 50% пациентов с ЮИА отмечается спонтанная ремиссия в подростковом возрасте [6, 17]. Результаты оценки на период дожития у 7-летних пациентов (см. табл. 5) крайне близки к результатам оценки на период дожития в базовом варианте (см. табл. 4).

В табл. 6 представлены результаты анализа чувствительности результатов к величине дисконтирования затрат и клинической эффективности. Снижение величины дисконтирования до 0% или ее увеличение до 5% в год оказывают незначительное влияние на результаты при 7-летнем горизонте исследования. При анализе на период дожития величина дисконтирования оказывает большее влияние на результаты анализа. Так, при анализе с позиции системы здравоохранения коэффициент «затраты/эффективность» снижается до 119 496 руб./QALY без дискон-

тирования по сравнению с 286 267 руб./QALY в базовом варианте (дисконтирование — 3% в год), а при дисконтировании на 5% в год он увеличивается до 428 236 руб./QALY.

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, вмешательство может рассматриваться как экономически высокоэффективное, если коэффициент «затраты/эффективность» не превышает величины валового внутреннего продукта на душу населения — около 380 тыс. руб. в РФ, по результатам 2011 г. (www.gks.ru). В связи с этим, независимо от перспективы исследования, можно говорить о том, что терапия пациентов с ЮИА комбинацией адалимумаб+метотрексат может рассматриваться как экономически высокоэффективная при анализе на период дожития пациентов.

В заключение необходимо отметить, что валидность модели была изучена путем сравнения расчетного количества пациентов в фазе ремиссии через пять лет с реальной долей пациентов в фазе ремиссии по клиническим данным. Прогнозируемый уровень ремиссии для 5-летней модели составил 53,1%, а по данным клинического исследования DE038 — 55,0%, что доказывает ее высокую предиктивную ценность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно предполагать, что в условиях РФ терапия адалимумабом пациентов с ЮИА, сопоставимых по тяжести заболевания с пациентами, включенными в исследование DE038, будет характеризоваться приемлемой

эффективностью дополнительных затрат по сравнению с терапией без биологических препаратов (коэффициент «затраты/эффективность» при анализе на период дожития не превышает величины валового внутреннего продукта на душу населения в РФ). Это позволяет рекомендовать применение адалимумаба в клинической практике у пациентов с ЮИА.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают глубокую благодарность доктору Наталье Крупенко, кандидату наук, ассистенту кафедры биохимии и молекулярной биологии Медицинского университета Южной Каролины за помощь в переводе ряда литературных источников на английский язык.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Andersson G. B. Juvenile arthritis: who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalence. *Clin Exp Rheumatol*. 1999; 17: 367–374.
2. Feldman D., Bernatsky S., Houde M. The incidence of juvenile rheumatoid arthritis in Quebec: a population data-based study. *Pediatr. Rheumatol. Online J*. 2009; 7: 20.
3. Bernatsky S., Duffy C., Malleson P. et al. Economic impact of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2007; 15: 44–48.
4. Costa V., Ungar W. J., Hancock R. The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. Report № 2010-01. January 11, 2010. URL: <http://www.pede.ccb.sickkids.ca/pde/task.jsp>.
5. Ягудина Р. И., Зинчук И. Ю., Куликов А. Ю. Фармакоэкономический анализ применения генно-инженерных биологических препаратов при ювенильном ревматоидном артрите. *Фармакоэкономика*. 2011; 4 (1): 18–23.
6. Duarte-Salazar C., Guzman-Vaquez S., Soto-Molina H. et al. Disability impact on quality of life in Mexican adults with juvenile idiopathic arthritis and juvenile ankylosing spondylitis. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2007; 25 (6): 922–927.
7. Osnes-Ringen H., Kvien T. K., Henriksen J.-E. et al. Orthopedic surgery in 255 patients with inflammatory arthropathies: longitudinal effects on pain, physical function and health related quality of life. *Ann. Rheu. Dis*. 2008. Doi: 10.1136/ard.2008.096362.
8. Weiss J., Ilowite N. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatrics Clinics of North America*. 2005; 52: 413–442.
9. Lovell D. J., Ruperto N., Goodman S. et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N. Eng. J. Med*. 2008; 359: 810–820.
10. Simpson K. N., Shaw J. W. Mapping the Childhood Health Assessment Questionnaire to the Health Utilities Index Mark 2 and Mark 3 in children with juvenile idiopathic arthritis [abstract]. *Quality of Life Research*. In press 2012.
11. Lam K., Young N., Marwaha J. et al. Revised version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) is more sensitive and suffers less from a ceiling effect. *Art Rheum*. 2004; 51 (6): 881–889.
12. Packham J. C., Hall M. A. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: Functional outcome. *Rheumatology*. 2002; 41: 1428–1435.
13. Torrance G. W., Feeny D. H., Furlong W. J. et al. Multiattribute utility function for a comprehensive health status classification system. Health Utilities Index Mark 2. *Medical Care*. 1996; 34 (7): 702–722.
14. Lundquist J., Kastang F., Kobelt G. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: Health burden and cost. *Eur. J. Health Econ*. 2008; 8 (Suppl. 2): 49–60.
15. Life tables for WHO Member States. *Russian Federation*. 2009. URL: <http://www.who.int>
16. 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. URL: <http://www.spboms.ru>
17. Osnes-Ringen H., Kvien T. K., Henriksen J.-E. et al. Orthopedic surgery in 255 patients with inflammatory arthropathies: longitudinal effects on pain, physical function and health related quality of life. *Ann. Rheu. Dis*. 2009; 68 (10): 1596–1601.