ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Фармакоэкономические аспекты терапии ингибиторами янус-киназ пациентов с ревматоидным артритом, не ответивших на стандартные базисные противовоспалительные препараты

А.В. Рудакова

Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, г. Санкт-Петербург

Для корреспонденции:

А.В. Рудакова. Санкт-Петербург, 197376, ул. проф. Попова, 14.
rudakova_a@mail.ru

Для цитирования:

Рудакова А.В. Фармако-экономические аспекты терапии ингибиторами янус-киназ пациентов с ревматоидным артритом, не ответивших на стандартные базисные противовоспалительные препараты. Клин фармакол тер 2020;29(3):67-72. [Rudakova AV. Pharmacoeconomics of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis who had inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs. Kliniches kaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2020; 29(3):67-72 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-67-72.

Ингибиторы янус-киназ — новые пероральные препараты с доказанной эффективностью при ревматоидном артрите (РА). В Российской Федерации (РФ) зарегистрированы 3 препарата, относящиеся к данному классу: тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб.

Цель. Оценка эффективности затрат на ингибиторы янус-киназ, назначаемые пациентам с РА в комбинации со стандартными базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) при неэффективности стандартной базисной терапии, и анализ влияния на бюджет более частого применения ингибиторов янус-киназ в клинической практике.

Материал и методы. Оценка проводилась с позиции системы здравоохранения для популяции пациентов с неэффективностью терапии стандартными БПВП. Анализ клинико-экономической эффективности базировался на результатах сетевого мета-анализа рандомизированных клинических исследований. В качестве критериев клинической эффективности использовали количество дополнительных лет жизни с учетом качества (QALY), рассчитанное на основе ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20, ACR50 и ACR70), а также частоту ремиссии по DAS28-СРБ. Временной горизонт клинико-экономического анализа составил 24 недели. Анализ влияния на бюджет проводили с горизонтом 4 года на основе ранее опубликованных данных фармакоэпидемиологического исследования. Затраты на терапию упадацитинибом рассчитывали на основе планируемой цены регистрации (38245,97 руб. за упаковку №28), а генно-инженерными биологическими препаратами и другими ингибиторами янус-киназ — на основе

зарегистрированных цен. Во всех случаях учитывали НДС и средневзвешенную предельную оптовую надбавку по РФ с учетом количества населения в регионах (11,61%). Анализ осуществляли без дисконтирования.

Результаты. В базовом варианте анализа при любом критерии оценки клинической эффективности лекарственных препаратов упадацитиниб является экономически более эффективным по сравнению с тофацитинибом и барицитинибом. Затраты на 1 дополнительный QALY при терапии упадацитинибом на 16,9% и 26,8% меньше, чем при терапии барицитинибом и тофацитинибом, соответственно. Затраты на 1 дополнительный случай ремиссии при терапии упадацитинибом на 30,2% и 45,0% меньше, чем при терапии барицитинибом и тофацитинибом, соответственно. Анализ влияния на бюджет показал, что использование ингибиторов янус-киназ с учетом сделанных допущений обеспечит экономию 3,5% средств по сравнению с текущей терапией, причем с каждым годом экономия средств будет увеличиваться на фоне увеличения доли пациентов, получающих препараты данного класса.

Заключение. В соответствии с результатами моделирования, комбинация упадацитиниба со стандартными БПВП (метотрексатом) характеризуется более высокой клинико-экономической эффективностью по сравнению с комбинацией БПВП с тофацитинибом и барицитинибом. Более частое назначение ингибиторов янус-киназ не повлечет за собой увеличение нагрузки на бюджет системы здравоохранения.

Ключевые слова. Ревматоидный артрит, ингибиторы янус-киназ, генно-инженерные

биологические препараты, стандартные базисные противовоспалительные препараты, эффективность затрат, анализ влияния на бюджет.

Ингибиторы янус-киназ — таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП), обладающие доказанной эффективностью в лечении ревматоидного артрита (РА). Результаты рандомизированных контролируемых исследований показали, что ингибиторы янус-киназ по эффективности и профилю безопасности по крайней мере не уступают генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП) [1,2]. При этом они могут применяться при РА как в комбинации со стандартными базисными противовоспалительными препаратами (сБПВП), в частности, метотрексатом, так и в виде монотерапии [3]. В настоящее время в РФ зарегистрированы 3 препарата, относящихся к данному классу: тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб.

Целью исследования была оценка эффективности затрат на ингибиторы янус-киназ, назначаемые пациентам с РА в комбинации со сБПВП при неэффективности стандартной базисной терапии, и анализ влияния на бюджет системы здравоохранения более частого применения ингибиторов янус-киназ в клинической практике.

Материал и методы

Оценка клинико-экономической эффективности. Оценка клинико-экономической эффективности проводилась с позиции системы здравоохранения для популяции пациентов с неэффективностью терапии сБПВП на основе результатов сетевого мета-анализа рандомизированных клинических исследований [4].

В качестве критериев клинической эффективности использовали количество дополнительных лет жизни с учетом качества (QALY), рассчитанное на основе ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR20, ACR50 и ACR70), а также частоту ремиссии по DAS28-CPB. Временной горизонт клинико-экономического анализа составил 24 недели.

При оценке QALY на основе частоты достижения ACR20, ACR50 и ACR70 рассчитывали снижение счета HAQ-DI (при достижении ACR20 — на 0,80, ACR50 — на 0,95, ACR70 — на 1,07) [5] с последующим пересчетом в показатель полезности. Изменение показателя полезности (качества жизни) рассчитывали по формуле $\Delta KЖ = -0,2102 \cdot \Delta HAQ$ [6].

При проведении анализа учитывали только затраты на лекарственные препараты и их введение. Затраты на терапию упадацитинибом рассчитывали на основе планируемой цены регистрации (38245,97 руб. за упаковку №28), а тофацитинибом и барицитинибом — на основе зарегистрированных цен (40258,92 руб. за упаковку №28). Во всех случаях учитывали НДС (10%) и средневзвешенную предельную оптовую надбавку по РФ с учетом количества населения в регионах (11,61%). Анализ осуществляли без дисконтирования.

При проведении анализа чувствительности оценивали изменения коэффициента затраты/эффективность в зависимости от изменений клинической эффективности всех

ингибиторов янус-киназ в пределах 95% доверительного интервала и цены сравниваемых препаратов на 15%.

Анализ влияния на бюджет. Оценку проводили с позиции системы здравоохранения в первый год терапии в расчете на 100 пациентов с РА, получающих поддерживающую терапию ГИБП (абатацепт, адалимумаб, голимумаб, инфликсимаб, ритуксимаб, тоцилизумаб, цертолизумаб пегол, этанерцепт) или тсБПВП, к которым относятся ингибиторы янус-киназ. Предполагали, что количество пациентов с РА, получающих ГИБП и тсБПВП, увеличивается ежегодно на 15%. Временной горизонт исследования — 4 года. Структура потребления препаратов соответствовала данным фармакоэпидемиологического анализа, проведенного в РФ для пациентов, получающих терапию за счет ФОМС, федеральной и региональной льготы [7].

Систематический обзор и сетевой мета-анализ, проведенные экспертами NICE (Великобритания), показали, что адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб, цертолизумаб пегол, голимумаб, тоцилизумаб и абатацепт, назначаемые в комбинации с метотрексатом пациентам с неэффективностью монотерапии метотрексатом, достоверно не различаются по способности улучшать состояние пациентов по критериям ACR и EULAR [8]. Однако в данном мета-анализе было показано, что тоцилизумаб характеризуется несколько более высокой эффективностью и может назначаться как в комбинации с метотрексатом, так и в виде монотерапии.

Эффективность ритуксимаба оценивалась в рамках сетевого мета-анализа, показавшего, что препарат не отличается статистически значимо от абатацепта, голимумаба, тоцилизумаба и тофацитиниба [9]. При этом данный препарат в комбинации с метотрексатом, наряду с тоцилизумабом, рассматривается в качестве одной из наиболее эффективных альтернатив в терапии РА [8].

Ингибиторы янус-киназ, как отмечено выше, по крайней мере не уступают по эффективности ГИБП. Так, сетевой мета-анализ рандомизированных клинических исследований показал, что упадацитиниб и барицитиниб в комбинации с метотрексатом статистически значимо превосходят комбинацию метотрексата с адалимумабом по частоте достижения ACR 20/50/70, а тофацитиниб статистически значимо не отличается от адалимумаба ни по одному из критериев, но демонстрирует тенденцию к более высокой клинической эффективности. Барицитиниб и упадацитиниб демонстрируют тенденцию к более высокой клинической эффективности по сравнению с тофацитинибом [10].

В связи с этим при проведении анализа влияния на бюджет предполагали, что в первый год на наиболее эффективные ингибиторы янус-киназ (упадацитиниб и барицитиниб в соотношении 2:1) будут переведены 40% пациентов с адалимумаба, голимумаба, абатацепта, инфликсимаба, цертолизумаба пегол, этанерцепта и тофацитиниба, а пациенты, получающие ритуксимаб и тоцилизумаб, будут продолжать получать назначенную терапию в связи с тенденцией к более высокой клинической эффективности данных препаратов среди ГИБП. Таким образом, доля пациентов, получающих ингибиторы янус-киназ, среди всех пациентов на поддерживающей терапии составит в первый год 31,2% (0,7% — тофацитиниб, 10,2% — барицитиниб и 20,3% — упадацитиниб).

Что касается впервые выявленных пациентов, в базовом варианте предполагали, что в первый год ингибиторы янус-киназ могут быть назначены 40% из них, во второй — 50%, в третий — 60% и в четвертый — 70%. При этом предполагали, что 5% из них будет назначен тофацитиниб, 25% — барицитиниб и 70% — упадацитиниб. Соотношение частоты назначения ГИБП соответствовало при расчете исходному

ТАБЛИЦА 1. Эффективность ингибиторов янус-киназ в комбинации со сБПВП у пациентов с РА, не ответивших на с БПВП (%)

Препарат	ACR20	ACR50	ACR70	Ремиссия по DAS28-CPB
сБПВП	34,8 (27,9-42,3)	18,5 (13,6-24,2)	7,4 (5,0-10,7)	10,6 (5,5-18,6)
Упадацитиниб + сБПВП	69,7 (51,8-84,0)	50,4 (32,2-68,8)	29,6 (16,1-36,9)	43,4 (24,1-64,6)
Барицитиниб + сБПВП	65,5 (52,6-76,4)	45,7 (32,9-58,3)	25,6 (16,1-36,9)	34,7 (20,1-51,6)
Тофацитиниб + сБПВП	62,0 (48,8-74,1)	42,0 (29,5-55,6)	22,7 (13,8-34,3)	29,6 (14,0-49,9)

ТАБЛИЦА 2. Эффективность затрат на терапию ингибиторами янус-киназ в комбинации со сБПВП у пациентов с РА, не ответивших на сБПВП (базовый вариант)

Параметры	Упадацитиниб + сБПВП	Барицитиниб + сБПВП	Тофацитиниб + сБПВП
Увеличение затрат по сравнению со сБПВП, тыс. руб.	281,730	296,558	296,558
Увеличение продолжительности жизни с учетом качества по сравнению со сБПВП, QALY	0,0351	0,0307	0,0271
Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY	8027,34	9665,35	10960,04
Увеличение частоты ремиссии по сравнению со сБПВП, %	32,8	24,1	19,0
Затраты/эффективность, тыс. руб./дополнительный случай ремиссии	858,93	1230,53	1560,83

варианту.

При проведении анализа учитывали только затраты на лекарственные препараты и их введение. Как и при оценке клинико-экономической эффективности, затраты на терапию упадацитинибом рассчитывали на основе планируемой цены регистрации, а затраты на ГИБП, тофацитиниб и барицитиниб — на основе зарегистрированных цен (или их медианы). Во всех случаях учитывали НДС (10%) и средневзвешенную предельную оптовую надбавку по РФ на 2020 г. с учетом количества населения в регионах (11,61%). Анализ проводили для пациентов со средней массой тела 70 кг. При этом учитывали различия средней стоимости поддерживающей терапии и терапии в течение первого года после ее назначения. Предполагали, что 40% пациентов, получающих тоцилизумаб, используют подкожную форму введения, 60% — внутривенные инфузии. Для абатацепта, инфликсимаба, внутривенного тоцилизумаба и ритуксимаба учитывали также затраты на введение препарата с учетом тарифа ОМС по СПб в 2020 г. (www.spboms.ru). Анализ проводили без дисконтирования. Надежность полученных результатов оценивалась в ходе анализа чувствительности к изменениям параметров модели.

Результаты

Оценка клинико-экономической эффективности. Эффективность ингибиторов янус-киназ, установленная в сетевом мета-анализе [4], представлена в табл. 1, а результаты оценки эффективности затрат — в табл. 2. Увеличение средней продолжительности жизни с учетом качества при терапии упадацитинибом превышало таковое при лечении тофацитинибом и барицитинибом на 29,5% и 14,3%, соответственно, а абсолютное увеличение частоты ремиссии составило 13,8% и 8,7% (относительное увеличение — 72,6% и 36,1%, соответственно).

Наиболее распространенным побочным эффектом при лечении препаратами данного класса являются инфекции. Однако мета-анализ 21 исследования показал, что отношение шансов развития серьезных инфекций при терапии тофацитинибом, барицитинибом и упадацитинибом не отличается статистически значимо

от плацебо и составляет 1,22 (95% доверительный интервал [ДИ] 0,60-2,45), 0,80 (95% ДИ 0,46-1,38) и 1,14 (95% ДИ 0,24-5,43) для тофацитиниба, барицитиниба и упадацитиниба, соответственно. Отношение шансов развития опоясывающего герпеса, по данным мета-анализа, составило 2,51 (ДИ 95% 1,87, 3,30), 3,16 (ДИ 95% 2,07, 4,63) и 2,41 (ДИ 95% 0,66, 6,18) для тофацитиниба, барицитиниба и упадацитиниба, соответственно [11].

В отношении безопасности со стороны сердечно-сосудистой системы, мета-анализ 26 рандомизированных клинических исследований показал отсутствие при терапии препаратами данного класса статистически значимого увеличения частоты всех сердечно-сосудистых осложнений (отношение шансов 1,04; 95% ДИ 0,61-1,76), серьезных сердечно-сосудистых осложнений (0,80; 95% ДИ 0,36-1,75) и венозных тромбозов/эмболических осложнений (1,16; 95% ДИ 0,48-2,81) [12].

В базовом варианте анализа при использовании любого критерия оценки клинической эффективности назначение упадацитиниба было экономически наиболее эффективным. Затраты на 1 дополнительный QALY при терапии упадацитинибом оказались на 16,9% и 26,8% меньше, чем при терапии барицитинибом и тофацитинибом, соответственно. Затраты на 1 дополнительный случай ремиссии при терапии упадацитинибом были на 30,2% и 45,0% меньше, чем при терапии барицитинибом и тофацитинибом, соответственно.

Надежность полученных данных оценивали в рамках анализа чувствительности к изменению параметров модели (табл. 3). Показатели клинико-экономической эффективности ингибиторов янус-киназ были чувствительными как к изменению клинической эффективности терапии, так и к изменению цены препаратов. Однако в большинстве проанализированных вариантов максимальной клинико-экономической эффективностью характеризуется упадацитиниб, что подтверждает надежность полученных в базовом варианте результатов.

Анализ влияния на бюджет. Включение в клинече-

ТАБЛИЦА 3. Эффективность затрат на терапию ингибиторами янус-киназ в комбинации со сБПВП у пациентов с РА, не ответивших на сБПВП (анализ чувствительности)

Вариант	Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY	Затраты/эффективность, тыс. руб./дополнительный случай ремиссии
Базовый	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен ($K3Э_{упа}$ на 26,8% ниже, чем $K3Э_{тофа}$ и на 16,9% ниже, чем $K3Э_{бари}$)	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен ($K3Э_{упа}$ на 45,0% ниже, чем $K3Э_{тофа}$ и на 30,2% ниже, чем $K3Э_{бари}$)
Нижняя граница 95% ДИ эффективности упадацитиниба	Барицитиниб экономически наиболее эффективен ($K3Э_{бари}$ на 42,6% ниже, чем $K3Э_{упа}$ и на 11,8% ниже, чем $K3Э_{тофа}$)	Барицитиниб экономически наиболее эффективен ($K3Э_{бари}$ на 41,0% ниже, чем $K3Э_{упа}$ и на 21,2% ниже, чем $K3Э_{тофа}$)
Верхняя граница 95% ДИ эффективности упадацитиниба	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен ($K3Э_{упа}$ на 39,1% ниже, чем $K3Э_{тофа}$ и на 31,0% ниже, чем $K3Э_{бари}$)	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен ($K3Э_{упа}$ на 66,6% ниже, чем $K3Э_{тофа}$ и на 57,6% ниже, чем $K3Э_{бари}$)
Нижняя граница 95% ДИ эффективности барицитиниба	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен ($K3Э_{упа}$ на 26,8% ниже, чем $K3Э_{тофа}$ и на 52,6% ниже, чем $K3Э_{бари}$)	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен ($K3Э_{упа}$ на 45,0% ниже, чем $K3Э_{тофа}$ и на 72,5% ниже, чем $K3Э_{бари}$)
Верхняя граница 95% ДИ эффективности барицитиниба	Барицитиниб экономически наиболее эффективен ($K3Э_{бари}$ на 12,5% ниже, чем $K3Э_{упа}$ и на 35,9% ниже, чем $K3Э_{тофа}$)	Барицитиниб экономически наиболее эффективен ($K3Э_{бари}$ на 15,8% ниже, чем $K3Э_{упа}$ и на 53,7% ниже, чем $K3Э_{тофа}$)
Нижняя граница 95% ДИ эффективности тофацитиниба	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен ($K3Э_{упа}$ на 62,9% ниже, чем $K3Э_{тофа}$ и на 16,9% ниже, чем $K3Э_{бари}$)	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен ($K3Э_{упа}$ на 90,2% ниже, чем $K3Э_{тофа}$ и на 30,2% ниже, чем $K3Э_{бари}$)
Верхняя граница 95% ДИ эффективности тофацитиниба	Тофацитиниб экономически наиболее эффективен ($K3Э_{тофа}$ на 7,1% ниже, чем $K3Э_{упа}$ и на 22,9% ниже, чем $K3Э_{бари}$)	Тофацитиниб экономически наиболее эффективен ($K3Э_{тофа}$ на 12,1% ниже, чем $K3Э_{упа}$ и на 38,7% ниже, чем $K3Э_{бари}$)
Цена упадацитиниба на 15% выше, чем в базовом варианте	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен ($K3Э_{упа}$ на 4,5% ниже, чем $K3Э_{бари}$ и на 15,8% ниже, чем $K3Э_{тофа}$)	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен ($K3Э_{упа}$ на 36,7% ниже, чем $K3Э_{тофа}$ и на 19,7% ниже, чем $K3Э_{бари}$)
Цена упадацитиниба на 15% ниже, чем в базовом варианте	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен ($K3Э_{упа}$ на 37,7% ниже, чем $K3Э_{тофа}$ и на 29,4% ниже, чем $K3Э_{бари}$)	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен ($K3Э_{упа}$ на 53,2% ниже, чем $K3Э_{тофа}$ и на 40,7% ниже, чем $K3Э_{бари}$)
Цена барицитиниба на 15% ниже, чем в базовом варианте	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен ($K3Э_{упа}$ на 2,3% ниже, чем $K3Э_{бари}$ и на 26,8% ниже, чем $K3Э_{тофа}$)	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен ($K3Э_{упа}$ на 45,0% ниже, чем $K3Э_{тофа}$ и на 17,9% ниже, чем $K3Э_{бари}$)
Цена барицитиниба на 15% выше, чем в базовом варианте	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен ($K3Э_{упа}$ на 26,8% ниже, чем $K3Э_{тофа}$ и на 27,8% ниже, чем $K3Э_{бари}$)	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен ($K3Э_{упа}$ на 45,0% ниже, чем $K3Э_{тофа}$ и на 39,3% ниже, чем $K3Э_{бари}$)
Цена тофацитиниба на 15% ниже, чем в базовом варианте	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен ($K3Э_{упа}$ на 13,8% ниже, чем $K3Э_{тофа}$ и на 16,9% ниже, чем $K3Э_{бари}$)	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен ($K3Э_{упа}$ на 35,3% ниже, чем $K3Э_{тофа}$ и на 30,2% ниже, чем $K3Э_{бари}$)
Цена тофацитиниба на 15% выше, чем в базовом варианте	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен ($K3Э_{упа}$ на 36,3% ниже, чем $K3Э_{тофа}$ и на 16,9% ниже, чем $K3Э_{бари}$)	Упадацитиниб экономически наиболее эффективен ($K3Э_{упа}$ на 52,1% ниже, чем $K3Э_{тофа}$ и на 30,2% ниже, чем $K3Э_{бари}$)

Примечание: $K3Э$ — коэффициент затраты/эффективность, ДИ — доверительный интервал, УПА — упадацитиниб, ТОФА — тофацитиниб, БАРИ — барицитиниб

скую практику упадацитиниба и барицитиниба в соответствии с указанными выше допущениями повлечет за собой изменение структуры потребления препаратов (табл. 4). В настоящее время максимальная частота назначений приходится на инфликсимаб, ритуксимаб, адалимумаб и этанерцепт (их получают 81,7% пациентов). В случае включения в клиническую практику упадацитиниба и барицитиниба прогнозируемое количество пациентов, которые будут получать ингибиторы янус-киназ, составит через 4 года 42,1%, а на долю инфликсимаба, ритуксимаба, адалимумаба и этанерцепта придется 47,4% пациентов.

Если говорить о структуре затрат на терапию, то в настоящее время на инфликсимаб, ритуксимаб, адалимумаб и этанерцепт приходится 77,2%, а после включения в клиническую практику упадацитиниба и

барицитиниба затраты на ингибиторы янус-киназ за 4 года составят 41,6%, а на инфликсимаб, ритуксимаб, адалимумаб и этанерцепт — 44,0%.

Как видно из табл. 5, использование современной пероральной терапии не только не повлечет за собой увеличения нагрузки на бюджет системы здравоохранения, но и обеспечит экономию 3,5% средств, причем с каждым годом экономия средств будет увеличиваться на фоне увеличения доли пациентов, получающих ингибиторы янус-киназ.

Результаты анализа чувствительности полученных результатов к изменениям параметров модели представлены в табл. 6. Из таблицы видно, что полученные результаты весьма надежны. При этом более интенсивное переключение пациентов с ряда инъекционных ГИБП и тофацитиниба на наиболее эффективные перо-

ТАБЛИЦА 4. Прогнозируемое изменение структуры потребления ГИБП и тсБПВП при включении упадацитиниба и барицитиниба в практику терапии РА (%)

Препараты	% получающих препарат через 4 года		% затрат за 4 года	
	Сохранение текущей практики	Включение в практику упадацитиниба и барицитиниба	Сохранение текущей практики	Включение в практику упадацитиниба и барицитиниба
Абатацепт	3,9	2,0	4,4	2,3
Адалимуаб	17,6	8,9	21,4	11,2
Голимуаб	5,0	2,5	6,9	3,6
Инфликсимаб	31,9	16,1	29,5	15,3
Ритуксимаб	18,2	15,3	10,7	9,3
Тоцилизумаб	5,5	4,7	7,6	6,6
Цертолизумаб пегол	2,7	1,4	2,6	1,8
Этанерцепт	14,0	7,1	15,6	8,2
Тофацитиниб	1,2	1,6	1,2	1,7
Барицитиниб	0,0	11,9	0,0	12,1
Упадацитиниб	0,0	28,6	0,0	27,8
Всего	100,0	100,0	100,0	100,0

ТАБЛИЦА 5. Затраты на терапию за 4 года при сохранении текущей практики и при включении в клиническую практику упадацитиниба и барицитиниба (в расчете на 100 пациентов с РА, получающих поддерживающую терапию ГИБП и тсБПВП в первый год)

	Текущая терапия, млн. руб.	Включение упадацитиниба и барицитиниба, млн. руб.	Разница, млн. руб. (%)
1-й год	74,61	72,37	-2,24 (-3,01)
2-й год	85,80	83,14	-2,66 (-3,10)
3-й год	98,68	95,45	-3,22 (-3,26)
4-й год	114,95	110,04	-4,91 (-4,27)
Всего за 4 года	374,04	361,01	-13,03 (-3,48)

ральные препараты — барицитиниб и, особенно, упадацитиниб, повлечет за собой дополнительное снижение нагрузки на бюджет. Так, например, переключение 50% пациентов в первый год с абатацепта, адалимуаба, голимуаба, инфликсимаба, цертолизумаба пегол, этанерцепта и тофацитиниба на барицитиниб и упадацитиниб в соотношении 1:2 позволит снизить нагрузку на бюджет за 4 года на 4,3% по сравнению с сохранением текущей практики.

Если в первый год внедрения упадацитиниба и барицитиниба в клиническую практику с ГИБП (абатацепта, адалимуаба, голимуаба, инфликсимаба, цертолизумаба пегол, этанерцепта) и тофацитиниба на них будут переведены только 40% пациентов, но всем вновь выявляемым пациентам с РА с неэффективностью базисной терапии будут назначаться ингибиторы янус-киназ (5% — тофацитиниб, 25% — барицитиниб и 70% — упадацитиниб), нагрузка на бюджет снизится на 4,3% по сравнению с сохранением текущей практики. Если же всем вновь выявленным пациентам назначать только упадацитиниб, снижение бюджетных затрат составит 4,7%.

ТАБЛИЦА 6. Анализ влияния на бюджет включения в практику терапии РА упадацитиниба и барицитиниба (анализ чувствительности)

Вариант	Изменение нагрузки на бюджет за 4 года, %
Базовый	-3,5
Ежегодное увеличение количества пациентов, впервые получающих ГИБП и тсБПВП, до 25%	-3,4
Назначение ингибиторов янус-киназ (барицитиниба и упадацитиниба в соотношении 1:2) в первый год внедрения на рынок 50% пациентов, получающих поддерживающую терапию абатацептом, адалимуабом, голимуабом, инфликсимабом, цертолизумабом пегол, этанерцептом и тофацитинибом	-4,3
Увеличение доли впервые выявленных пациентов, которым будут назначены ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб в соотношении 5, 25 и 70%), до 100%, начиная с 1 года включения упадацитиниба и барицитиниба в клиническую практику	-4,3
Увеличение доли впервые выявленных пациентов, которым будет назначен упадацитиниб, до 100%, начиная с 1 года включения упадацитиниба в клиническую практику	-4,7
Снижение цены упадацитиниба на 15%	-7,0
Увеличение цены упадацитиниба на 15%	+0,04
Снижение цены всех ГИБП (абатацепта, адалимуаба, голимуаба, инфликсимаба, ритуксимаба, тоцилизумаба, этанерцепта, цертолизумаба пегол) на 15%	+2,5

Ограничения исследования

К числу ограничений данного исследования относятся ограничения мета-анализа, положенного в основу оценки клинико-экономической эффективности, которые во многом свойственны любым мета-анализам, в частности некоторая неоднородность дизайна включенных исследований и соответствующих популяций пациентов. Впрочем, для снижения возможных различий в мета-анализ [4] включали только результаты рандомизированных клинических исследований 3 фазы, которые являются более сопоставимыми. Еще одним ограничением данного исследования является учет статистически незначимых различий между препаратами, выявленных в мета-анализе [4]. Безусловно, в дальнейшем применение ингибиторов янус-киназ для терапии РА в Российской Федерации позволит уточнить имеющиеся в настоящее время данные о клинической эффективности и переносимости препаратов данного класса.

Заключение

В соответствии с результатами моделирования, комбинация упадацитиниба со сБПВП (метотрексатом) характеризуется более высокой клинико-экономической эффективностью по сравнению с комбинацией сБПВП с тофацитинибом и барицитинибом. Более частое назначение ингибиторов янус-киназ не повлечет

за собой увеличение нагрузки на бюджет системы здравоохранения.

Конфликт интересов: нет.

1. Angelini J, Talotta R, Roncato R, et al. JAK-Inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis: A focus on the present and an outlook on the future. *Biomolecules* 2020;10(7):E1002.
2. Fakhouri W, Wang X, de La Torre I, Nicolay C. A network meta-analysis to compare effectiveness of baricitinib and other treatments in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to methotrexate. *JHEOR* 2020;7(1):10-23.
3. Emery P, Pope J, Kruger K, et al. Efficacy of monotherapy with biologics and JAK in-hibitors for the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review. *Adv Ther* 2018;35:1535-63.
4. Pope J, Sawant R, Tundia N, et al. Comparative efficacy of JAK inhibitors for moderate-to-severe rheumatoid arthritis: A network meta-analysis. *Adv Ther* 2020;37(5):2356-72.
5. Schlueter M, Finn E, D az S, et al. Cost-effectiveness analysis of baricitinib versus adalimumab for the treatment of moderate-to-severe rheumatoid arthritis in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res* 2019;11:395-403.
6. Hidalgo-Vega A, Villoro R, Blasco JA, et al. Cost-utility analysis of certolizumab pegol versus alternative tumour necrosis factor inhibitors available for the treatment of moderate-to-severe active rheumatoid arthritis in Spain. *Cost Eff Resour Alloc* 2015;13:11.
7. Древалъ Р.О. Оценка влияния на бюджеты системы здравоохранения применения отечественного биоаналога ритуксимаба при лечении пациентов с ревматоидным артритом. *Современная ревматология* 2018;12(2):58-63.
8. Stevenson M, Archer R, Tosh J, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for the treatment of rheumatoid arthritis not previously treated with disease-modifying antirheumatic drugs and after the failure of conventional disease-modifying antirheumatic drugs only: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2016;20(35):1-610.
9. Camean-Castillo M, Gimeno-Ballester V, Rios-Sanchez E, et al. Network meta-analysis of tofacitinib versus biologic treatments in moderate-to-severe rheumatoid arthritis patients. *J Clin Pharm Ther* 2019;44(3):384-96.
10. Lee Y.H., Song G. Relative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in comparison to adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 2020; <https://doi.org/10.1007/s00393-020-00750-1>
11. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(10):1755-66.
12. Xie W, Huang Y, Xiao S, et al. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1048-54.

Pharmaco economics of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis who had inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs

A.V. Rudakova

St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University,
St. Petersburg, Russia

Janus kinase (JAK) inhibitors are new oral drugs with proven efficacy in rheumatoid arthritis (RA). Currently, three JAK inhibitors, that is, tofacitinib, baricitinib and upadacitinib, are approved for clinical use in Russia.

Aim. To assess the cost-effectiveness of JAK inhibitors in combination with conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug (csDMARD) for the treatment of RA and to conduct the budget impact analysis of more frequent use of

JAK inhibitors in clinical practice.

Material and methods. The cost-effectiveness was evaluated from the payer's perspective for a population of patients with inadequate response to csDMARDs based on the results of a network meta-analysis of RCTs. The quality-adjusted life-years (QALYs) were calculated using the rates of clinical response (ACR20, ACR50, and ACR70) and remission (DAS28-CRP) and were used as criteria for clinical effectiveness. The time horizon of the analysis was 24 weeks. For the budget impact analysis we used published data from a pharmacoeconomic study with a horizon of 4 years. The cost of upadacitinib therapy was calculated based on the planned registration price (38245,97 rubles per pack # 28), and the costs of biological disease modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs), tofacitinib and baricitinib therapy were calculated based on the registered prices. In all cases, VAT and the weighted average marginal wholesale mark-up for the Russian Federation (11.61%) were taken into account. The analysis was carried out without discounting.

Results. In the base case, upadacitinib was more cost-effective than tofacitinib and baricitinib. The cost per 1 additional QALY for upadacitinib therapy is 16.9% less than for baricitinib therapy and 26.8% less than for tofacitinib therapy. The cost per 1 additional remission with upadacitinib therapy is 30.2% lower than with baricitinib therapy and 45.0% lower than with tofacitinib therapy. Budget impact analysis showed that the use of JAK inhibitors will reduce the costs by 3.5% compared to current therapy, and annual cost savings will increase with an increase in the proportion of patients receiving these medications.

Conclusions. Our modeling study suggests that the combination of upadacitinib with csDMARD (methotrexate) is characterized by a higher cost-effectiveness compared to the combination of csDMARD with tofacitinib and baricitinib. More frequent use of JAK inhibitors will not increase the burden on the health care budget.

Key words. *Rheumatoid arthritis, JAK Inhibitors, biological disease modifying anti-rheumatic drugs, conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, cost effectiveness, budget impact analysis.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: A.V. Rudakova. Prof. Popov str., 14, St. Petersburg, 197376, Russia. rudakova_a@mail.ru.

To cite: Rudakova AV. Pharmaco economics of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis who had inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs. *Kliniches kaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2020;29(3):67-72 [In Russ.]]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-3-67-72.