



## Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН

### Проблема выбора биологического БПВП после прекращения терапии ингибитором ФНО по материалам NICE (2010).

*Е. Л. Насонов, Д. В. Горячев*

В настоящее время показано, что применение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при РА обладает высокой эффективностью и допустимым риском развития нежелательных эффектов. Основным препятствием широкого применения ГИБП в клинической практике является проблема их высокой стоимости. Именно экономический аспект становится одним из важных факторов для выработки рекомендаций по включению ГИБП в терапию ревматических заболеваний.

В последнем анализе NICE (2010 г) для выработки рекомендаций по использованию ГИБП после неудачи применения ингибитора ФНО вопрос затратной эффективности становится ведущим.

Обобщенные данные по эффективности основных ГИБП у больных с предшествующим применением как минимум одного ингибитора ФНО представлены в сводных таблицах. Приведем их, для демонстрации очевидного дефицита данных для решения вопроса об оптимальной терапии после неудачи применения ингибитора ФНО (Приложение 1, стр. 5).

Видно, что представленных данных недостаточно, чтобы делать столь бы то ни было обоснованный вывод о преимуществе выбора того или иного вмешательства у больных, прекративших применение первого ингибитора ФНО.

Единственное прямое сравнение в рамках исследования REFLEX позволило выявить достоверно более значимое снижение значения DAS28 у больных, получающих ритуксимаб, нежели препарат из группы ингибиторов ФНО: -1,34 (95%ДИ -1,54 ÷ -1,15) и -0,93 (95% ДИ -1,28 ÷ -0,59), соответственно.

Группой аналитиков NICE проведен анализ данных на основе представленных исследований, позволяющий провести не прямое сравнение эффективности абатацепта и ритуксимаба (т.н. *polled analysis*). Разницы в частоте ответа на терапию препаратами по критериям ACR не выявлено. Принцип непрямого сравнения заключался в анализе отличий отношения вероятности ответа на препарат к таковой

в группе плацебо. Математический метод позволил в определенной мере обойти неприемлемое на сегодняшний день, в основном по коммерческим соображениям, прямое сравнение препаратов. Однако для скептиков в этом случае остается возможность приводить возражения в отношении сделанного вывода. Можно говорить, о том, что группа плацебо не была однотипна в исследовании REFLEX и ATTAIN. Так действительно близкие значения ответов по ACR20/50/70 (см таблицы) не согласовывались с существенной разницей в снижении индекса DAS. Может это свидетельствует о более высокой резистентной к терапии популяции исследования ATTAIN?

Безусловно, серьезный дефицит клинических данных, связанный как с отсутствием контролируемых исследований на определенных группах больных, так и с ограничениями по прямому сравнению друг с другом ГИБП ставит ряд серьезных вопросов, на которые сегодня нельзя прямо ответить, например:

- «Какова эффективность вмешательства с использованием ГИБП в сравнении с синтетическим или другим ГИБП?»
- «Можно ли объединить ингибиторы ФНО в группу с аналогичной клинической эффективностью?».

Единственный выход на сегодняшний момент разработка методов, позволяющий с определенной долей уверенности делать выводы на основе имеющихся данных. Именно поэтому значимым методологическим подходом для выбора наиболее оптимального применения ГИБП становится моделирование. То есть, моделирование представляет собой попытку заполнить вакуум данных. Ведь нельзя оценить затратную эффективность определенного вмешательства, не имея данных по эффекту и затратам.

В анализе NICE приведены результаты сравнения использования ГИБП после прекращения терапии первым ингибитором ФНО.

В анализе приведены результаты, полученные при использовании пяти моделей, каждая из которых спроектирована производителем ГИБП, для теоретического обоснования затратной эффективности производимого препарата. Основной принцип построения моделей заключается в математическом описании изменений индекса HAQ на протяжении терапии. Далее следуют возможные варианты этого описания и различные допущения и особенности подсчета затрат.

Единственной независимой (по крайней мере, официально) моделью является Бирмингемская, используемая NICE для клинико-экономической оценки препаратов.

Не делая однозначного вывода, эксперты NICE дают результаты затратной эффективности препаратов, в приведенных 6 моделях. Сравнение результатов, полученных в разных моделях затруднительно по причине того, что оценивались разные стратегии. Однако определенные выводы могут быть сделаны.

Результаты напрямую подходящие для сравнения применения ГИБП после использования ингибитора ФНО приведены в модели Bristol-Myers Squibb. Среди других эта модель дает наиболее оптимистичную оценку применения абатацепта. Тем не менее, абатацепт по сравнению с ритуксимабом имеет прирост отношения затратной эффективности (ICER) равную 20438 £. Т.е. при лечении абатацептом за дополнительный год качественной жизни (QALY), не получаемой на терапии ритуксимабом, приходится дополнительно затрачивать более 20 тыс £. При сравнении с применением второго ингибитора ФНО дополнительные затраты увеличиваются до 23 тыс £. Учитывая и без того, относительно высокую затратную эффективность ритуксимаба при сравнении со стандартной последовательностью БПВП (от 10 тыс £ в модели Abbott до 21 тыс £ в Бирмингемской модели) выбор между двумя препаратами: ритуксимаб и абатацепт становится очевидным в пользу первого.

Вопрос о клинико-экономическом преимуществе ритуксимаба перед применением ингибиторов ФНО решен в 5 из 6 моделей, исключение составила модель Wyeth Pharmaceuticals.

Вообще следует отметить некоторую зависимость результатов от компании производителя, создающего модель для прогноза. В полученной на основе данных анализа таблице (таблица 1) дано упрощенное и схематичное представление о соотношении затраты/полезность. С точки зрения клинико-экономического анализа - наиболее оптимально применение препарата с наиболее низким значением затрат на 1 QALY.

Таблица 1

**Отношение затраты/полезность для биологических БПВП по результатам моделирования**

Препарат	Отношение затраты/полезность (затраты на 1 QALY), x10тыс£				
	Abbott Laboratories	Schering-Plough	Roche Products	Bristol-Myers Squibb	Birmingham RA model
Стандартные БПВП	15,9	4,9	13,5		22,8
Абатацепт	21,6	8,9	15,3	15,0-15,5	28,3
Адалимуаб	15,8	8,1	14,3	14,5*	25,8
Инфликсимаб	18,5	7,4	14,1	14,5*	25,9
Ритуксимаб	13,6	6,2	11,6	14,4	22,3
Этанерцепт	15,8	8,0	14,5	14,5*	26,6

\* - усреднено для всех ингибиторов ФНО  
Серым цветом обозначен результат для трех препаратов с минимальными значениями затрат на 1 QALY

Во всех представленных моделях ритуксимаб входит в группу препаратов с минимальным значением затрат на 1 QALY, а для 3 из 4 моделей этот показатель оказался ниже чем для стандартных БПВП. Очевидно, что абатацепт представляет собой препарат с максимально высоким значением затрат на 1 QALY, даже в модели Bristol-Myers Squibb.

Обращает внимание небольшая разница показателя между стандартными и ГИБП. В спроектированной нами модели (принцип построения аналогичен Бирмингемской)<sup>1</sup> для российской популяции разрыв между затратами на препараты группы ингибиторов ФНО и стандартными БПВП был близок к трехкратному (при переводе в среднем 12,5 тыс. и 4,4 тыс. £). Объяснение подобного отличия связано это с высокой стоимостью мониторинга и госпитализации пациентов в экономически развитых странах, расчет на оригинальные препараты, учет применения циклоспорина и препаратов золота, включение в стоимость лечение нежелательных эффектов и стоимость эндопротезирования.

Таким образом, результат клинико-экономического анализа применения ГИБП после неудачи использования предшествующего ингибитора ФНО дает основание считать наиболее оптимальным выбор ритуксимаба, абатацепт – если и обладает более высокой эффективностью, что совсем не очевидно, то высокие затраты делают его выбор неоптимальным.

---

<sup>1</sup> Горячев Д.В., Эрдес Ш.Ф., Насонов Е.Л. Фармакоэкономический анализ применения тоцилизумаба в терапии ревматоидного артрита. Имитационное моделирование. Научно-практическая ревматология, 2010, №2, 87-102.

**Адалимуаб**

Исследование	Число больных	Длительность наблюдения (мес.)	ACR20/50/70	Среднее значение изменения DAS	Среднее значение изменения HAQ
Bennett 2005	26	6	НП/НП/НП	-1,70	-0,31
Bombardieri 2007	899	3	60/33/13	-1,90	-0,48
Nikas 2006	24	12	75/50/33	НП	НП
Wick 2005	27	6	70/НП/НП	-1,30	НП
Van der Bijl 2008	41	3	46/27/12	-1,50	-0,21
НП – не представлено					

**Этанерцепт**

Исследование	Число больных	Длительность наблюдения (мес.)	ACR20/50/70	Среднее значение изменения DAS	Среднее значение изменения HAQ
Bingham 2009	201	4	42/18/8	-1,60	-0,35
Buch 2005	25	3	72/64/20	НП	НП
Buch 2007	95	3	38/24/15	-0,47	НП
Cohen 2005	24	3	НП/НП/НП	-1,80	НП
Heraoui 2004	25	3	58/21/4	НП	-0,45
Iannone 2007	37	6	НП/НП/НП	-0,90	0,00
Laas 2008	49	>9	НП/НП/НП	-0,47	НП
НП – не представлено					

**Данные по эффективности второго ингибитора ФНО без рассмотрения зависимости эффекта от конкретного препарата, т.е. эффект класса в целом**

Исследование	Число больных	Длительность наблюдения (мес.)	ACR20/50/70	Среднее значение изменения DAS	Среднее значение изменения HAQ
Hyrich 2009	818	>6	НП	НП	-0,11
Gomez-Reino 2006	448	24	НП	НП	НП
Solau-Gervais 2006	70	>3	НП	НП	НП
Hjardem 2007	235	3	НП	-1,00	НП
Duftner 2008	109	до 48	НП	НП	НП
Karlosson 2008	337	3	49/26/7	НП	НП
Blom 2009	197	6	НП	-0,92	НП
Finckh 2009	163	11 (медиана)	НП	-0,88	НП
НП – не представлено					

**Ритуксимаб**

Исследование	Число больных	Длительность наблюдения (мес.)	ACR20/50/70	Среднее значение изменения DAS	Среднее значение изменения HAQ
<b>REFLEX (РКИ)</b>					
Ритуксимаб	308	6	52/27/12	1,90	-0,40
Плацебо	209	6	18/5/1	-0,40	-0,10
<b>Не РКИ</b>					
Vokarewa 2007	48	12	НП	НП	НП
Jois 2007	20	6	НП	НП	НП
Keystone	НП	6	65/33/12	НП	НП
Assous 2008	50	6	НП	НП	НП
Thurlings 2008	24	6	НП	НП	НП
Finckh 2009	155	11	НП	-1,61	НП
<b>Продолженное REFLEX</b>					
Курс 1	480	НП	71/39/14	НП	НП
Курс 2	307	НП	73/43/21	НП	НП
Курс 3	235	НП	73/48/26	НП	НП
<b>Обобщенный анализ</b>					
Курс 1	500	НП	61/30/12	НП	-0,45
Курс 2	355	НП	70/41/19	НП	-0,48
Курс 3	264	НП	71/47/25	НП	-0,53
Курс 4	178	НП	64/42/21	НП	-0,50
Курс 5	84	НП	64/42/23	НП	-0,56
НП – не представлено					

**Абатацепт**

Исследование	Число больных	Длительность наблюдения (месяцы)	ACR20/50/70	Среднее значение изменения DAS	Среднее значение изменения HAQ
<b>ATTAIN</b>					
Абатасепт	258	6	50/20/10	-1,98	-0,45
Плацебо	133	6	20/4/2	-0,07	-0,11
<b>Продолженное ATTAIN (не ИТТ анализ)</b>					
Абатасепт	192	12	65/32/18	-2,33	-0,52
Абатасепт	151	24	75/46/23	-2,66	-0,62
Абатасепт	132	36	82/51/23	-2,85	-0,65
Абатасепт	113	48	76/46/19	-2,79	-0,58
Абатасепт	79	60	74/51/23	-2,90	-0,56
ARRIVE	1046	6	НП	-2,00	-2,33
НП – не представлено					