

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра внутренних болезней № 1

«Сравнительный анализ стартовой терапии ревматоидного артрита ингибиторами фактора некроза опухоли альфа»

Автор: Гриценко О.Д.

Научный руководитель: д.м.н., профессор

Шестерня П.А.

Красноярск, 2017 г.

Ревматология – активно развивающаяся область медицины, и в последние годы в ревматологии широко применяются новые высокоэффективные методы лечения. Одно из наиболее существенных достижений – внедрение в клиническую практику генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), которые оказывают таргетное воздействие на гуморальные и клеточные компоненты воспалительного каскада [2]. Генно-инженерная биологическая терапия (ГИБТ) – неотъемлемая составляющая современной терапии ревматоидного артрита (РА), согласно национальным и международным руководствам по лечению РА при неэффективности стандартных базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) в качестве первой линии ГИБТ могут быть применены ингибиторы фактора некроза опухоли α (ИФНО- α) или анти-В-клеточный препарат ритуксимаб [3,6]. Имеющийся в настоящее время арсенал ИФНО- α предопределяет сложность выбора препарата для стартовой терапии. Учитывая высокую стоимость ГИБП поиск оптимальных, с точки зрения фармакоэкономики, ГИБП является актуальной задачей.

Задачи исследования. Оценить эффективность стартовой терапии РА различными ИФНО- α ; сравнить скорость наступления эффекта; безопасность терапии; оценить динамику функционального статуса пациентов на фоне лечения различными ИФНО- α ; провести фармакоэкономический анализ применения различных ИФНО- α .

Материал и методы исследования. В работе проведен ретроспективный анализ первого полугодия терапии РА различными ИФНО- α . В исследование включено 55 пациентов (7 мужчин и 48 женщин) в возрасте 51 [41; 56] лет, не получавших исследуемый ИФНО- α ранее. Пациенты получали лечение ИФНО- α в различные периоды с 2013 по 2017 гг. У большинства пациентов (85,5%) несмотря на прием метотрексата в дозе ≥ 10 мг/неделю была высокая активность РА (DAS28 $>5,1$). Терапия ИФНО- α включала: инфликсимаб (ИНФ) в дозе 3 мг/кг в виде внутривенной инфузии на 0, 2 и 6 неделе с последующим введением каждые 8 недель – 8 пациентов, адалимумаб (АДА) в дозе 40 мг подкожно, один раз в две недели – 10, этанерцепт (ЭТЦ) в дозе 50 мг/неделю, подкожно – 29, голимумаб (ГЛМ) в дозе 2 мг/кг в виде инфузии внутривенно – 8. Подробная исходная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Исходная характеристика групп

	Все пациенты	АДА	ЭТЦ	ИНФ	ГЛМ	р	
Возраст, М±m	48,4±10,5	49,2±9,6	50,5±9,6	45,0±10,9	43,6±13,9	0,407	
РФ (+), n(%)	46 (83,6%)	7 (70,0%)	28 (96,5%)	4 (50%)	7 (77,5%)	0,104	
АЦЦП (+), n(%)	44 (80,0%)	3 (30,0%)	27 (93,1%)	2 (25%)	8 (100%)	0,603	
Rg-стадия, n(%)	0	1 (1,8%)	1 (10,0%)	-	-	0,146	
	1	4 (7,3%)	1 (10,0%)	3 (10,3%)	-		
	2	27 (49,1%)	2 (20,0%)	16 (55,2%)	2 (25,0%)		7 (87,5%)
	3	22 (40,0%)	6 (60,0%)	9 (31,0%)	6 (75,0%)		1 (12,5%)
	4	1 (1,8%)	-	1 (3,4%)	-		-
Ранняя стадия, n(%)	3 (5,5%)	1 (10,0%)	2 (6,9%)	-	-	0,114	
Развернутая стадия, n(%)	35 (63,6%)	6 (60,0%)	18 (62,1%)	3 (37,5%)	8 (100%)		
Поздняя стадия, n(%)	17 (30,9%)	3 (30,0%)	9 (31%)	5 (62,5%)	-		
ФК, n(%)	1	4 (7,3%)	-	1 (3,4%)	1 (12,5%)	2 (25%)	0,128
	2	38 (69,1%)	7 (70,0%)	20 (69%)	5 (62,5%)	6 (75%)	
	3	13 (23,6%)	3 (30,0%)	8 (27,6%)	2 (25%)	-	
ГКС, n(%)	24 (43,6%)	2 (20,0%)	12 (41,4%)	2 (25%)	8 (100%)	0,257	
ГКС, мг/сутки, М±m	6,0±2,9	6,5±2,1	5,9±1,2	6,25±1,8	5,9±5,0	0,819	
НАQ, М±m	2,0±0,6	2,0±0,6	2,0±0,6	2,0±0,6	1,8±0,7	0,810	
СРБ, мг/л, М±m	23,7±21,9	13,2±7,2	25,7±23	23,3±18	31,5±30,9	0,48	
ЧПС, М±m	13,3±7,6	11,5±5,2	13,8±8,6	15,0±6,2	12,4±8,1	0,566	
ЧБС, М±m	22,1±10,2	20,8±9,2	24,5±10,3	17,4±7,1	19,4±11,7	0,169	
SDAI, М±m	43,1±11,4	40±11,9	44,1±10,2	43,3±13,2	43,4±14,5	0,74	
СDAI, М±m	41,2±11,1	38,7±11,9	42,4±10,1	40,9±11,7	40,2±14,4	0,761	
DAS28-СРБ, М±m	6,1±0,7	5,8±0,8	6,2±0,6	6,1±1,1	6,1±0,9	0,586	

РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, ГКС - глюкокортикостероиды (дозировка указана по преднизолону), ФК-функциональный класс.

Все больные до начала и в процессе лечения проходили стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Для определения активности болезни использовались шкалы активности РА (DAS28-СРБ, SDAI и CDAI). Функциональный статус пациента определялся по Стэнфордскому опроснику состояния здоровья (НАQ). Оценка

эффективности терапии проводилась согласно критериям EULAR. [6] Была рассчитана стоимость прямых затрат (direct cost – DC) на лечение пациентов каждым ИФНО-α. Стоимость лабораторных анализов и инструментальных методов обследования не учитывалась в виду приблизительного равенства вне зависимости от исследуемого препарата и небольшого влияния на величину прямых затрат. Стоимость наименований прямых затрат указана в таблице 2. Цены на лекарственные средства были взяты по данным Государственного реестра предельных отпускных цен (2013-2017 гг.), с учетом 10 % НДС [1]. При этом, за указанный период, предельные отпускные цены на лекарственные средства, которые учитывались в данном анализе, не менялись. Стоимость внутривенных инфузий приравнивалась к одному дню лечения в дневном стационаре (ДС). Стоимость лечения в ДС, а также консультаций по ревматологическому профилю, рассчитана по данным Тарифного соглашения Территориального фонда обязательного медицинского страхования Красноярского края [4]. Стоимость системы инфузионной для переливания растворов взята из прайс-листа ГУП «Фармация» (г. Красноярск). При расчете прямых затрат было посчитано реальное количество осмотров врача каждого пациента. Количество флаконов ИНФ было рассчитано исходя из дозировки, которую получал каждый пациент согласно своей массе тела. Количество упаковок МТК рассчитано исходя из индивидуальной дозировки каждого пациента. Были учтены пропущенные по различным причинам инъекции или инфузии ГИБП. Проводился расчет стоимости единицы эффекта (cost-effectiveness/efficacyratio – CER) при применении различных ИФНО-α [5].

Таблица 2

Стоимость наименований прямых затрат на лечение пациентов в рамках клинических исследований.

Наименование	Стоимость (за 1 наименование), руб.
Стоимость консультации по ревматологическому профилю	2471,4
Внутривенное введение лекарственных средств (капельно)	13629,68
Инфликсимаб (лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 100 мг – флаконы)	44767,96
Этанерцепт (раствор для подкожного введения 50 мг/мл, 1 мл, 1 шт., - шприцы одноразовые (2) /с тамп.спирт. - 4 шт)	46551,87
Адалимумаб (раствор для подкожного введения, 40 мг/0.8 мл, 0.8 мл - шприц (1) + салфетка спиртовая)	77490
Метотрексат (таблетки покрытые пленочной оболочкой 2.5 мг, 50 шт)	200,61
Раствор для инфузий	19,31
Система инфузионная для переливания растворов	18

Безопасность терапии оценивалась по критериям Национального института здоровья США (СТСАЕ 4.03).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи программы SPSS 21.0. Применялись методы описательной статистики: среднее значение, стандартное отклонение, проценты, медиана, интерквартильный размах [25; 75]. Статистическая значимость различий ($p < 0,05$) в связанных выборках для метрических показателей оценивалась по непараметрическому критерию Фридмана; для оценки достоверности различий между группами использовался критерий Крускала-Уоллиса.

Результаты и обсуждение. В группе ИНФ статистически значимое снижение уровня DAS28-СРБ и CDAI отмечалось уже через месяц терапии ($p=0,018$ и $p=0,042$ соответственно), а статистически значимое снижение уровня SDAI было зарегистрировано через 6 недель ($p=0,028$). В группе ЭТЦ также было отмечено быстрое снижение активности заболевания: снижение уровня DAS28-СРБ и CDAI отмечалось через месяц ($p=0,048$ и $p=0,037$ соответственно), а снижение уровня SDAI - через 8 недель ($p=0,011$). В группе ГЛМ статистически значимое снижение уровня DAS28-СРБ, SDAI, CDAI было достигнуто только через полгода терапии ($p=0,039$, $p=0,025$ и $p=0,008$ соответственно). В группе АДА статистически значимого снижения уровня DAS28-СРБ и SDAI было достигнуто через 3 месяца терапии ($p=0,025$ и $p=0,015$ соответственно), а снижение уровня CDAI отмечалось уже через 2 месяца терапии ($p=0,23$). Подробная динамика активности РА в каждой группе представлена в таблице 3.

Таблица 3

Динамика активности РА

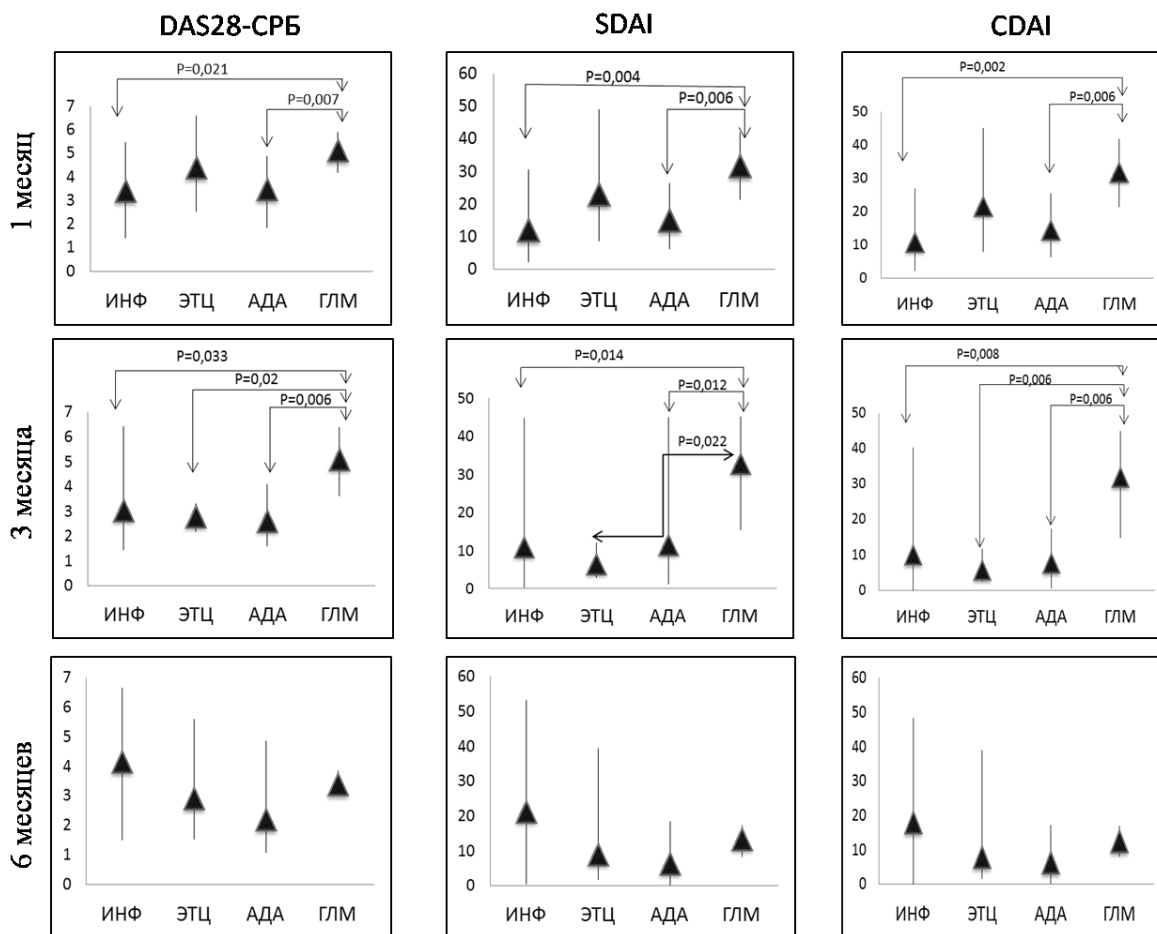
ГИБП	Индекс	Длительность терапии (недели)							p
		0	4	8	12	16	20	24	
ИНФ M±m	DAS28-СРБ	6,1±1,1	3,4±1,4	3,4±1,7	3,4±1,5	3,0±1,6	3,6±1,9	4,1±1,8	$p_{0,4} = 0,018$; $p_{0,12} = 0,011$
	SDAI	43,3±13,2	22,1±9,9	12,1±10,3	12,3±11,8	10,9±14,5	17,4±22,4	21,3±20,3	$p_{0,6} = 0,28$; $p_{0,12} = 0,018$
	CDAI	40,9±11,7	21,5±9,5	10,8±8,9	11,1±10,8	10,0±13,1	14,7±19	18±18,5	$p_{0,4} = 0,42$; $p_{0,6} = 0,07$ $p_{0,12} = 0,09$
ГЛМ M±m	DAS28-СРБ	6,1±0,9	5,1±0,5	5,0±0,8	5,1±1,0	5,1±1,2	4,0±0,8	3,4±0,3	$p_{0,24} = 0,039$
	SDAI	43,4±14,5	33,3±7,5	30,6±10,9	32,8±11,9	26,5±15,2	19,2±8,2	13,4±3,7	$p_{0,24} = 0,025$ $p_{4,24} = 0,025$
	CDAI	40,2±14,4	31,7±7,1	29,6±10,7	31,8±11,6	25,9±13,9	18,3±8,0	12,3±3,7	$p_{0,24} = 0,008$ $p_{4,24} = 0,035$; $p_{8,24} = 0,044$; $p_{12,24} = 0,022$

АДА M±m	DAS28-CPB	5,8±0,8	3,5±1,0	2,9±1,2	2,6±0,9	2,6±1,4	2,6±1,4	2,0±1,0	p _{0,12} =0,025; p _{0,16} =0,003; p _{0,24} <0,001; p _{4,24} =0,02
	SDAI	40,0±11,9	15,0±6,9	10,1±7,7	11,4±13,3	8,1±7,7	6,8±7,2	6,2±7,2	p _{0,12} =0,015; p _{0,16} =0,003; p _{0,24} <0,001; p _{4,24} =0,09
	CDAI	38,7±11,9	14,5±6,9	8,4±7,1	7,6±6,5	7,5±7,2	5,8±5,7	6,1±7,2	p _{0,8} =0,023; p _{0,12} =0,001; p _{0,16} <0,001; p _{0,24} <0,001; p _{4,16} =0,05; p _{4,24} =0,001
ЭТЦ M±m	DAS28-CPB	6,2±0,6	4,4±1,0	4,0±1,2	2,8±0,4	3,5±1,0	2,5±0,4	2,9±0,6	p _{0,4} = 0,048; p _{0,8} = 0,001 p _{0,16} < 0,001 p _{0,24} < 0,001 p _{4,14} = 0,005
	SDAI	44,1±10,1	23,0±11,3	19,6±12,2	6,5±3,3	14,3±7,1	5,3±2,6	8,9±8,8	p _{0,8} = 0,011; p _{0,16} < 0,001; p _{4,16} = 0,024; p _{0,24} < 0,001; p _{4,24} = 0,001; p _{8,24} = 0,034
	CDAI	42,4±10,1	21,6±10,7	16,7±11,0	5,9±3,4	13,3±6,8	4,6±2,7	7,9±8,6	p _{0,4} = 0,037; p _{0,8} = 0,003; p _{0,16} < 0,001; p _{0,24} < 0,001 p _{4,24} < 0,001; p _{8,24} < 0,001

Улучшение функционального статуса пациентов быстрее всего отмечалось у пациентов, получавших ИНФ - статистически значимое снижение HAQ было уже через месяц терапии (p=0,025), через 2 месяца улучшение наступило в группе ЭТЦ (p=0,006), статистически значимое снижение уровня HAQ в группе АДА – через 3 месяца терапии (p=0,001), а в группе ГЛМ за полгода улучшения функционального статуса пациентов не наблюдалось.

Статистически значимое различие между группами наблюдалось через месяц лечения: по всем индексам активности РА (DAS28-CPB, SDAI, CDAI) АДА и ИНФ превосходили ГЛМ (рис.1). Через 3 месяца терапии АДА, ИНФ и ЭТЦ превосходили ГЛМ. Однако, через полгода терапии различий между группами не отмечалось.

Сравнение эффективности между группами препаратов



В течение 6 месяцев терапии ИФНО- α в целом у половины пациентов (28 пациентов, 50,9%) были зарегистрированы нежелательные явления (НЯ). НЯ зарегистрированы у 10% пациентов, получавших АДА, 75% - ГЛМ, 50% - ИНФ, 58% - ЭТЦ. Наиболее часто наблюдались местные постинъекционные НЯ (18,2%) и инфекционные НЯ (16,4%). Было зарегистрировано 4 случая серьезных НЯ (7,3%), из них 1 случай наблюдался в группе ГЛМ (обострение заболевания, повлекшее госпитализацию), 3 случая – в группе ЭТЦ (поздняя послеоперационная фистула, лимфоидная реакция, токсический гепатит). Все серьезные НЯ повлекли за собой отмену препарата.

Следующим этапом нашей работы был фармакоэкономический анализ полугода лечения пациентов ИФНО- α . Был проведен анализ ЭТЦ, АДА и ИНФ. ГЛМ был исключен из анализа, так как в исследовании изучался незарегистрированный путь введения препарата (внутривенно в виде инфузий), и препарат продемонстрировал наихудшую эффективность.

Был произведен расчет прямых затрат на лечение пациентов различными ИФНО-α, результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4.

Прямые затраты на лечение пациентов различными ИФНО-α

ГИБП	Наименование затрат	Стоимость, руб.	Количество	Суммарная стоимость, руб.	Итого, тыс. руб.
ИНФ	Консультации врача	2471,4	32	79084,8	5092,91
	Внутривенные инфузии лекарственных средств	13629,68	39	531557,52	
	Инфликсимаб (лиофилизат по 100 мг во флаконах)	44767,96	100	4476796	
	Метотрексат (таблетки 2.5 мг, 50 шт)	200,61	20	4012,2	
	Раствор для инфузий	19,31	39	753,09	
	Система инфузионная для переливания растворов	18,0	39	702	
ЭТЦ	Консультации врача	2471,4	148,00	365767,20	8107,42
	Этанерцепт (раствор для подкожного введения 50 мг/мл, 1 мл)	46551,87	166,00	7727610,42	
	Метотрексат (таблетки 2.5 мг, 50 шт)	200,61	70,00	14042,70	
АДА	Консультации врача	2471,4	66	163112,4	8845,0
	Адалимуаб (раствор для подкожного введения, 40 мг/0.8 мл, 0.8 мл)	77490	112	8678880,0	
	Метотрексат (таблетки 2.5 мг, 50 шт)	200,61	15	3009,15	
Общий итог					22045,33

Таким образом, суммарные прямые затраты на все включенные в анализ КИ составили 22045327,48 рублей. При этом, прямые затраты на лечение 1 пациента ИНФ в течение полугода составили 636613,20 рублей, ЭТЦ - 279566,22, АДА - 884500,16 рублей. В дальнейшем полученные данные использовались для расчета стоимости единицы эффекта на фоне лечения конкретным ИФНО-α.

Был рассчитан показатель CER для оценки реальной стоимости достижения различных видов эффекта от терапии каждым ИФНО-α. Расчеты производились по формуле:

$$CER_z = DC / Ef_z, \text{ где}$$

CER_z – показатель стоимости единицы эффекта; DC – прямые затраты на лечение каждым ИФНО-α; Ef_z – единица эффекта (z указаны в таблице 5).

В связи с тем, что в настоящее время не существует единого общепринятого критерия достижения ремиссии или низкой активности заболевания (РЕМ/НАЗ) при лечении РА, в качестве единицы эффекта были взяты различные критерии: достижение цели (то есть, РЕМ/НАЗ) по шкалам активности РА DAS28-СРБ, SDAI, CDAI; достижение ремиссии по этим же шкалам, а также достижение ремиссии по всем шкалам активности и критерий Boolean (таблица 5).

Таблица 5

Достижение больными РА цели терапии, а также ремиссии через полгода терапии по различным критериям

Критерий		ИНФ (n=8)	ЭТЦ (n=29)	АДА (n=10)	z
РЕМ/НАЗ	DAS28-СРБ < 3,2	2 (25 %)	19 (65,5 %)	6 (60 %)	1
	SDAI ≤ 11	3 (37,5 %)	22 (75,8 %)	6 (60 %)	2
	CDAI ≤ 10	4 (50 %)	23 (79,3 %)	7 (70 %)	3
РЕМ	DAS28-СРБ < 2,6	1 (12,5 %)	12 (41,4 %)	6 (60 %)	4
	SDAI ≤ 3,3	1 (12,5 %)	3 (10,3 %)	4 (40 %)	5
	CDAI ≤ 2,8	1 (12,5 %)	2 (6,9 %)	5 (50 %)	6
	DAS28-СРБ < 2,6 + SDAI ≤ 3,3 + CDAI ≤ 2,8	1 (12,5 %)	2 (6,9 %)	4 (40 %)	7
	Критерий Boolean*	1 (12,5 %)	2 (6,9 %)	4 (40 %)	8

* Число припухших суставов (ЧПС) ≤ 1, Число болезненных суставов (ЧБС) ≤ 1, Общая оценка заболевания пациентом (ОАЗП) ≤ 1 см, СРБ ≤ 1 мг/дл.

Наибольшая частота развития РЕМ/НАЗ наблюдалась при лечении ЭТЦ (по DAS28-СРБ 65,5%; по SDAI 75,8 %, по CDAI 79,3 %) и АДА (по DAS28-СРБ 60 %; по SDAI 60 %, по CDAI 70 %). Достижение ремиссии по различным критериям наиболее часто наблюдалась при применении АДА (по DAS28-СРБ 60 %; по SDAI 40 %, по CDAI 50 %, ремиссия по всем трем шкалам – 40 %, по критерию Boolean 40 %).

Основываясь на полученных данных, был произведен расчет показателей CER для каждого исследуемого ИФНО-α. Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6

Стоимость единицы эффекта для исследуемых ИФНО-α.

CER _z , руб.	ИНФ	ЭТЦ	АДА
CER ₁	2546452,81	426706,33	1474167,0
CER ₂	1697635,20	368519,11	1474167,0
CER ₃	1273226,40	352496,54	1263571,71
CER ₄	5092905,61	675618,36	1474167,0

CER ₅	5092905,61	2702473,44	2211250,5
CER ₆	5092905,61	4053710,16	1769000,4
CER ₇	5092905,61	4053710,16	2211250,5
CER ₈	5092905,61	4053710,16	2211250,5

Полученные коэффициенты в определенной степени относительны. Очевидно, что с ужесточением критериев достижения ремиссии показатель CER увеличивается на порядок. Например, для ИНФ CER₁ составил более 2,5 млн рублей, в то время как CER₄ более 5 млн рублей.

Выводы.

1. Терапия ИФНО- α является высокоэффективной у пациентов, «не ответивших» на лечение метотрексатом: у 52,7% пациентов удалось достигнуть РЕМ/НАЗ в течение полугода терапии. Наибольшая частота достижения цели отмечалась на фоне терапии ЭТЦ (по DAS28-СРБ 65,5 %; по SDAI 75,8 %, по CDAI 79,3 %) и АДА (по DAS28-СРБ 60 %; по SDAI 60 %, по CDAI 70 %).
2. После 6 месяцев терапии ИФНО- α статистически значимых различий по индексам DAS28-СРБ, SDAI и CDAI между группами пациентов отмечено не было, но наиболее быстрый эффект отмечался у пациентов, получавших ИНФ и АДА (через 1 месяц), ЭТЦ (через 3 месяца).
3. Наиболее быстрое улучшение функционального статуса наблюдалось у пациентов, получавших ИФН (через 1 месяц) и ЭТЦ (через 2 месяца).
4. НЯ во время терапии ГИБП были зарегистрированы у 50,9 % пациентов, при этом, наиболее частыми НЯ были постинъекционные НЯ (18,2%) и инфекционные НЯ (16,4%), серьезные НЯ, потребовавшие отмены препарата, наблюдались в 7,3 % случаев.
5. Прямые затраты на лечение пациентов в течение 6 месяцев в исследовании составили 32082391,48 рублей. При этом, прямые затраты на лечение 1 пациента ИНФ в течение полугода составили 636613,20 рублей, ЭТЦ - 279566,22, АДА - 884500,16 рублей.
6. Стоимость единицы эффекта была наименьшей на фоне лечения ЭТЦ и АДА. Стоимость достижения цели по DAS28-СРБ составила 426706,33; по SDAI – 368519,11; по CDAI – 352496,54 рубля для ЭТЦ и соответственно 1474167,0; 1474167,0; 1263571,71 для АДА. В то же время, по наиболее жестким критериям Boolean наилучший профиль продемонстрировал АДА (2211250,5 рублей).

Список литературы.

1. Государственный реестр предельных отпускных цен
<https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (ссылка активна на 13.12.2017)
2. Котовская М.А., Никишина Н.Ю., Олюнин Ю.А. Персоналицированная медицина: предикторы эффективности терапии генно-инженерными биологическими препаратами при ревматоидном артрите. Современная ревматология. 2017;11(2):4-17. doi:[10.14412/1996-7012-2017-2-4-17](https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-4-17)
3. Ревматоидный артрит. Федеральные клинические рекомендации под ред. Насонова Е.Л., 2013 год.
4. Тарифное соглашение системы ОМС Красноярского края
http://www.krasmed.ru/commission_devel_prog_oms/tarifs.php (ссылка активна на 13.12.2017).
5. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Сороковиков И.В. Методологические основы анализа «затраты-эффективность». Фармакоэкономика: теория и практика. 2014; № 2: 23 – 27.
6. Smolen J.S., Landewé R., Bijlsma J., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Annals of the Rheumatic Diseases Published Online First: 06 March 2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715.