

УДК 616.72-002.772

3.4.2 Организация фармацевтического дела

DOI: 10.37903/vsgma.2024.2.35 EDN: TENWHQ

АНАЛИЗ «ЗАТРАТЫ-ПОЛЕЗНОСТЬ» ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА ТОЦИЛИЗУМАБОМ В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ**© Герасимова Д.А.¹, Кондратюк П.А.¹, Герасимова Е.В.², Захарова О.В.¹, Лобутева Л.А.¹, Попкова Т.В.²**¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия, 115522, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2²Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А*Резюме*

Цель. Оценить клинико-экономическую эффективность терапии ревматоидного артрита (РА) тоцилизумабом (ТЦЗ) в сравнении с другими биологическими препаратами с помощью модели «затраты-полезность».

Методика. В исследование было включено 56 пациентов с активным РА (DAS28>5,1). Пациенты были разделены на 2 группы: в группу 1 вошли пациенты (n=30), получающие ТЦЗ; пациентам группы 2 (n=26) были назначены другие биологические препараты (ритуксимаб (n=17), этанерцепт (n=6), адалимумаб (n=3)). Всем пациентам при включении в исследование и через 12 месяцев терапии были определены индекс активности заболевания DAS28 и качество жизни (КЖ) с использованием опросника EQ-5D-3L. Клинико-экономическая эффективность сравнительных видов терапий определялась методом «затраты-полезность» (CUA) по разработанной нами модели.

Результаты. В обеих группах было отмечено значительное снижение активности РА: в группе 1 DAS28 снизился с 6,1 [5,3;6,4] до 2,2 [1,8;2,9], p<0,001; в группе 2 – с 5,9 [5,2;6,4] до 4,1 [3,3;4,8], p=0,03, несмотря на это показатель КЖ в обеих группах изменился незначительно: ΔQALY составила 0,041 и 0,021 соответственно. Наименьшие дополнительные затраты на 1 QALY получены в случае применения ТЦЗ (16,2 млн. рублей). При этом расчет ICUR продемонстрировал, что применение ТЦЗ потребует дополнительных затрат в размере 14,2 млн. рублей за каждый дополнительный год качественной жизни пациента в сравнении с альтернативной терапией. Данное значение ICUR превышает ППП российского общества в 4 раза.

Заключение. В исследовании продемонстрировано снижение активности РА и отсутствие изменений КЖ пациентов на фоне 12-месячной терапии ТЦЗ и другими биологическими препаратами. Это повлияло на результаты CUA, выявившего экономическую нецелесообразность кратковременного применения биологической терапии. Проведение анализа при увеличении числа больных и длительности терапии позволит оценить клинико-экономическую целесообразность применения биологических препаратов у больных РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, QALY, генно-инженерные биологические препараты, EQ-5D-3L, затраты-полезность, DAS28

COST-UTILITY ANALYSIS OF TOCILIZUMAB THERAPY FOR RHEUMATOID ARTHRITIS IN COMPARISON WITH OTHER BIOLOGICAL DRUGS**Gerasimova D.A.¹, Kondratyuk P.A.¹, Gerasimova E.V.², Zaharova O.V.¹, Lobuteva L.A.¹, Popkova T.V.²**¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University), building 2, 8, Trubetskaya St., 119991, Moscow, Russia²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 34A, Kashirskoye Highway, 115522, Moscow, Russia*Abstract*

Objectives. To evaluate the clinical and economic effectiveness of tocilizumab (TCZ) therapy for RA in comparison with other types of biologic drugs using a «cost-utility» model.

Methods. 56 patients with active RA (DAS28>5.1) were included in the study. The patients were divided into 2 groups: group 1 included patients (n=30) receiving TZC; patients in group 2 (n=26) were

prescribed other biologics (rituximab (n=17), etanercept (n=6), adalimumab (n=3). All patients were determined by the DAS28 disease activity index and quality of life (QOL) using the EQ-5D-3L questionnaire upon inclusion in a study and after 12 months of therapy. The effectiveness of therapy was assessed using the generally accepted RA activity index DAS28 and the dynamics of this measure. The clinical and economic effectiveness of comparative therapies was determined by the cost-utility analysis (CUA) according to the model that we have developed.

Results. A significant decrease in RA activity was noted in both groups: in group 1 DAS28 decreased from 6.1 [5.3;6.4] to 2.2 [1.8;2.9], $p < 0.001$; in group 2 – from 5.9 [5.2;6.4] to 4.1 [3.3;4.8], $p = 0.03$, despite this, the QOL indicator in both groups changed insignificantly: Δ QALY was 0.041 and 0.021, respectively. The smallest additional costs per 1 QALY were obtained in the case of using TCZ (16.2 million rubles). At the same time, the ICUR calculation demonstrated that the use of TCZ will require additional costs in the amount of 14.2 million rubles for each additional year of quality life of the patient in comparison with alternative therapy. This ICUR value exceeds the WTP of Russian society by 4 times.

Conclusion. The study demonstrated a decrease in RA activity and no changes in patients' QoL on the background of 12-month therapy with TCZ and other biologic drugs. This affected the results of the CUA, which found that short-term use of biologic therapy was economically inappropriate. Analysis with increasing number of patients and duration of therapy will allow to assess the clinical and economic feasibility of using biologic drugs in RA patients

Keywords: rheumatoid arthritis, quality-adjusted life year, genetic engineering biological agents, EQ-5D-3L, cost-utility, DAS28

Введение

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся прогрессирующей деструкцией суставов и поражением внутренних органов, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды и генетической предрасположенности, ведущих к глобальным нарушениям в системе гуморального и клеточного иммунитета [11, 13]. РА страдают более 18 миллионов человек во всем мире [26]. Согласно официальной статистике, в Российской Федерации зарегистрировано 324 501 больных (274,3 на 100 тыс. человек), хотя истинная распространенность РА может превышать официальные данные более, чем в 2,5 раза [4]. Манифестация РА обычно происходит в среднем возрасте, наиболее часто встречаясь среди 40-55-летних пациентов [13]. РА чаще диагностируют у женщин, чем у мужчин (соотношение – 4:1 у людей среднего возраста и 2:1 у пожилых людей) [24].

РА является социально значимым заболеванием, так как уже в первые годы от начала болезни приводит к потере трудоспособности у большинства пациентов, а также существенно сокращает продолжительность их жизни [41]. РА характеризуется хроническим эрозивным артритом и развитием системного поражения внутренних органов, приводящим со временем к разрушению суставов и необратимым функциональным нарушениям, что вызывает значимое ухудшение качества жизни (КЖ) пациентов [9].

Согласно современным клиническим рекомендациям, утвержденным Минздравом РФ, всем больным РА показано назначение базисных противовоспалительных препаратов [41]. Однако при наличии факторов риска неблагоприятного прогноза и при недостаточной эффективности стандартной терапии лечение рекомендуется проводить генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [41]. Для лечения РА они представлены лекарственными препаратами (ЛП) из групп: ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), ингибиторы рецепторов интерлейкина-6 (ИЛ-6), анти-В-клеточные препараты и блокаторы стимуляции Т-лимфоцитов [41].

Ингибиторы ФНО α (абатацепт, этанерцепт, инфликсимаб и др.) подавляют синтез медиаторов «острофазового» воспалительного ответа, деструкции костной и хрящевой ткани, ангиогенеза, блокирование перемещения (traffic) лейкоцитов в зону воспаления, восстановление иммунного гомеостаза, опосредуемое нормализацией функции Т-регуляторных клеток [12]. Ингибитор рецепторов ИЛ-6 (тоцилизумаб (ТЦЗ)) подавляет сигнальные пути, принимающие участие в развитии ревматоидного воспаления, и характеризуются быстрым развитием клинического и лабораторного эффектов [6, 14]. Применение анти-В-клеточной терапии (ритуксимаб (РТМ)) обосновано образованием при РА аутоантител, индуцирующих развитие воспаления и деструкцию суставов: ревматоидного фактора (РФ) и антител к цитруллинированным белкам [12, 15].

Однако проблема оптимизации лекарственной помощи больным РА на сегодняшний день по-прежнему остается актуальной. Научной основой для ее решения является проведение фармакоэкономических исследований, которые одновременно учитывают клиническую эффективность и экономическую целесообразность применения различных стратегий лечения. Особенно в последнее время становятся актуальными клинико-экономические исследования, учитывающие не только клинические и физические характеристики пациентов, но и качество их жизни, социальное функционирование и психологическое состояние (анализ «затраты-полезность»). На данный момент существует недостаточное количество отечественных исследований влияния ГИБП на РА [6, 40], которые позволили бы оценить утилитарность их применения в условиях здравоохранения РФ.

Цель исследования – оценить клинико-экономическую эффективность терапии РА ТЦЗ в сравнении с другими видами ГИБП с помощью модели затраты-полезность.

Методика

В исследование было включено 56 пациентов со средней или высокой активностью РА (DAS28>3,2) и с достоверным диагнозом по классификационным критериям ACR/EULAR 2010 г. Пациенты были разделены на 2 группы: в первую группу вошли пациенты (n=30), получавшие терапию ТЦЗ внутривенно капельно 1 раз в 4 недели из расчета 8мг/кг (медиана доз – 560 мг); во вторую группу (n=26) – РТМ внутривенно капельно 1 раз в 6 месяцев по 1000 мг (n=17), этанерцепт подкожно 1 раз в неделю по 50 мг (n=6) или адалимумаб подкожно 1 раз в 2 недели по 40 мг (n=3).

Всем пациентам было проведено измерение активности заболевания при помощи индекса DAS28 и уровня качества жизни (КЖ) с использованием опросников EQ-5D-3L при включении в исследование и через 12 месяцев. Пациенты в группах были сопоставимы по возрасту, полу, активности РА по индексу Disease Activity Score 28 (DAS28), оценке боли по визуальной-аналоговой шкале (ВАШ) и КЖ по индексу EQ-5D (QoL) (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика пациентов по группам при включении в исследование

Параметры	Группа 1 (n=30)	Группа 2 (n=26)
Возраст, лет	56 [46;63]	52 [39;65]
Пол (жен/ муж), n (%)	25/5 (16,7±16,7%)	21/5 (19,2±17,6%)
Продолжительность РА, лет	8,5 [4;12]	4 [2;13]
IgM РФ+ (>20 Ед/мл), n (%)	80±8,2%	73±10,2%
АЦЦП+ (>20 Ед/мл), n (%)	80±8,2%	69,2±10,9%
Активность РА, DAS28	6,1 [5,3;6,4]	5,9 [5,2;6,4]
ВАШ	5,5 [3,5;6,6]	5,0 [4,5;7,0]
КЖ по индексу EQ-5D (QoL)	0,704 [0,459;0,745]	0,704 [0,459;0,771]

Для определения клинико-экономической эффективности исследуемых ЛП методом «затраты-полезность» (англ. Cost-utility analysis, CUA), был разработан алгоритм с использованием опросника EQ-5D (рисунок 1), основанный на определении «полезности» (Utility), анализе затрат и расчете коэффициента «затраты-полезность» (коэффициент CUA).

КЖ пациентов определялось с помощью адаптированной русскоязычной версии опросника EQ-5D-3L. Он состоит из 5 основных доменов, позволяющих оценить состояние пациента по соответствующим показателям. Каждый домен оценивается в зависимости от степени выраженности проблемы. В результате анализа получается определенная числовая последовательность, которая представляет уникальный профиль «состояния здоровья» каждого пациента.

Числовая последовательность переводилась в индекс EQ-5D (Quality of Life (QoL)) с использованием уникальных для РФ весовых коэффициентов по формуле: $QoL = 1 - \sum_{i=1}^5 \text{Вариант ответа}_i \times \text{Весовой коэффициент}_i$, где i – номер домена, j – номер варианта ответа [44].

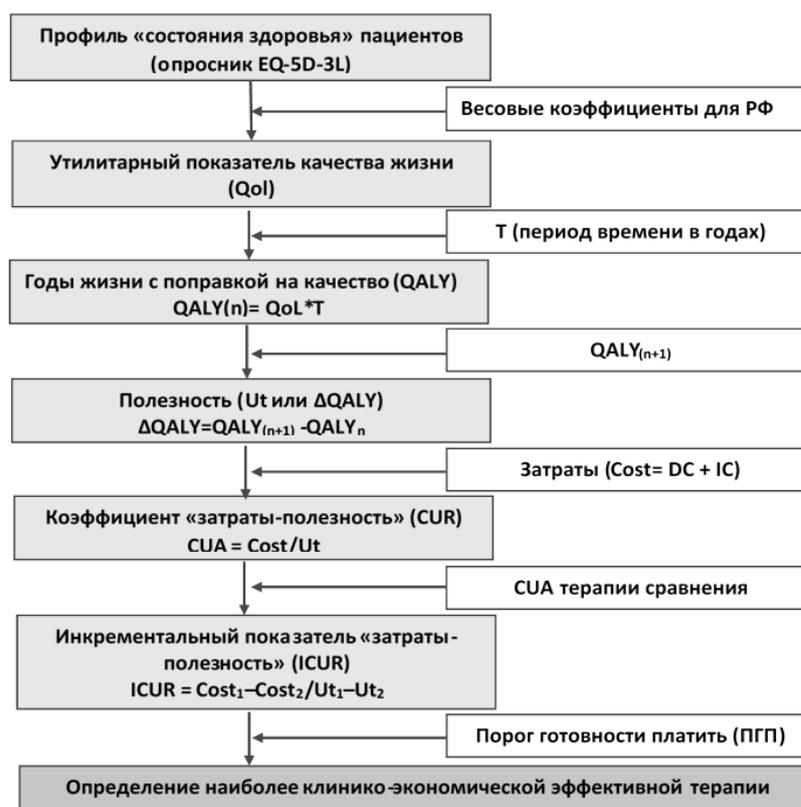


Рис. Алгоритм анализа «затраты-полезность» с использованием опросника EQ-5D. DC – прямые затраты; IC – непрямые затраты; Cost1 и Cost2 – затраты на альтернативные терапии; Ut1 и Ut2 – полезность каждого из анализируемых подходов лечения

Весовые коэффициенты были рассчитаны по данным, полученным V. Omelyanovskiy и соавт. [32] при исследовании опросника EQ-5D-3L на российской популяции (табл. 2).

Таблица 2. Набор весовых значений EQ-5D-3L для российской популяции

Домены	Коэффициент	
	Умеренные нарушения	Выраженные нарушения
Подвижность	0,041	0,458
Уход за собой	0,075	0,246
Повседневная активность	0,073	0,242
Боль/дискомфорт	0,066	0,377
Тревога	0,041	0,179

По данным опросника была рассчитана полезность различных состояний здоровья и оценены годы жизни с поправкой на их качество (Quality Adjusted Life Years, QALY). Результатом анализа «затраты – полезность» являлся коэффициент CUA, который представляет собой отношение затрат на лечение к эффективности. Чем меньше это соотношение, тем менее значимые затраты производятся на единицу полезности, а значит рассматриваемая терапия является более экономически выгодной. Показатель полезности $\Delta QALY$ (Utility) и коэффициент CUA рассчитывались по формулам, представленным на рисунке.

В качестве затрат в исследовании учитывались только прямые медицинские затраты (англ. direct cost, DC), которые включали стоимость курса лекарственной терапии РА. Затраты на ЛП были рассчитаны по медиане дозы, назначенной пациентам в исследовании, и по данным стоимости 1 мг ЛП [42] (табл. 3).

Таблица 3. Стоимость терапии ГИБП

ЛПП	Цена 1 мг, руб.	Режим дозирования ЛПП, медиана дозы	Курсовая доза (12 мес.), мг	Курсовая стоимость (12 мес.), руб.
Тоцилизумаб (Актемра®)	91,53	1 раз в 4 недели, 8 мг на кг, 560 мг	$52/4 \times 560 = 7280$	$91,53 \times 7280 = 666\,338,4$
Ритуксимаб (Ацеллбия®)	76,30	1 раз в 6 месяцев, 1000 мг	$52/26 \times 1000 = 2000$	$76,30 \times 2000 = 152\,600$
Адалимумаб (Хумира®)	542,62	1 раз в 2 недели, 40 мг	$52/2 \times 40 = 1040$	$542,62 \times 1040 = 564\,324,8$
Этанерцепт (Энбрел®)	164,72	1 раз в неделю, 50 мг	$52/1 \times 50 = 2600$	$164,72 \times 2600 = 428\,272$

Для сравнения CUA исследуемых терапий РА был использован инкрементальный показатель «затраты-полезность» ICUR (англ. incremental cost-utility ratio) (рис. 1). Показатель ICUR оценивался в соотношении его с «порогом готовности платить» (ППП), который показывает какую сумму общество может заплатить с целью достижения необходимого результата. Расчет ППП проводился по принятой формуле: $ППП = (3 \times ВВП) / n$ [27], где ВВП – внутренний валовой продукт государства (2023 год – 171 041,0 млрд руб. [43]); n – количество человек населения страны (2023 год – 146 447 424 человек [43]). На 2023 год ППП в РФ составил 3 503 803,52 рублей на человека.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы «Statistica 12». Результаты представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Для проверки достоверности при сравнении групп использовали непараметрический критерий знаков (sign test). Различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

Через 12 месяцев проводимой терапии в обеих группах отмечено значительное уменьшение активности РА: в 1 группе 1 у 12 (40%) пациентов отмечена низкая активность (DAS28 2,6-3,1), у 18 (60%) – ремиссия (DAS28 < 2,6) заболевания; во 2 группе – 12 (46%) больных достигли умеренной (DAS28 3,2-5,0) и 14 (54%) низкой активностей заболевания. К завершению исследования достоверно снизились медианы DAS28 по группам больных, показатели КЖ не изменились (табл. 4).

Таблица 4. Показатели DAS и КЖ у пациентов по группам при включении в исследование и через 12 месяцев

Показатель	Группа 1 (n=30)			Группа 2 (n=26)		
	Исходные значения	12 мес.	p	Исходные значения	12 мес.	p
DAS28	6,1 [5,3;6,4]	2,2[1,8;2,0]	<0,001	5,9 [5,2;6,4]	4,1 [3,3;4,8]	0,03
QoL	0,704 [0,459;0,745]	0,745 [0,704;0,779]	0,09	0,704 [0,459;0,771]	0,725 [0,587;0,820]	0,38
ΔQALY	0,041			0,021		

Приращение сохраненных лет качественной жизни ΔQALY в первой группе составило 0,041, во второй – в 2 раза меньше (0,021). Разница между степенью реакции по динамике индекса активности и индекса КЖ может быть обусловлена тем, что показатели КЖ, как правило, более субъективны, чем клинические параметры. На КЖ оказывает влияние не только самочувствие пациента, обусловленное клиническими проявлениями болезни, но и его психическое состояние, социальная активность, семейное и материальное положение [2].

Проведенный в каждой группе пациентов расчет коэффициента CUA показал, что за 1 QALY при терапии ТЦЗ потребуется заплатить 16,2 млн. рублей, в группе сравнения – 18,2 млн. рублей (табл. 5).

Таблица 5. Коэффициент CUA для групп сравнения и ICUR

Показатель	1 группа (ТЦЗ)	2 группа (другие ГИБП)
Стоимость года терапии, руб.	666 338,4	381 732,3
ΔQALY	0,041	0,021
Коэффициент CUA	16 252 156,1	18 177 727,1
ICUR	14 230 306,5	

Дальнейший расчёт инкрементального показателя «затраты-полезность» (ICUR) продемонстрировал, что применение ТЦЗ потребует дополнительных затрат в размере 14,2 млн. рублей за каждый дополнительный год качественной жизни пациента в сравнении с терапией сравнения. Данное значение ICUR превышает ППП российского общества (3,5 млн. рублей на человека в год) в 4 раза.

Обсуждение результатов исследования

За последние десятилетия применение ГИБП у пациентов с РА позволило добиться значимых результатов коррекции тяжелой формы РА и других воспалительных процессов суставов [21, 23]. В ряде исследований было продемонстрировано преимущество ТЦЗ над другими ГИБП при лечении РА [18, 19, 25, 29, 31]. Так, в исследовании Humby F. et al. [29] была доказана клиническая эффективность ТЦЗ по CDAI в сравнении с ритуксимабом (особенно у пациентов с низким содержанием В-клеток), и зафиксировано улучшение КЖ пациентов из группы ТЦЗ. Преимущество ТЦЗ над ингибиторами ФНО было показано в исследовании Backhaus M. et al. [19]: пациенты, принимавшие ТЦЗ в сочетании с БПВП или в качестве монотерапии, значительно чаще достигали ремиссии и сообщали о более заметных улучшениях результатов по сравнению с ингибиторами ФНО (БПВП+ТЦЗ – 44,0%, монотерапия ТЦЗ – 37,2%, ингибиторы ФНО – 29,6%). Более значимая положительная динамика в показателях активности заболевания при монотерапии ТЦЗ по сравнению с ингибиторами ФНО была показана на анализе удовлетворенности пациентов и врачей (ВАШ) в исследовании Kaufmann J. et al. [31] (75,3% против 66,8% и 74,9% против 67,1% соответственно), поэтому значительно больше пациентов решили продолжить терапию именно этим препаратом (89,7% против 75,8%).

Также была подтверждена клиничко-экономическая эффективность применения ТЦЗ [20, 22, 38]. В нашей ранее проведенной работе [5] была продемонстрирована экономическая целесообразность и положительное влияние терапии ТЦЗ на активность РА – в группе ТЦЗ более часто отмечался хороший ответ (текущий DAS28 \leq 3,2 и улучшение по сравнению с исходным DAS28 $>$ 1,2) на терапию (56,3%), а затраты на достижение ответа по DAS28 в этой группе (1 094 772 руб.) оказались ниже, чем в других группах более, чем в 2 раза. Однако большинство фармакоэкономических исследований ГИБП при РА было проведено методом «затраты-эффективность» (СЕА), где за эффективность принимались изменения индексов активности болезни.

Наряду с методом СЕА в клиничко-экономическом анализе широко применяется метод CUA для оценки альтернативных медицинских вмешательств [8, 17, 33, 35, 39] и фармакотерапии различных заболеваний [1, 3, 15], в том числе и РА [28, 30, 34, 36, 40]. Однако отечественных сравнительных клиничко-экономических исследований ЛП при РА с использованием данного метода нами обнаружено не было.

Существует несколько методов оценки полезности, наиболее значимым из которых является метод определения предпочтений пациентов с помощью стандартизованных опросников [10]. Особое место среди них занимают опросники группы EQ-5D [44]. Руководство пользователя EQ-5D-Y рекомендует для преобразования индекса QoL в QALY использовать уникальные для каждой страны набор весовых значений [45]. До недавнего времени для РФ не существовало такого набора значений. Только в 2021 г. V. Omelyanovskiy et al. [32] были получены значения QALY для российской популяции, которые и использовались в нашем исследовании.

Несмотря на достоверное снижение активности заболевания в обеих группах (с 6,1 до 2,2 в первой группе и с 5,9 до 4,1 во второй группе) нам не удалось выявить у пациентов значимого улучшения КЖ. Такие результаты могут быть объяснены малой длительностью применения ГИБП. В исследовании Nancy A. Shadick et al. [37] было доказано прогрессивное снижение баллов HAQ при использовании биопрепаратов с течением времени – в регрессионной модели увеличение коэффициента биологического воздействия достоверно ассоциировалось со снижением оценки

КЖ во время наблюдения ($\beta = -0,096$; $P < 0,001$). В ранее проведенном нами исследовании [7] при длительности приема ТЦЗ 260,4 [251,5; 283,4] недель (около 5 лет) по результатам анализа опросников КЖ SF-36, EQ-5D, RAPID 3 и HADS D было выявлено достоверное улучшение КЖ пациентов.

Незначительное улучшение КЖ пациентов в исследовании нашло отражение в чрезвычайно высоких значениях коэффициента CUA, что при сравнении с ППП выявило экономическую нецелесообразность обоих типов лечения. Учитывая высокую клиническую эффективность ТЦЗ и других ГИБП и субъективность восприятия пациентами своего состояния, анализ CUA при изучении клинико-экономических характеристик ГИБП следует проводить совместно с анализом СЕА, либо при более длительном применении биологической терапии.

Заключение

Выявлено снижение активности РА на фоне 12-месячной терапии ГИБП, особенно выраженное в группе больных, получающих ТЦЗ. Однако снижение активности заболевания не отразилось на динамике КЖ пациентов, что повлияло на результаты CUA, выявившего экономическую нецелесообразность кратковременного применения ГИБП. Для правильной оценки целесообразности и экономической эффективности применения ГИБП в терапии больных РА необходимо продолжение изучения метода «затраты-полезность» при увеличении численности больных и длительности использования ГИБП.

Литература (references)

1. Абдуллаев М.А., Кантемирова Б.И., Чернышева Е.Н., Романова А.Н. Анализ «затраты-полезность» персонализированной антиагрегантной терапии // Прикаспийский вестник медицины и фармации. – 2023. – Т.4, №1. – С. 17-26. [Abdullaev M.A., Kantemirova B.I., Chernysheva E.N., Romanova A.N. *Prikaspijskij vestnik mediciny i farmacii*. Caspian Bulletin of Medicine and Pharmacy. – 2023. – V.4, N1. – P. 17-26. (in Russian)]
2. Андрианова И.А., Амирджанова В.Н., Жорняк А.П., Кричевская О.А. и др. Комплексная оценка качества жизни больных ревматоидным артритом // Научно-практическая ревматология – 2006. – №2. – С. 11-17. [Andrianova I.A., Amirdzhanova V.N., Zhornjak A.P., Krichevskaja O.A. i dr. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. Rheumatology Science and Practice. – 2006. – N2. – P. 11-17. (in Russian)]
3. Аринина Е.Е., Рашид М.А. Долгосрочный экономический анализ эффективности поддерживающей терапии ритуксимабом при фолликулярной лимфоме // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2011. – Т.4, №2, – С. 18-25. [Arinina E.E., Rashid M.A. *Farmakoekonomika. Sovremennaja farmakoekonomika I farmakojepidemiologija*. Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeepidemiology. – 2011. – Т.4, N2. – С. 18-25. (in Russian)]
4. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т.46, №1. – С. 32–9. [Galushko E.A., Nasonov E.L. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. Almanac of Clinical Medicine. – 2018. – V.46, N1. – P. 32-39. (in Russian)]
5. Герасимова Д.А., Герасимова Е.В., Захарова О.В., Попкова Т.В. и др. Клинико-экономический анализ применения генно-инженерных биологических и таргетных препаратов при ревматоидном артрите: модель затраты на респондента // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2022. –Т.10, №1. – С. 22-28. [Gerasimova D.A., Gerasimova E.V., Zaharova O.V., Popkova T.V. i dr. *Farmakoekonomika: teorija i praktika*. Pharmacoeconomics: theory and practice. – 2022. –V.10, N1. – P. 22-28. (in Russian)]
6. Горячев Д.В., Эрдес Ш.Ф., Насонов Е.Л. Фармакоэкономический анализ применения тоцилизумаба в терапии ревматоидного артрита.Имитационное моделирование // Научно-практическая ревматология. – 2010. – Т.48, №2. – С. 87. [Goryachev D.V., Erdes Sh.F., Nasonov E.L. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. Rheumatology Science and Practice. – 2010. – V.48, N2. – P. 87. (in Russian)]
7. Герасимова Е.В., Попкова Т.В., Герасимова Д.А., Кондратюк П.А. Оценка качества жизни, функциональной недостаточности, скрининг тревоги и депрессии у больных ревматоидным артритом на фоне пятилетней терапии тоцилизумабом // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2023. – №4. – С.47-62. [Gerasimova E.V., Popkova T.V., Gerasimova D.A., Kondratyuk P.A. *Sovremennye problemy zdravoohraneniya i medicinskoj statistiki*. Current problems of health care and medical statistics. – 2023. – N4. – P.47-62. (in Russian)]

8. Дарвин В.В., Поборский А.Н., Асутаев Ш.Д. Клинико-экономическая оценка эффективности ненавязных способов паховой герниопластики // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2022. – Т.181, №6. – С. 26-31. [Darvin V.V., Poborskij A.N., Asutaev Sh.D. *Vestnik hirurgii imeni I.I. Grekova*. Bulletin of surgery named after I.I. Grekova. – 2022. – V.181, N6. – P. 26-31. (in Russian)]
9. Зырянов С.К., Чеберда А.Е., Белоусов Д.Ю. Фармакоэкономический анализ применения препарата Актемра® в первой линии лечения ревматоидного артрита в режимах комбинированной и монотерапии // Качественная клиническая практика. – 2016. – №3. – С. 22-34. [Zyryanov S.K., Cheberda A.E., Belousov D.Yu. *Kachestvennaya Klinicheskaya Praktika*. Good Clinical Practice. – 2016. – N3. – P. 22-34. (in Russian)]
10. Мусина Н.З., Федяева В.К. Методы расчета QALY как интегрального показателя эффективности в процессе комплексной оценки лекарственных препаратов // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2017. – Т.10, №1. – С. 66-71. [Musina N.Z., Fedyaeva V.K. *Farmakoekonomika. Sovremennaja farmakoekonomika i farmakoepidemiologija*. Pharmacoeconomics. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeidemiology. – 2017. – T.10, №1. – С. 66-71. (in Russian)]
11. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит // В кн.: Ревматология. Национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 290–331. [Nasonov E.L., Karateev D.E., Balabanova R.M. *Revmatologija. Nacional'noe rukovodstvo / Pod red. E.L. Nasonova, V.A. Nasonovoj*. Rheumatology. National leadership / Ed. E.L. Nasonov, V.A. Nasonova. – Moscow: GJeOTAR-Media. – 2008. – P. 290-331. (in Russian)]
12. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция) // Научно-практическая ревматология. – 2013. – Т.51, №2. – С. 163-169. [Nasonov E.L., Karateev D.E. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. Rheumatology Science and Practice. – 2013. – V.51, №2. – P. 163-169. (in Russian)]
13. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Ревматоидный артрит // В кн.: Ревматология. Российские клинические рекомендации / Под ред. Е.Л. Насонова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 17-53. [Nasonov E.L., Karateev D.E. *Revmatologija. Rossijskie klinicheskie rekomendacii / Pod red. E.L. Nasonova*. Rheumatology. Russian clinical guidelines / Ed. E.L. Nasonov. – Moscow: GJeOTAR-Media, 2017. P. 17-53. (in Russian)]
14. Насонов Е.Л. Применение тоцилизумаба при ревматоидном артрите: новые данные // Научно-практическая ревматология. – 2011. – Т.49, №6. – С. 46-56. [Nasonov E.L. *Nauchno-prakticheskaja revmatologija*. Rheumatology Science and Practice. – 2011. – V.49, N6. – P. 46-56. (in Russian)]
15. Соколова В.Д., Младов В.В., Саблева Н.А., Толкачева Д.Г. Эффективность биологических и таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации для терапии взрослых пациентов с активным ревматоидным артритом: Систематический обзор и сетевой метаанализ // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2022. – Т.44, №1. – С. 50-64. [Sokolova V.D., Mladov V.V., Sableva N.A., Tolkacheva D.G. *Medicinskie tehnologii. Ocenka i vybor*. Medical technologies. Evaluation and selection. – 2022. – V.44, N1. – P. 50-64. (in Russian)]
16. Соколова О.П. Фармакоэкономическое обоснование выбора базового гипнотика для общей анестезии при общехирургических вмешательствах // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2006. – Т.165, №4. – С. 60-64. [Sokolova O.P. *Vestnik hirurgii imeni I. I. Grekova*. Bulletin of surgery named after I. I. Grekov. – 2006. – V.165, N4. – P. 60-64. (in Russian)]
17. Яковлев М.В., Куликов А.Ю., Соков Е.Л., Корнилова Л.Е. Анализ «затраты – полезность» лечения поясничного остеохондроза методом внутрикостных блокад. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2012. – Т.5, N3. – С. 13-19. [Yakovlev M.V., Kulikov A.U., Sokov E.L., Kornilova I.E. *FARMAKOJEKONOMIKA. Sovremennaja farmakoekonomika i farmakoepidemiologija*. PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeidemiology. – 2012. – V.5, N3. – P. 13-19. (in Russian)]
18. Alfonso-Cristancho R., Armstrong N., Arjunji R., Riemsma R., et al. Comparative effectiveness of biologics for the management of rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis // Clinical rheumatology. – 2017. –V.36, N1. – P. 25-34.
19. Backhaus M., Kaufmann J., Richter C., et al. Comparison of tocilizumab and tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of 1603 patients managed in routine clinical practice // Clinical rheumatology. – 2015. – V.34, N4. – P. 673-681.
20. Best J.H., Vlad S.C., Pei J. Comparative Cost per Response for 4 Clinical Endpoints with Tocilizumab Monotherapy vs Adalimumab Monotherapy in a Head-to-Head Randomized Double-Blind Superiority Trial (ADACTA) in Patients with Rheumatoid Arthritis // Rheumatology and therapy. – 2020. – V.7, N1. – P. 165-171.
21. Boyadziewa V.V., Stoilov N., Stoilov R.M., Tachkov K., et al. Quality of Life and Cost Study of Rheumatoid Arthritis Therapy With Biological Medicines. *Frontiers in pharmacology*. – 2018. – V.9. – P. 794.
22. Diamantopoulos A., Finckh A., Huizinga T., Sungher D.K. et al. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: a cost-effectiveness analysis in the UK // *Pharmacoeconomics*. – 2014. – V.32, N8. – P. 775-87.

23. Felson D.T., Smolen J.S., Wells G. et al. American College of Rheumatology / European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2011. – V.70, N3. – P. 404-413.
24. Finckh A., Gilbert B., Hodkinson B., et al. Global epidemiology of rheumatoid arthritis // *Nature reviews. Rheumatology*. – 2022. – V.18, N10. – P. 591-602.
25. Frisell T., Dehlin M., Di Giuseppe D., Feltelius N., et al. Comparative effectiveness of abatacept, rituximab, tocilizumab and TNFi biologics in RA: results from the nationwide Swedish register // *Rheumatology (Oxford)*. – 2019.
26. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators (2020). Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 // *Lancet (London, England)*. – 2020. – V.396, №10258. – P. 1204-1222.
27. Guilbert J.J. The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life // *Educ Health (Abingdon)*. – 2003. – V.16, №2. – P. 230.
28. Hartman L., El Alili M., Cutolo M., Opris D., et al. Cost-effectiveness and cost-utility of add-on, low-dose prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: The pragmatic, multicenter, placebo-controlled GLORIA trial // *Seminars in arthritis and rheumatism*. – 2022. – V. 57.
29. Humby F., Durez P., Buch M.H., Lewis M.J., et al. Rituximab versus tocilizumab in anti-TNF inadequate responder patients with rheumatoid arthritis (R4RA): 16-week outcomes of a stratified, biopsy-driven, multicentre, open-label, phase 4 randomised controlled trial // *Lancet (London, England)*. – 2021. – V.397, №10271. – P. 305-317.
30. Karpes Matusevich A.R., Lai L.S., Chan W., Swint J.M. et al. Cost-utility analysis of treatment options after initial tumor necrosis factor inhibitor therapy discontinuation in patients with rheumatoid arthritis // *Journal of managed care & specialty pharmacy*. – 2021. – V.27, N1. – P. 73-83.
31. Kaufmann J., Feist E., Roske A.E., Schmidt W.A. Monotherapy with tocilizumab or TNF-alpha inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: efficacy, treatment satisfaction, and persistence in routine clinical practice // *Clinical rheumatology*. – 2013. – V.32, N9. – P. 1347-1355.
32. Omelyanovskiy V., Musina N., Ratushnyak S., Bezdenezhnykh T., et al. Valuation of the EQ-5D-3L in Russia // *Qual Life Res*. – 2021. – V.30, N7. – P. 1997-2007.
33. Narducci M.L., Nurchis M.C., Ballacci F., Giordano F. et al. Cost-utility of cardiac contractility modulation in patients with heart failure with reduced ejection fraction in Italy // *ESC heart failure*. – 2024. – V.11, N1. – P. 229-239.
34. Nathalie L.M., Mulligen V.E., Maria WAEA, Wilhelmina H.J.M. et al. Comparing cost-utility of DMARDs in autoantibody-negative rheumatoid arthritis patients // *Rheumatology (Oxford)*. – 2021. – V.60, N12. – P. 5765-5774.
35. Permsuwan U., Singhatanadgige S., Boonpipattanapong K., Slisatkorn W. et al. Cost-utility analysis of sutureless and rapid deployment versus conventional aortic valve replacement in patients with moderate to severe aortic stenosis in Thailand // *PLoS One*. – 2024. – V.19, N1.
36. Prawjaeng J., Leelahavarong P., Budtarad N., Pilasant S., et al. Cost-utility analysis of biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs), targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs) and biosimilar DMARDs (bsDMARDs) combined with methotrexate for Thai rheumatoid arthritis patients with high disease activity // *BMC health services research*. – 2023. – V.23, N1. – P. 561.
37. Shadick, N.A., Gerlanc, N.M., Frits, M.L. et al. The longitudinal effect of biologic use on patient outcomes (disease activity, function, and disease severity) within a rheumatoid arthritis registry // *Clinical Rheumatology*. – 2019. – V.38. – P. 3081-3092.
38. Soini E.J., Hallinen T.A., Puolakka K., Vihervaara V., et al. Cost-effectiveness of adalimumab, etanercept, and tocilizumab as first-line treatments for moderate-to-severe rheumatoid arthritis // *Journal of medical economics*. – 2012. – V.15, N2. – P. 340-351.
39. Uno S., Goto R., Honda K., Uchida S. et al. Cost-Effectiveness of Universal Asymptomatic Preoperative SARS-CoV-2 Polymerase Chain Reaction Screening: A Cost-Utility Analysis. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2024. – V.78, N1. – P. 57-64.
40. Van De Laar C.J., Oude Voshaar MAH, Fakhouri WKH, Zaremba-Pechmann L., et al. Cost-Effectiveness of a JAK1/JAK2 Inhibitor vs a Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug (bDMARD) in a Treat-to-Target Strategy for Rheumatoid Arthritis // *ClinicoEconomics and outcomes research*. – 2020. – V.12. – P. 213-222.
41. Гарант. РУ: [сайт]. – Клинические рекомендации «Ревматоидный артрит» (утв. Министерством здравоохранения РФ, 2021 г.). – URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402775973/>. (дата обращения: 12.02.2024)
42. Государственный реестр лекарственных средств: [сайт]. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. (дата обращения: 15.09.2023)
43. Федеральная служба государственной статистики [сайт]. – URL: <https://rosstat.gov.ru>. (дата обращения: 22.11.2023)

44. Euroqol: [сайт]. – Роттердам. – URL: <https://euroqol.org>. (дата обращения: 23.11.2023)

45. EuroQol Research Foundation: [сайт] // User guides. – URL: <https://euroqol.org/information-and-support/documentation/user-guides/>. (дата обращения: 23.11.2023)

Информация об авторах

Герасимова Дарья Александровна – ассистент кафедры организации и экономики фармации Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГБОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России. E-mail: gerasimova_d_a@staff.sechenov.ru

Кондратюк Полина Андреевна – студентка института фармации им. А.П. Нелюбина ФГБОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России. E-mail: kondratyuk_p_a@student.sechenov.ru

Герасимова Елена Владимировна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории системных ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: gerasimovaev@list.ru

Захарова Оксана Васильевна – кандидат фармацевтических наук, доцент, зав. кафедрой организации и экономики фармации Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГБОУ ВО ПММУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. E-mail: zakharova_o_v@staff.sechenov.ru

Лобутева Людмила Александровна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры организации и экономики фармации Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГБОУ ВО ПММУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. E-mail: lobuteva_l_a@staff.sechenov.ru

Попкова Татьяна Валентиновна – доктор медицинских наук, зав. лабораторией системных ревматических заболеваний ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: popkovatv@mail.ru

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.03.2024

Принята к печати 30.05.2024