

А.В. Рудакова

ФГУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций» ФМБА, Санкт-Петербург

Фармакоэкономические аспекты терапии ингибиторами фактора некроза опухоли хронического увеита, рефрактерного к базисной терапии (в том числе ассоциированного с ювенильным идиопатическим артритом)

Контактная информация:

Рудакова Алла Всеволодовна, доктор фармацевтических наук, старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи НИИ детских инфекций ФМБА

Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, тел.: (812) 234-10-38; e-mail: rudakova_a@mail.ru

Статья поступила: 08.04.2011 г., принята к печати: 11.07.2011 г.

Терапия хронического увеита, рефрактерного к базисной терапии, при ювенильном идиопатическом артрите (ЮИА) — весьма сложная проблема в педиатрии. Существенный прогресс в данной области обеспечило внедрение в практику ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО), при этом в качестве наиболее эффективных в данной клинической ситуации препаратов рассматриваются адалимумаб и инфликсимаб (хотя инфликсимаб официально не одобрен при ЮИА). **Цель исследования:** оценка эффективности затрат на ингибиторы ФНО — адалимумаб и инфликсимаб при хроническом увеите, рефрактерном к базисной терапии (в том числе ассоциированном с ювенильным ревматоидным артритом). **Методы.** Осуществлено моделирование на основе проспективного когортного сравнительного клинического исследования. Анализ проведен методом «затраты-эффективность» с позиции системы здравоохранения и учетом социальной перспективы. **Результаты.** Показано, что частота и время достижения ремиссии не различаются при терапии инфликсимабом (по 5 мг/кг в 0–2–6 нед и в дальнейшем 1 раз в 6–8 нед) и адалимумабом (по 24 мг/м² 1 раз в 2 нед). При этом адалимумаб обеспечивает длительное поддержание ремиссии (отсутствие рецидивов у 60% пациентов в течение 40 мес наблюдения), тогда как при лечении инфликсимабом по истечении 1 года частота обострений возвращается к показателям, отмечавшимся до начала терапии. Доля пациентов без обострений при терапии инфликсимабом в течение 40 мес — 18,8%. Аналогичные результаты были получены в субпопуляции пациентов с хроническим увеитом, ассоциированным с ЮИА (при сроке наблюдения 20 мес в группе инфликсимаба доля пациентов без обострений — 11,1%, при терапии адалимумабом — 63,6%). В общей популяции пациентов с рефрактерным хроническим увеитом коэффициент «затраты-эффективность» в расчете на 1 пациента с поддержанием ремиссии в течение 3 лет при терапии адалимумабом в 2,1–2,8 раза ниже, чем при терапии инфликсимабом. При хроническом увеите, ассоциированном с ЮИА, различие коэффициента «затраты-эффективность» в расчете на 1 пациента с поддержанием ремиссии в течение 20 мес еще более выражено и составляет 3,9–5,1 раза в пользу адалимумаба. **Выводы.** Проведенный фармакоэкономический анализ позволяет сделать вывод о целесообразности терапии адалимумабом хронического увеита, рефрактерного к рутинной терапии. В то же время необходимо учитывать, что результаты проведенного исследования имеют предварительный характер, поскольку базируются на данных когортного исследования, включавшего небольшое количество пациентов. **Ключевые слова:** хронический увеит, ювенильный идиопатический артрит, инфликсимаб, адалимумаб, анализ эффективности затрат.

55

A.V. Rudakova

Federal State Enterprise «Research Institute for children's infections» FMBA, St. Petersburg

Pharmacoeconomic aspects of treatment with the inhibitors of tumor necrosis factor of the chronic uveitis refractory to the basic therapy (including an associated with juvenile idiopathic arthritis)

Therapy of chronic uveitis refractory to the basic treatment, in juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a very complex problem in pediatrics. Substantial progress in this area resulted after the implementation in practice of inhibitors of tumor necrosis factor (TNF), as the most effective in such clinical situation drugs adalimumab and infliximab are considered (although infliximab was not officially approved in JIA). **Objective.** To estimate the cost effectiveness of TNF inhibitors — adalimumab, and infliximab in chronic uveitis, refractory to the basic therapy (including associated with juvenile rheumatoid arthritis). **Methods.** A modeling on the basis of a comparative prospective cohort clinical study was carried out. The analysis was performed by the method «cost-effectiveness» from a position of health and social accounting perspective. **Results.** It was shown that the frequency and time of remission did not differ when treatment with infliximab (5 mg/kg at 0–2–6 weeks and further once in 6–8 weeks) and adalimumab (24 mg/m² once in 2 weeks). Adalimumab provides a long-term maintenance of remission (no recurrence in 60% of patients within 40 months of observation), whereas 1 year after the treatment with infliximab the frequency of exacerbations was returned to that observed before therapy. The proportion of patients without relapse in the treatment with infliximab for 40 months was 18.8%. Similar results were obtained in a subset of patients with chronic uveitis associated with JIA (with follow-up of 20 months of in a group of infliximab number patients without relapse was 11.1%, with adalimumab therapy — 63.6%). In the general population of patients with refractory chronic uveitis the factor «cost-effectiveness» calculated for a patient with the maintenance of remission for 3 years with adalimumab therapy was in 2.1–2.8 times less than in the treatment with infliximab. In chronic uveitis associated with JIA, the coefficient of difference «cost-effectiveness» calculated for a patient with the maintenance of remission for 20 months was even more pronounced and was 3.9–5.1 times in favor of adalimumab. **Conclusions.** The realized pharmacoeconomic analysis suggests the feasibility of adalimumab treatment of chronic uveitis refractory to routine therapy. At the same time be aware that the results of the study are preliminary in nature, as they are based on data from a cohort study, which included a small number of patients. **Key words:** chronic uveitis, juvenile idiopathic arthritis, infliximab, adalimumab, cost-effectiveness analysis.

Хронический увеит встречается у 8–40% детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА) [1]. В 15–17% случаев увеит при ревматоидном артрите завершается слепотой [2]. Инвалидность по зрению у детей, у которых артрит начался в возрасте до 3 лет, составляет 80% [3], поэтому требуется ранняя и достаточно агрессивная терапия, включающая в ряде случаев ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО).

Эффективность инфликсимаба и адалимумаба у пациентов с хроническим увеитом была ранее продемонстрирована в ряде клинических исследований [4–9]. Кроме того, доказана высокая эффективность инфликсимаба по сравнению с этанерцептом. Так, в США клиническое улучшение через 1 год от начала терапии было выявлено у всех пациентов в группе инфликсимаба и лишь у 33% — при терапии этанерцептом; $p = 0,002$ [10]. В Канаде хороший и умеренно выраженный ответ на терапию инфликсимабом был получен у 92% пациентов, тогда как на терапию этанерцептом — у 54%; $p = 0,048$ [11]; в Германии — у 92–100 ($p = 0,004$) и 59–65% пациентов, соответственно [12]. В связи с этим в Консенсусе по применению биологических агентов в терапии ревматологических заболеваний указывается, что не существует доказательств преимущества в эффективности того или иного ингибитора ФНО при ЮИА, но при ассоциированном с ЮИА увеите таковые имеются у адалимумаба и инфликсимаба по сравнению с этанерцептом [13]. Хотя инфликсимаб официально не одобрен для применения при ЮИА, затраты на него возмещаются при ЮИА и увеите в половине провинций Канады [14].

Весьма интересно сравнительное проспективное открытое многоцентровое когортное исследование, в котором оценивались эффективность и безопасность адалимумаба и инфликсимаба при хроническом неинфекционном увеите у детей [15]. У большинства пациентов (22 из 33) увеит был ассоциирован с ЮИА, у двух больных — болезнью Бехчета, у одного — саркоидозом. Основные характеристики в группах сравнения не различались (табл. 1). После включения пациентов в исследование предшествующая терапия отменялась за исключением кортикостероидов, введение которых (1–2 мг/кг преднизолона в сут)

продолжалось в течение как минимум 6 нед, а затем прекращалось при достижении ремиссии. Инфликсимаб вводился в виде длительной внутривенной инфузии в условиях стационара в дозе 5 мг/кг на 0–2–6-й нед, а затем каждые 6–8 нед в течение как минимум 1 года. Терапию метотрексатом в очень низкой дозе (5–7,5 мг/нед) в группе инфликсимаба продолжали или начинали одновременно с назначением препарата для предотвращения формирования аутоантител. Адалимумаб назначался в виде подкожных инъекций в дозе 24 мг/м² каждые 2 нед в течение не менее 1 года.

На протяжении первого года терапии ингибиторами ФНО у 31 из 33 детей была достигнута полная ремиссия. У двух детей с ЮИА ответ на терапию ингибиторами ФНО не получен: по одному пациенту в группах адалимумаба ($n = 12$) и инфликсимаба ($n = 10$).

В дальнейшем анализ проводился у пациентов, ответивших на терапию. Время достижения ремиссии (в группе адалимумаба медиана составила 12 нед (8–16 нед), в группе инфликсимаба — 10 нед (6–18 нед), $p > 0,05$) и отмены кортикостероидов (в течение первых 6 мес после начала анти-ФНО-терапии) в группах сравнения не различались. У всех пациентов, достигших ремиссии, обострения увеита на протяжении первого года терапии отсутствовали.

Через 40 мес терапии в ремиссии оставались 60% пациентов из группы адалимумаба и 18,8% пациентов из группы инфликсимаба; $p < 0,02$. Из пациентов, у которых отмечались рецидивы, через 40 мес наблюдения частота рецидивов в группе инфликсимаба была достоверно выше, чем в группе адалимумаба: 3 (1–5) и 1 (1–3), соответственно; $p < 0,001$. В целом за 40 мес наблюдения медиана числа обострений в год в группе инфликсимаба статистически достоверно не изменилась по сравнению с терапией без ингибиторов ФНО: 3 (1–5) и 3 (2–7). В группе адалимумаба, напротив, медиана числа обострений в год существенно снизилась: 1 (1–3) и 4 (2–6); $p < 0,001$.

Кроме того, был проведен дополнительный анализ в группе пациентов с ЮИА. В данном случае максимальная одинаковая длительность наблюдения в группах сравнения — 20 мес. При этом в ремиссии оставались 63,6% в группе

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование [15]

Параметры	Адалимумаб ($n = 16$)	Инфликсимаб ($n = 17$)
Возраст, лет	8,4	10,4
Пол (доля девочек, %)	62,5	58,8
Возраст в момент диагностики увеита, лет	5,4	5,8
Продолжительность увеита, мес	13	12
Дети с ассоциированными аутоиммунными заболеваниями, %	81,2	70,5
Возраст в момент дебюта сопутствующего аутоиммунного заболевания, лет	2,6	2,4
Длительность сопутствующего аутоиммунного заболевания при дебюте увеита, мес	8	10
Промежуток времени между дебютом увеита и началом терапии ингибиторами ФНО, мес	48	40
Доза пероральных кортикостероидов, мг/кг	1,2	1,3
Кумулятивная доза кортикостероидов до начала терапии ингибиторами ФНО, мг	960	840
Продолжительность предшествующей терапии кортикостероидами, мес	9	8
Продолжительность предшествующей терапии базисными препаратами, мес	24	21
Кумулятивная продолжительность активного увеита, мес	6	5
Количество предшествующих обострений	4	3
Количество пациентов с осложнениями хронического увеита, %	31,2	23,5

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: ФНО — фактор некроза опухоли.

адалимумаба (7 из 11) и 11,1% — в группе инфликсимаба (1 из 9); $p < 0,02$. Ни время достижения ремиссии, ни время отмены стероидов в группах сравнения не различались.

Что касается переносимости терапии, серьезные побочные эффекты отмечались в группе инфликсимаба у 4 пациентов (у двух пациентов — по 1 эпизоду лейкопении, у 1 — увеличение активности печеночных ферментов в 3 раза, у 1 — тяжелая реакция на инфузию — сыпь, гипотензия, респираторный дистресс, потребовавшие отмены терапии). При терапии адалимумабом 5 пациентов отметили боль или дискомфорт в месте инъекции, причем у 2 была выражена местная реакция. Отмены адалимумаба ни в одном случае не потребовалось.

Данное исследование продемонстрировало, что адалимумаб более эффективен, чем инфликсимаб при длительной терапии хронического увеита (в том числе ассоциированного с ЮИА), несмотря на одинаковую частоту достижения ремиссии. Таким образом, подтверждены результаты ранее проведенных исследований, показавших существенное снижение со временем эффективности инфликсимаба при хроническом увеите у детей [4].

Наряду с клинической эффективностью и переносимостью терапии к числу основных характеристик любой медицинской технологии относятся фармакоэкономические параметры, поэтому целью исследования стала оценка эффективности затрат на ингибиторы ФНО при хроническом увеите (в том числе ассоциированном с ЮИА), рефрактерном к базисной терапии.

Цена препаратов соответствовала средневзвешенным ценам государственных закупок с 01.01.2011 по 09.03.2011 гг. (компания ООО «Форсайт» — проект «Курсор»): инфликсимаб (Ремикейд), флакон 100 мг — 46 300 руб.; адалимумаб (Хумира), шприц 40 мг № 2 — 79 540 руб. При расчете предполагали, что средняя масса тела ребенка — 40 кг. При проведении анализа чувствительности оценивали также величину затрат на инфликсимаб с учетом предельной отпускной цены производителя, зарегистрированной

на 2011 г., с учетом НДС (флакон 100 мг — 45 597 руб.). При расчете затрат на инфликсимаб предполагали, что цена введения соответствует одному дню пребывания в дневном стационаре, а при обострении предполагалась госпитализация. Затраты на терапию пациента в стационаре соответствовали тарифу ОМС по Санкт-Петербургу в 2011 г. [16]. Горизонт исследования — 3 года. При расчете не прямых затрат учитывали выплаты по листкам нетрудоспособности родителям пациентов при обострении, исходя из средней заработной платы в РФ с учетом коэффициента занятости [www.gks.ru].

Результаты оценки эффективности затрат представлены в табл. 2.

Очевидно, что эффективность затрат на адалимумаб существенно (в 2,4 раза) выше, чем на инфликсимаб. Для оценки надежности полученного результата проведен анализ чувствительности (табл. 3).

Результаты анализа чувствительности показывают, что при всех проанализированных вариантах эффективность затрат на адалимумаб как минимум в 2 раза выше по сравнению с инфликсимабом.

Отдельно был проведен анализ эффективности затрат у детей с увеитом, ассоциированным с ЮИА (временной горизонт исследования — 20 мес) (табл. 4).

В данном случае различие в эффективности затрат между инфликсимабом и адалимумабом еще более выражено, чем в общей популяции пациентов с хроническим увеитом, и составляет 4,5 раза.

Анализ чувствительности показал, что выявленное различие сохраняется и при изменении параметров моделирования в реальных пределах (табл. 5).

Результаты проведенного исследования, безусловно, имеют предварительный характер, поскольку базируются на результатах когортного исследования, включавшего небольшое количество пациентов.

Впрочем, группы сравнения были сопоставимы по всем значимым параметрам, а выявленные различия по спо-

Таблица 2. Эффективность затрат на ингибиторы ФНО при хроническом увеите у детей (в том числе ассоциированном с ЮИА); базовый вариант, прямые медицинские затраты

Препарат	Затраты на ингибитор ФНО, тыс. руб.	Затраты на терапию обострений, тыс. руб.	Общая величина затрат, тыс. руб.	Затраты–эффективность, тыс. руб./1 пациент без обострений в течение 3 лет
Инфликсимаб	2233,1	141,9	2375,0	12 633,0
Адалимумаб	3102,1	23,3	3125,4	5209,0

Примечание. Здесь и в табл. 3–5: ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.

Таблица 3. Коэффициент «затраты–эффективность» для ингибиторов ФНО при хроническом увеите у детей (в том числе ассоциированном с ЮИА); тыс. руб./1 случай поддержания ремиссии в течение 3 лет (анализ чувствительности)

Вариант	Инфликсимаб	Адалимумаб
Прямые медицинские затраты, средневзвешенная цена инфликсимаба по госзакупкам за 2011 г., 50% инъекций инфликсимаба — через 6 нед, 50% инъекций инфликсимаба — через 8 нед (базовый вариант)	12 633,0	5209,0
Прямые медицинские затраты, зарегистрированная цена инфликсимаба на 2011 г. с учетом НДС, 50% инъекций инфликсимаба — через 6 нед, 50% инъекций инфликсимаба — через 8 нед	12 453,6	5209,0
Прямые медицинские затраты, средневзвешенная цена инфликсимаба по госзакупкам за 2011 г., 100% инъекций инфликсимаба — через 6 нед	14 612,8	5209,0
Прямые медицинские затраты, средневзвешенная цена инфликсимаба по госзакупкам за 2011 г., 100% инъекций инфликсимаба — через 8 нед	11 148,3	5209,0
Прямые медицинские и не прямые затраты (анализ с учетом социальной перспективы), средневзвешенная цена инфликсимаба по госзакупкам за 2011 г., 50% инъекций инфликсимаба — через 6 нед, 50% инъекций инфликсимаба — через 8 нед	12 855,3	5220,5

Таблица 4. Эффективность затрат на ингибиторы ФНО при увеите, ассоциированном с ЮИА

Препарат	Затраты на ингибитор ФНО, тыс. руб.	Затраты на терапию обострений, тыс. руб.	Общая величина затрат, тыс. руб.	Затраты–эффективность, тыс. руб./1 пациент без обострений в течение 20 мес
Инфликсимаб	1302,7	51,9	1354,6	12 203,6
Адалимумаб	1710,1	7,0	1717,1	2699,8

Таблица 5. Коэффициент «затраты–эффективность» для ингибиторов ФНО при хроническом увеите, ассоциированном с ЮИА; тыс. руб./1 случай поддержания ремиссии в течение 20 мес (анализ чувствительности)

Вариант	Инфликсимаб	Адалимумаб
Прямые медицинские затраты, средневзвешенная цена инфликсимаба по госзакупкам за 2011 г., 50% инъекций инфликсимаба — через 6 нед, 50% инъекций инфликсимаба — через 8 нед (базовый вариант)	12 203,6	2699,8
Прямые медицинские затраты, зарегистрированная цена инфликсимаба на 2011 г. с учетом НДС, 50% инъекций инфликсимаба — через 6 нед, 50% инъекций инфликсимаба — через 8 нед	12 025,6	2699,8
Прямые медицинские затраты, средневзвешенная цена инфликсимаба по госзакупкам за 2011 г., 100% инъекций инфликсимаба — через 6 нед	13 879,5	2699,8
Прямые медицинские затраты, средневзвешенная цена инфликсимаба по госзакупкам за 2011 г., 100% инъекций инфликсимаба — через 8 нед	10 526,4	2699,8
Прямые медицинские и непрямые затраты (анализ с учетом социальной перспективы), средневзвешенная цена инфликсимаба по госзакупкам за 2011 г., 50% инъекций инфликсимаба — через 6 нед, 50% инъекций инфликсимаба — через 8 нед	12 340,6	2692,1

способности препаратов поддерживать ремиссию в течение длительного времени — статистически высоко достоверными. Результаты клинического исследования показали, что адалимумаб и инфликсимаб не различаются по частоте и времени достижения ремиссии, но при терапии адалимумабом ответ сохранялся у большинства пациентов в течение длительного времени, тогда как терапия инфликсимабом приводила к частой потере ремиссии по истечении 1 года терапии. Результаты практически не различались в общей популяции детей с хроническим увеитом и у детей с увеитом, ассоциированным с ЮИА.

Что касается фармакоэкономических аспектов терапии, коэффициент «затраты/эффективность», рассчитанный по результатам данного исследования, существенно ниже для адалимумаба по сравнению с инфликсимабом и в общей популяции пациентов с хроническим увеитом (в 2,1–2,8 раза), и у пациентов с увеитом, ассоциированным с ЮИА (в 3,9–5,1 раза), независимо от перспективы исследования.

Таким образом, предварительный фармакоэкономический анализ позволяет сделать вывод о целесообразности терапии адалимумабом хронического увеита (в том числе ассоциированного с ЮИА), рефрактерного к рутинной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Скуркович С.В., Румянцев А.Г., Делягин В.М. и др. Первый опыт применения антиинтерферона-гамма при ревматоидном увеите // РМЖ. — 2003; 4 (4): 152–155.
- Dolfus H. Eye involvement in children's rheumatic diseases // Baillieres Clin. Rheumatology. — 1998; 12 (2): 309–328.
- Катаргина Л.А., Хватова А.В., Кричевская Г.И. и др. Клинические вариации и иммунологические особенности ревматоидных увеитов у детей раннего возраста // Вестник офтальмологии. — 2001; 1: 30–33.
- Simonini G., Zannin M.E., Caputo R. et al. Loss of efficacy during long-term infliximab therapy for sight-threatening childhood uveitis // Rheumatology. — 2008; 47: 1510–1514.
- Ardoin S.P., Kredich D., Rabinovich E. et al. Infliximab to treat chronic noninfectious uveitis in children: retrospective case series with long-term follow-up // Am.J. Ophthalmol. — 2007; 144: 844–849.
- Suhler E.B., Smith J.R., Giles T.R. et al. Infliximab therapy for refractory uveitis: 2-year results of a prospective trial // Arch. Ophthalmol. — 2009; 127: 819–822.
- Vazquez-Cobian L.B., Flynn T., Lehman T.J. Adalimumab therapy for childhood uveitis // J. Pediatr. — 2006; 149: 572–575.
- Biester S., Deuter C., Michels H. et al. Adalimumab in the therapy of uveitis in childhood // Br. J. Ophthalmol. — 2007; 91: 319–324.
- Tynjala P., Kotaniemi K., Lindahl P. et al. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis associated chronic anterior uveitis // Rheumatology. — 2008; 47: 339–344.
- Galor A., Perez V.L., Hammel J.P., Lowder C.Y. Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation // Ophthalmology. — 2006; 113 (12): 2317–2323.
- Saurenmann R.K., Levin A.V., Rose J.B. et al. Tumor necrosis factor-inhibitors in the treatment of childhood uveitis // Rheumatology. — 2006; 45: 982–990.
- Foeldvari I., Nielsen S., Kummerle-Deschner J. et al. Tumor necrosis factor-blocker in treatment of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis refractory to second line agents: results of a multinational survey // J. Rheumatol. — 2007; 34: 1146–1150.
- Furst D., Keystone E., Fleischmann R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases 2009 // Ann. Rheum. Dis. — 2010; 69 (Suppl. I): 2–29.
- Leblanc C., Tucker L., Donald S. et al. Biologic therapy for pediatric rheumatic diseases — is Canada doing enough? // J. Rheumatol. — 2010; 37: 1296–1297.
- Simonini G., Taddio A., Cattalini M. et al. Prevention of flare recurrences in childhood-refractory chronic uveitis: an open-label comparative study of adalimumab versus infliximab // Arthritis Care & Research. — 2011; 63 (4): 612–618.
- 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>