

## ФАРМАКОЭКОНОМИКА ПРИМЕНЕНИЯ ТОЦИЛИЗУМАБА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

<sup>1</sup> И.Н.Кожанова, <sup>2</sup> М.М.Сачек

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет,  
г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup> Республиканский научно-практический центр медицинских технологий,  
информатизации, управления и экономики здравоохранения,  
г. Минск, Республика Беларусь

*Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG<sub>1</sub> для лечения ревматоидного артрита (РА) со средней или высокой степенью активности, в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов. Независимо от доказанной клинической эффективности тоцилизумаба, высокая стоимость делает значимыми экономические аспекты его применения.*

*Цель исследования – провести оценку существующих клинико-экономических особенностей применения тоцилизумаба при ревматоидном артрите.*

*Проведен систематический поиск по ключевым словам, относящимся к процессу клинико-экономической оценки, тоцилизумабу, ревматоидному артриту, в электронных базах данных MEDLINE, Cochrane Database, в библиографиях медицинских журналов и материалах конгрессов. В анализ включались публикации, в которых были представлены непосредственные результаты экономического анализа.*

*В окончательном анализе было рассмотрено 9 исследований. Проведенный анализ показал, что при определенных условиях тоцилизумаб является фармакоэкономически приемлемой или доминирующей технологией в условиях здравоохранения США, Италии, Великобритании, Финляндии, Австралии.*

*Проанализированные в настоящей работе фармакоэкономические исследования применения тоцилизумаба при РА демонстрируют его преимущества по сравнению с другими представителями генно-инженерных биологических болезнь-модифицирующих антиревматических препаратов (бБМАРП) и приемлемость применения по сравнению с синтетическими базисными болезнь-модифицирующими антиревматическими препаратами (сБМАРП) в странах с развитой экономикой.*

Ревматоидный артрит (РА) относится к одним из наиболее тяжелых, прогностически неблагоприятных заболеваний суставов. Группа болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани, к которой относится РА, занимает четвертое место (после болезней системы кровообращения, новообразований и прочих болезней) в структуре первичной инвалидности с удельным весом 8,2% [1]. Значительное социальное бремя собственно РА определяется преимущественным поражением лиц трудоспособного возраста, неуклонным прогрессированием болезни, ранней инвалидизацией. Уже в первый год после установления диагноза четверть больных имеют эрозивные изменения суставов. До 50% пациентов получают группу инвалидности на протяжении 5 лет со времени начала заболевания [2].

В соответствии с современными рекомендациями, при лечении ревматоидного артрита (РА) применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), простые анальгетики, глю-

кокортикоиды (ГК), синтетические базисные болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (сБМАРП) и генно-инженерные биологические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты (бБМАРП) [2–6]. Две последние группы лекарственных средств занимают ведущее место в терапии, так как обладают доказанной способностью замедлять прогрессирование костно-деструктивных изменений, благотворно влияют на функциональные параметры и качество жизни, улучшают долгосрочный прогноз течения заболевания. В соответствии с номенклатурой рекомендаций The European League Against Rheumatism (EULAR) [4] и The American College of Rheumatology [7] термин сБМАРП используют для описания химических препаратов, таких как метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид, и инновационного препарата, воздействующего на янус-киназы, – тофацитиниба. К бБМАРП относят пять ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО)-альфа (инфликсимаб, адалимумаб, этанер-

цент, цертолизумаб пегол, голимумаб), ингибитор Т-клеточной костимуляции (абатацепт), препарат анти-В-клеточной терапии (ритуксимаб), моноклональное антитело, блокирующее рецептор интерлейкина ИЛ-6 (тоцилизумаб), ингибитор ИЛ-1 (анакинра). Отдельно выделяются биосимиляры – например, бс-инфликсимаб. Место БМАРП в лечении РА определено в регулярно пересматриваемых Рекомендациях The European League Against Rheumatism (EULAR) [4], в которых представлены алгоритм и последовательность применения препаратов. При этом следует отметить, что в вышеуказанных рекомендациях отсутствуют четкие указания на предпочтительность какого-либо БМАРП, а его выбор, при достаточно широком спектре альтернатив, зависит от индивидуальных характеристик пациента (стадия РА, сопутствующая патология, переносимость терапии и т.д.). Существование подобных рекомендаций с четким структурированным описанием возможностей фармакотерапии способствует повышению доступности лекарственных средств (ЛС) данной группы для пациентов. В частности, это продемонстрировал опубликованный в 2014 г. норвежский анализ регистра ревматологических пациентов (NOR-DMARD register) за 2002–2011 гг. Исследование показало, что при наличии свободной доступности к БМАРП и полной компенсации стоимости страховыми компаниями потребность в их применении постоянно растет, уменьшается период от манифестации заболевания (установки диагноза) до первого назначения БМАРП, снижается степень тяжести по шкале DAS28 к моменту старта фармакотерапии (среднее значение 6,77 в 2002 г. и 4,22 в 2011 г.). По итогам анализа, 19,8% пациентов с РА получали БМАРП [8]. Венгерский анализ базы данных Национального страхового фонда за 2006–2010 гг. продемонстрировал постоянный рост как частоты назначений, так и стоимости БМАРП [4].

В условиях ограниченных финансовых ресурсов в здравоохранении – проблемы, характерной для большинства экономик мира, еще одним значимым аспектом, ограничивающим доступ к медицинским технологиям, помимо их безопасности и эффективности, является стоимость. Экономическое бремя БМАРП весьма значительно. Исследования стоимости болезни для РА, проведенные в 2000–2010 гг., указывают следующие средние значения прямых медицинских затрат (в долларах США, евро и фунтах): от US\$5720 (UK£3575) до US\$5822 (UK£3638) [9], €4737 в год [10], €14,906 в год [11]. Финское исследование, опубликованное в 2013 г., представляет сред-

ние затраты только на медикаменты при применении БМАРП – от €2312,75 до €1879,28 [12]. В опубликованном несколько ранее систематическом обзоре клинических испытаний, в которых анализировалась стоимость терапии, указана стоимость шестимесячного применения БМАРП от US\$27,853 (95% CI US\$19,284–40,270), до US\$31,363 (95% CI US\$14,713–64,232) [13].

В настоящее время не подлежит сомнению высокая эффективность и клиническая значимость БМАРП при ведении пациентов с РА. У пациентов с недостаточной эффективностью или непереносимостью метотрексата (базового препарата, рекомендуемого всеми национальными и международными рекомендациями) БМАРП являются реальной возможностью уменьшить или купировать проявления синовита, системного воспалительного ответа, улучшить функцию и замедлить прогрессирование поражения суставов [4, 7, 9]. Систематический обзор клинических исследований, опубликованный в 2014 г. (51 полнотекстовая статья и 57 резюме публикаций баз данных MEDLINE, EMBASE и Cochrane database 2009–2013 гг.), подтвердил более высокую эффективность комбинированного применения сБМАРП и БМАРП (уровень доказательности 1B). Получены дополнительные позитивные данные о монотерапии БМАРП, хотя комбинированная терапия все еще рассматривается как более эффективная (уровень доказательности 1B). Анализ продемонстрировал замедление прогрессирования рентгенологических проявлений РА на фоне применения БМАРП. Отмечено отсутствие клинических исследований взаимозаменяемости БМАРП [14]. Невзирая на то, что в соответствии с международными рекомендациями, все БМАРП рассматриваются как препараты, обладающие класс-эффектом, обнаружены данные, свидетельствующие о предпочтительности выбора блокатора рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6) тоцилизумаба при первичном назначении монотерапии БМАРП для лечения пациентов с РА [15]. Данные опубликованного в 2013 г. рандомизированного двойного слепого контролируемого клинического испытания (КИ) ADACTA демонстрируют клинические преимущества применения тоцилизумаба по сравнению с иФНО-альфа адалимумабом в качестве монотерапии у пациентов с РА и непереносимостью или недостаточной эффективностью метотрексата [16]. Подтверждением эффективности тоцилизумаба при РА стал также систематический обзор 17 РКИ, в котором было проведено непрямоe сравнение применения адалимумаба, цертолизумаба пегол, этанерцепта, голимумаба, инф-

ликсимаба, абатацепта, анакинра и тоцилизумаба. Было установлено, что применение тоцилизумаба в виде монотерапии ассоциировалось с лучшими значениями по показателям интенсивности боли и качества жизни и сопоставимо с другими препаратами и метотрексатом по эффективности в отношении функциональных нарушений. Комбинированное применение иФНО-альфа, абатацепта и тоцилизумаба с метотрексатом было сопоставимо по эффективности. При этом эффективность монотерапии тоцилизумабом была сходна с применением комбинации тоцилизумаб/метотрексат, а эффективность монотерапии иФНО-альфа была ниже, чем комбинации иФНО-альфа/метотрексат [17]. В систематическом обзоре 10 КИ 2012 г. также отмечен многообещающий профиль эффективности и безопасности тоцилизумаба при РА [18].

Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизованное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 из подкласса иммуноглобулинов IgG<sub>1</sub>. Тоцилизумаб селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R). ИЛ-6 является многофункциональным цитокином, вырабатываемым различными типами клеток, и участвует в паракринной регуляции, системных физиологических и патологических процессах, таких как стимуляция секреции Ig, активация Т-клеток, стимуляция выработки белков острой фазы в печени и стимуляция гемопоэза. Тоцилизумаб в дозе 8 мг/кг внутривенно показан для лечения РА со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или другими БПВП, в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов [19].

Хотя клиническая эффективность тоцилизумаба доказана, высокая стоимость делает значимыми экономические аспекты его применения.

Настоящий анализ осуществлен с целью оценки существующих клинико-экономических особенностей применения тоцилизумаба при РА.

#### Материал и методы

В ходе исследования проведен систематический поиск по ключевым словам, относящимся к процессу клинико-экономической оценки, тоцилизумабу, РА, в электронных базах данных MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Далее проводился поиск в библиографиях медицинских журналов и материалах конгрессов по ссылкам, полученным при анализе публикаций, отобранных при первоначальном поиске: Thorax, The American Journal of Managed Care,

British Medical Journal, The New England Journal of Medicine, Фарматека, РМЖ, Consilium-medicum, Pharmacoeconomics, Journal of Managed Care Pharmacy, The Journal of American Medical Association, материалы конгрессов ISPOR. Параллельно проведен поиск по общим и специализированным электронным источникам: US Food and Drug Administration, NICE, The European Medicines Agency. Первоначальный анализ обнаруженных публикаций проводился по названиям, резюме, ключевым словам. Язык анализируемых публикаций был ограничен английским и русским. В анализ включались публикации, в которых были представлены непосредственные результаты экономического анализа. Далее анализировались полнотекстовые материалы отобранных статей.

#### Результаты и обсуждение

В ходе анализа было обнаружено 26 опубликованных исследований, целью которых, помимо прочего, был тот или иной вид экономической оценки применения тоцилизумаба у пациентов с РА (рис.).

В окончательном анализе было рассмотрено 9 исследований, в которых были четко указаны вид используемого клинико-экономического метода, перспектива и позиция исследования (то есть в интересах кого – пациента, системы здравоохранения, страхового фонда и т.д. – проведена работа), горизонт анализа (длительность базового исследования и время распространения построенных моделей), страна и временной период проведения исследования (табл.).

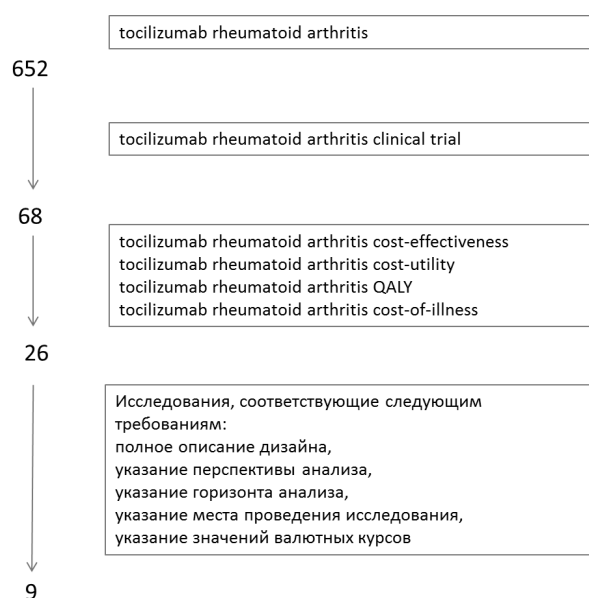


Рис. Схема систематического поиска информации клинико-экономических исследований применения тоцилизумаба для лечения ревматоидного артрита

**Клинико-экономические исследования применения тоцилизумаба при лечении пациентов с ревматоидным артритом**

Некоторые данные об исследовании	Характеристика пациентов	Анализ чувствительности	Альтернативы для сравнения	Прямые затраты	ICUR	Заключение авторов
1	2	3	4	5	6	7
1. Страна, в которой проведено исследование, год публикации, источник: Великобритания, 2014 [21]. Вид клинико-экономического анализа: затраты – полезность. Дизайн исследования: индивидуально-ориентированное моделирование, основанное на данных обзоров литературы	Пациенты с РА, имеющие противопоказания, непереносимость или толерантность к метотрексату	Односторонний детерминированный, вероятностный	Тоцилизумаб (первая линия терапии) vs стандартная терапия ББМАРП  Тоцилизумаб (вторая линия терапии) vs стандартная терапия ББМАРП		7300UK£  11400UK£	Применение тоцилизумаба признано приемлемой стратегией
2. Страна, в которой проведено исследование, год публикации, источник: Италия, 2012 [27]. Вид клинико-экономического анализа: затраты – полезность. Дизайн исследования: индивидуально-ориентированное моделирование, основанное на данных исследований OPTION, TOWARD, LITHE	Пациенты с РА, имеющие противопоказания, непереносимость или с недостаточной эффективностью метотрексата	Вероятностный	Тоцилизумаб vs иФНО-альфа в качестве стандартной терапии  Тоцилизумаб + иФНО-альфа в качестве стандартной терапии vs иФНО-альфа в качестве стандартной терапии		17100€	Применение тоцилизумаба признано доминирующей стратегией  Применение тоцилизумаба признано приемлемой стратегией
3. Страна, в которой проведено исследование, год публикации, источник: Испания, 2012 [29, 30]. Вид клинико-экономического анализа: затраты – эффективность. Дизайн исследования: модель на основе исследования ADACTA	Пациенты с РА, имеющие противопоказания, непереносимость или с недостаточной эффективностью метотрексата	Одновариантный детерминированный	Тоцилизумаб vs адалимумаб			Применение тоцилизумаба признано доминирующей стратегией

1	2	3	4	5	6	7
4. Страна, в которой проведено исследование, год публикации, источник: Финляндия, 2012 [10]. Вид клинико-экономического анализа: затраты – полезность. Дизайн исследования: вероятностная модель на основе обзора литературы	Пациенты с неэффективностью одного или нескольких сБМАРП	Расширенный	Тоцилизумаб +метотрексат vs АДА + метотрексат vs ЭТА + метотрексат vs Тоцилизумаб +метотрексат vs метотрексат		18957€ (17057€)*	Применение тоцилизумаба признано доминирующей стратегией  Вероятность приемлемости применения тоцилизумаба составляет от 60 до 93% при пороге приемлемости 20000€
5. Страна, в которой проведено исследование, год публикации, источник: Финляндия, 2013 [12]. Вид клинико-экономического анализа: анализ минимизации затрат. Дизайн исследования: ретроспективное исследование с фармако-экономическим анализом	Пациенты, получавшие бБМАРП внутривенно	—	Инфликсимаб Ритуксимаб Абатацепт Тоцилизумаб	355,91€ 561,21€ 334,00€ 293,96€		Значение стоимости внутривенного введения препаратов недооценивается
6. Страна, в которой проведено исследование, год публикации, источник: Сербия, 2014 [22]. Вид клинико-экономического анализа: анализ минимизации затрат. Дизайн исследования: модель Маркова	Пациенты с недостаточной эффективностью метотрексата	—	Тоцилизумаб +метотрексат Метотрексат	18659,2€ 2497,7€		Применение тоцилизумаба признано неприемлемой стратегией
7. Страна, в которой проведено исследование, год публикации, источник: Шотландия, 2010 [20]. Вид клинико-экономического анализа: затраты – полезность.	Пациенты с РА средней и тяжелой степени тяжести и недостаточной эффективностью метотрексата	Вероятностный	Тоцилизумаб +метотрексат vs метотрексат		22000UK£	Применение тоцилизумаба признано приемлемой стратегией

1	2	3	4	5	6	7
<p>Дизайн исследования: модель на основе результатов клинических исследований</p> <p>8. Страна, в которой проведено исследование, год публикации, источник: США, 2012 [31]. Вид клинико-экономического анализа: затраты – полезность. Дизайн исследования: модель на основе исследования ADACTA</p>	<p>Пациенты с РА, имеющие противопоказания, непереносимость или с недостаточной эффективностью метотрексата</p>	—	<p>Тоцилизумаб vs адалимумаб (1 раз в неделю)</p> <p>Тоцилизумаб vs адалимумаб (1 раз в 2 недели)</p>		<p>49195US\$</p>	<p>Применение тоцилизумаба признано доминирующей стратегией</p> <p>Применение тоцилизумаба признано приемлемой стратегией</p>
<p>9. Страна, в которой проведено исследование, год публикации, источник: Австралия, 2013 (данные в австралийских долларах) [32, 33]. Вид клинико-экономического анализа: затраты – эффективность. Дизайн исследования: модель на основе исследования ADACTA</p>	<p>Пациенты с РА, имеющие противопоказания, непереносимость или с недостаточной эффективностью метотрексата</p>	Вероятностный	<p>Тоцилизумаб</p> <p>Адалимумаб</p>	<p>9739</p> <p>10722</p>	<p>**DAS28 ремиссия – 24408A\$</p> <p>ACR 20/50/70 – A\$14983/ A\$20633/ A\$29966</p> <p>**DAS28 ремиссия – 102117A\$</p> <p>ACR 20/50/70 – A\$21705/ A\$38569/ A\$59901</p>	<p>Применение тоцилизумаба у пациентов с РА, имеющих противопоказания, непереносимость или с недостаточной эффективностью метотрексата, рассматривается как доминирующая технология, позволяющая значительно экономить средства</p>

Примечания:

бБМАРП – биологические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты;

сБМАРП – синтетические болезнь-модифицирующие антиревматические препараты;

иФНО-альфа – ингибиторы фактора некроза опухоли альфа;

ICUR – инкрементальный коэффициент приращения затрат;

vs – по сравнению;

\* – значение в скобках рассчитано с использованием оптовых цен на лекарственные средства;

\*\* – в ячейках указаны значения коэффициента затраты–эффективность, рассчитанные для достижения эффекта в соответствии с выбранной шкалой оценки течения ревматоидного артрита

Обнаруженные публикации представляют собой модельные исследования, построенные на основе мета-анализов и систематических обзоров литературных источников [10, 20–22] и отдельных клинических исследований (OPTION, TOWARD, LITHE, ADACTA) [23–25]. Исследование E.J.Soini с соавт. 2013 г. представляет собой ретроспективное исследование с фармако-экономическим анализом [12]. В качестве альтернативных тоцилизумабу стратегий рассматривались различные бБМАРП и/или комбинации бБМАРП с метотрексатом. В случаях, когда то-

цилизумаб по эффективности превосходил альтернативную технологию, а по стоимости оказывался ниже, стратегия его применения рассматривалась как доминирующая. В случаях, когда эффективность тоцилизумаба была выше при более высоких затратах, рассчитывался коэффициент приращения затрат (ICUR), демонстрирующий дополнительные расходы на один год сохраненной жизни [26]. В таблице представлено заключение авторов каждого исследования о приемлемости применения тоцилизумаба в стране, в которой проводился анализ.



В британском исследовании 2014 года, проведенном на основе обзора клинических испытаний, были определены ICUR-коэффициенты для применения тоцилизумаба в качестве первой или второй линии терапии РА по сравнению с уже одобренным и считающимся стандартным применением других БМАРП. Полученные коэффициенты – UK£ 7300 и UK£11400 соответственно – оценены авторами как достаточные для признания стратегии применения тоцилизумаба приемлемой [21].

В итальянском исследовании 2012 года стратегия применения тоцилизумаба признана доминирующей по сравнению с применением иФНО-альфа. Добавление тоцилизумаба в качестве дополнительного препарата для формирования комбинации с иФНО-альфа потребует дополнительных средств, что характеризуется рассчитанным коэффициентом ICUR, равным €17100, что рассматривается авторами как приемлемый уровень [27].

Финское исследование 2012 года, построенное на базе обзора литературных данных, показало, что при сравнении альтернатив комбинаций тоцилизумаб/метотрексат, адалимумаб/метотрексат, этанерцепт/метотрексат, применение первой комбинации является доминирующей технологией, а при сравнении альтернативы комбинации тоцилизумаб/метотрексат с монотерапией метотрексатом ICUR составит €18957 в случае учета различных цен на препараты и €17057 при использовании в расчетах оптовых цен, что признано авторами приемлемым по результатам базового анализа и в 60–93% случаев подтверждено при проведении расширенного вероятностного анализа чувствительности. Другое финское исследование, являющееся ретроспективным по дизайну, продемонстрировало самую низкую стоимость внутривенного введения тоцилизумаба (€293,93) по сравнению с абатацептом (€334,00), ритуксимабом (€561,21), инфликсимабом (€355,91) [10].

В шотландском исследовании 2010 года, оценивающим применение тоцилизумаба в комбинации с метотрексатом у пациентов с РА средней и тяжелой степени, ICUR составил UK£22000, что было рассмотрено авторами как допустимый уровень дополнительных затрат, и стратегия признана приемлемой [20].

В обзоре английского Национального института здоровья и качества медицинской помощи (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) 2012 года рекомендовано применение тоцилизумаба при лечении РА, но с рядом ограничений: тоцилизумаб может применяться в комбинации с метотрексатом для лечения РА у взрослых в случае, если не получен адекватный ответ

на предшествующее применение сБМАРП и тоцилизумаб используется в соответствии с рекомендациями для иФНО-альфа (пациентам уже были назначены метотрексат и другие сБМАРП; активность РА подтверждена при двух отдельных осмотрах врачом-ревматологом; пациенты должны параллельно с сБМАРП получать метотрексат в случае, если нет противопоказаний или побочного действия); при лечении сБМАРП не получен адекватный ответ, а ритуксимаб не может быть назначен из-за наличия противопоказаний или побочных реакций (условия применения тоцилизумаба соответствуют рекомендациям для иФНО-альфа); не получен адекватный ответ при назначении одного или комбинации препаратов, относящихся к группе иФНО-альфа; условием применения тоцилизумаба также является снижение производителем стоимости фармакотерапии в рамках индивидуальных страховых планов, хотя степень этого снижения не уточняется; кроме того, отдельным пунктом оговаривается возможность продолжения применения пациентами тоцилизумаба в случаях, если они уже его получают [28].

Проведенные позднее, после опубликования результатов исследования ADACTA, клинико-экономические исследования демонстрируют доминирование применения тоцилизумаба по сравнению с адалимумабом в условиях здравоохранения Испании, США и Австралии [29–33]. Дополнительный анализ для сравнения стратегии применения тоцилизумаба со стратегией применения адалимумаба по схеме один раз в две недели, проведенный в США, позволил рассчитать ICUR, равный US\$49195. В условиях экономики США авторы признали это значение приемлемым для обоснования применения стратегии использования тоцилизумаба в представленной альтернативе [31]. Австралийское исследование 2014 года продемонстрировало фармакоэкономическое преимущество тоцилизумаба по сравнению с адалимумабом по стоимости шестимесячной терапии: в австралийских долларах A\$9739 и A\$10722 соответственно. Затраты на достижение клинической эффективности в соответствии со шкалами DAS28 и ACR 20/50/70 также демонстрируют преимущество тоцилизумаба перед адалимумабом: A\$24408 и A\$102117 для первой шкалы и A\$14983/20633/29966 по сравнению с A\$21705/38569/59901 – для второй. Применение тоцилизумаба в соответствии с условиями исследования ADACTA ассоциировалось с экономией A\$3344 при достижении клинической эффективности по шкале DAS28 и A\$6303/5068/6435 по шкале ACR 20/50/70 [32, 33].

В единственном исследовании, проведенном в одной из стран Восточной Европы – Сербии, авторы сделали заключение о неприемлемости применения тоцилизумаба для лечения РА. Однако в данной работе представлены только прямые затраты на лечение с применением монотерапии метотрексатом (€2497,7) по сравнению с комбинацией метотрексат/тоцилизумаб (€18659,2) [22]. В исследовании не проведена оценка инкрементальных коэффициентов приращения затрат в рамках анализов затраты–эффективность и/или затраты–полезность, что делает его результаты недостаточными для обобщенной оценки. Тем не менее, это исследование позволяет предположить ожидаемые сложности при включении дорогостоящих ББМАРП в схемы лечения РА в странах с ограниченными финансовыми ресурсами систем здравоохранения.

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), технология признается приемлемой для применения в стране в случае, если рассчитанный ICUR меньше трехкратного размера валового внутреннего продукта на душу населения [34]. Соответственно этому определению уровень приемлемости применения медицинской технологии различается в странах с разным уровнем экономического развития, что не позволяет напрямую переносить результаты оценки медицинских технологий, в частности фармакоэкономических исследований, из страны в страну и требует проведения национальных исследований. Кроме того, результаты фармакоэкономических исследований зависят от ценовой политики, проводимой производителями фармацевтической продукции в той или иной стране, а также системы здравоохранения в целом и особенностей лекарственного обеспечения в частности.

#### Заключение

Отсутствие в Республике Беларусь доступных для анализа регистров пациентов и баз данных не позволяет точно определить как перспективную потребность, так и существующую практику использования ББМАРП. Фармакоэпидемиологические данные, опубликованные в других странах, позволяют утверждать, что до трети пациентов с РА нуждаются в назначении препаратов данной группы. В настоящее время фармацевтическая промышленность предлагает врачам и пациентам достаточно широкую панель возможностей, которая структурирована в виде определенных алгоритмов. Основными препятствиями применения ББМАРП являются проблемы безопасности их использования и экономическое бремя. Именно в отношении ББМАРП, по-видимому, не стоит ожи-

дать драматичного снижения стоимости терапии с течением времени, так как стоимость биосимиляров (в отличие от дженериков традиционных лекарственных препаратов) в перспективе не будет очень низкой. Само заболевание – ревматоидный артрит – относится к болезням цивилизации и, очевидно, имеет тенденцию к росту. Информированность пациентов и специалистов о возможностях терапии постоянно увеличивается. Зарубежные клинические рекомендации будут расширяться в первую очередь за счет использования инновационных дорогостоящих медицинских технологий, включая ББМАРП, что обуславливает потребность в разработке и проведении оценки возможности использования данных групп препаратов в условиях национального здравоохранения. Проанализированные в настоящей работе фармакоэкономические исследования применения тоцилизумаба при РА демонстрируют его преимущества по сравнению с другими представителями ББМАРП и приемлемость применения по сравнению с сБМАРП в странах с развитой экономикой.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Киреева, И.А. Особенности формирования первичной инвалидности населения Республики Беларусь / И.А.Киреева, В.Б.Смычек, А.В.Копыток, Л.Г.Казак // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2014. – №3. – С.11–19.
2. Мартусевич, Н.А. Что нужно знать о ревматоидном артрите / Н.А.Мартусевич, В.А.Сидоренко. – Минск, 2011. – 24 с.
3. Насонов, Е. Федеральные клинические рекомендации по «ревматологии». Ревматоидный артрит [Электронный доступ]. – 2013 / Е.Насонов. – Режим доступа: <http://www.rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>. – Дата доступа: 03.12.2014.
4. Laki, J. Economical aspect of biological therapy in inflammatory conditions in Hungary / J.Laki [et al.] // Expert Opin. Biol. Ther. – 2013. – Vol.13, No.3. – P.327–337.
5. Клинический протокол диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с ревматическими заболеваниями при оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения: приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 10.05.2012 г. №522.
6. Коваленко, В.Н. Новая стратегия терапии ревматоидного артрита / В.Н.Коваленко, О.П.Борткевич, Ю.В.Белявская // Український ревматологічний журнал. – 2013. – №4. – С.97–104.
7. Jasninder, A. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology Recommendations for the Use of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs and Biologic Agents in the Treatment of Rheumatoid Arthritis /



- A.Jasvinder [et al.] // *Care & Research*. – 2012. – Vol.64, No.5. – P.625–639.
8. *Lie, E.* First-time prescriptions of biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis 2002–2011: data from the NOR-DMARD register / E.Lie [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol.73, Issue 10. – P.1905–1906.
  9. *Scott, D.* Rheumatoid arthritis / D.Scott [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol.376, Issue 9746. – P.1094–1108.
  10. *Soini, E.* Cost-effectiveness of adalimumab, etanercept, and tocilizumab as first-line treatments for moderate-to-severe rheumatoid arthritis / E.Soini [et al.] // *J. Med. Econ.* – 2012. – Vol.15, No.2. – P.340–351.
  11. *Franke, L.* Cost-of-illness of rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis / L.Franke [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2009. – Vol.27, No.4, Suppl.55. – S.118–123.
  12. *Soini, E.* Administration costs of intravenous biologic drugs for rheumatoid arthritis / E.Soini, M.Leussu, T.Hallinen. – Springerplus, 2013. – No.2. – P.531.
  13. *Liu, Y.* Cost per responder associated with biologic therapies for Crohn's disease, psoriasis, and rheumatoid arthritis / Y.Liu [et al.] // *Adv. Ther.* – 2012. – Vol.29, No.7. – P.620–634.
  14. *Nam, J.* Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis / J.Nam [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol.73, No.3. – P.516–528.
  15. *Tanaka, T.* Monoclonal antibodies in rheumatoid arthritis: comparative effectiveness of tocilizumab with tumor necrosis factor inhibitors / T.Tanaka [et al.] // *Biologics*. – 2014. – No. 8. – P.141–153.
  16. *Gabay, C.* Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial / C.Gabay [et al.] // *Lancet*. – 2013. – Vol.381, Issue 9877. – P.1541–1550.
  17. *Jansen, J.* Comparative efficacy of biologics as monotherapy and in combination with methotrexate on patient reported outcomes (PROs) in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to conventional DMARDs – a systematic review and network meta-analysis / J.Jansen [et al.] // *Health Qual. Life Outcomes*. – 2014. – No.12. – P.102.
  18. *Navarro-Millan, I.* Systematic review of tocilizumab for rheumatoid arthritis: a new biologic agent targeting the interleukin-6 receptor / I.Navarro-Millan [et al.] // *Clin. Ther.* – 2012. – Vol.34, No.4. – P.788–802.
  19. Актемра® (Actemra®). Инструкция по медицинскому применению для специалистов / согласовано МЗ Республики Беларусь.
  20. *McNamara, S.* An economic evaluation on the use of tocilizumab (Roactemra®) with methotrexate in the treatment of adults with moderate to severe active rheumatoid arthritis who have failed to respond adequately to an anti-TNF drugs in Scotland / S.McNamara [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol.69, Suppl.3. – P.389.
  21. *Diamantopoulos, A.* Tocilizumab in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Cost-Effectiveness Analysis in the UK / A.Diamantopoulos [et al.] // *Pharmacoeconomics*. – 2014. – Vol.32, No.8. – P.775–787.
  22. *Kostic, M.* Cost-effectiveness analysis of tocilizumab in combination with methotrexate for rheumatoid arthritis: a Markov model based on data from Serbia, country in socioeconomic transition / M.Kostic [et al.] // *Vojnosanit. Pregl.* – 2014. – Vol.71, No.2. – P.144–148.
  23. *Smolen, J.* Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial / J.Smolen [et al.] // *Lancet*. – 2008. – Vol.371, Issue 9617. – P.987–997.
  24. *Genovese, M.* 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 / M.Genovese [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol.58, No.10. – P.2968–2980.
  25. *Fleischmann, R.* Tocilizumab inhibits structural joint damage and improves physical function in patients with rheumatoid arthritis and inadequate responses to methotrexate: LITHE study 2-year results / R.Fleischmann [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2013. – Vol.40, No.2. – P.113–126.
  26. *Кожанова, И.Н.* Основы фармакоэкономического анализа использования лекарственных средств при хронических заболеваниях: учеб.-метод. пособие / И.Н.Кожанова, И.С.Романова, А.В.Хапалюк, М.Д.Степанова. – Минск: БелМАПО, 2006. – 38 с.
  27. *Diamantopoulos, A.* Economic evaluation of tocilizumab combination in the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in Italy / A.Diamantopoulos [et al.] // *J. Med. Econ.* – 2012. – Vol.15, No.3. – P.576–585.
  28. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis (rapid review of technology appraisal guidance 198) Issued: February 2012 NICE technology appraisal guidance 247. – Mode of access: [guidance.nice.org.uk/ta247](http://guidance.nice.org.uk/ta247). – Date of access: 03.12.2014.
  29. *Navarro Sarabia, F.* Economic evaluation of rheumatoid arthritis monotherapy with tocilizumab and adalimumab / F.Navarro Sarabia [et al.] // *Rev. Esp. Salud. Publica*. – 2013. – Vol.87, No.4. – P.343–350.
  30. *Navarro Sarabia, F.* Pharmacoeconomic Evaluation of Tocilizumab Monotherapy Versus Adalimumab Monotherapy in Reducing Disease Activity in Patients With Rheumatoid Arthritis / F.Navarro Sarabia [et al.] // *Value in Health*. – 2012. – Vol.15, Issue 7. – P.A444.

31. Carlson, J. Cost-Effectiveness of Tocilizumab Monotherapy Vs. Adalimumab Monotherapy in the Treatment of Severe Active Rheumatoid Arthritis / J. Carlson [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol.64, Suppl.10. – P.2463.
32. Gabay, C. Australian Economic Evaluation of Tocilizumab (Tcz) Monotherapy Vs. Adalimumab (Ada) Monotherapy in Patients with Rheumatoid Arthritis (Ra) Based On the Adacta Trial / C. Gabay [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol.71, Suppl.3. – P.152.
33. Ngo, P. Australian Economic Evaluation of Tocilizumab (Tcz) Monotherapy Vs. Adalimumab (Ada) Monotherapy in Patients with Rheumatoid Arthritis (Ra) Based On the Adacta Trial / P. Ngo [et al.] // *Special Issue: 54th Annual Scientific Meeting of the Australian Rheumatology Association in conjunction with the Rheumatology Health Professionals Association, Perth, WA Australia, 18–22 May 2013.*
34. CHOosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE). – Mode of access: [http://www.who.int/choice/costs/CER\\_thresholds/en/index.html](http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html). – Date of access: 03.12.2014.

#### PHARMACOECONOMICS OF TOCILIZUMAB USE IN RHEUMATOID ARTHRITIS

<sup>1</sup> I.N.Kozhanova, <sup>2</sup> M.M.Sachek

<sup>1</sup> Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup> Republican Scientific and Practical Center for Medical Technologies, Informatization, Administration and Management of Health, Minsk, Republic of Belarus

Tocilizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody against human interleukin-6

receptor (IL-6) from immunoglobulin IgG<sub>1</sub> subclasses for treatment of rheumatoid arthritis (RA) of medium or high degree of activity, including for inhibition of the radiographically proven joint destruction. Despite the proven clinical efficacy of Tocilizumab, very often the high cost restricts its use.

The aim is to assess the existing clinical and economic characteristics of Tocilizumab use in rheumatoid arthritis.

A systematic search by keywords on the procedure of clinical and economic assessment, tocilizumab, rheumatoid arthritis has been done through the electronic MEDLINE, Cochrane databases, as well as through the bibliography of medical journals and congresses proceedings. Publications directly related to the economic analysis results have been included in the analysis.

A total of 9 trials have been considered in the final analysis. This analysis has shown that under certain conditions Tocilizumab is a pharmaco-economically acceptable or dominant technology in health care of the United States of America, Italy, the United Kingdom, Finland, and Australia.

Pharmacoeconomic trials of Tocilizumab in RA, analyzed in this paper, have pointed to its advantages as compared to the other agents of genetically engineered biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) and acceptability use in comparison with the basic synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (sDMARDs) in the economically developed countries.

*Поступила 17.12.2014 г.*