ОЦЕНКА НА РАЗХОДНАТА ЕФЕКТИВНОСТ НА БИОЛОГИЧНИТЕ ЛЕКАРСТВЕНИ ТЕРАПИИ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА ПСОРИАТИЧЕН АРТРИТ В БЪЛГАРИЯ, 2016 Г.

Т. Веков[1] и С. Джамбазов[2]
[1]Факултет по фармация, МУ – Плевен
[2]Факултет по обществено здраве, МУ – Плевен

Резюме. Биологичните лекарствени продукти, самостоятелно или в комбинация с други медикаменти, се използват като втора и следваща терапевтична линия при лечението на псориатичен артрит. В България разрешените за употреба към 2016 г. включват etanercept (ETA), infliximab (INF), ustekinumab (UST), adalimumab (ADA), golimumab (GOL), certolizumab (CER) и secukinumab (SEC). Цел на проучването е оценяване на допълнителните разходи (Δ costs), допълнителните здравни ползи (Δ QALY) и тяхното инкрементално съотношение (ICER) на алтернативните биологични лекарствени терапии за лечение на псориатичен артрит в България. Фармакотерапевтичните насоки в резултат на направеното проучване, базирани на клинични данни за терапевтична ефикасност и безопасност и на икономически данни за сравнителна разходна ефективност на възможните терапевтични алтернативи, включват следните препоръки: 1. SEC 150 mg се препоръчва като първи избор за втора линия терапия на псориатичен артрит при възрастни пациенти, при които липсва адекватен терапевтичен отговор след лечение с DMARD. SEC 150 mg може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с methotrexate. 2. SEC 300 mg се препоръчва като първи избор за трета линия терапия на псориатичен артрит при възрастни пациенти, при които липсва адекватен терапевтичен отговор след лечение с DMARD и анти-TNFα терапия (ETA, ADA, INF, GOL, CER).

Ключови думи: *псориатичен артрит, биологични лекарствени продукти, допълнителни разходи, допълнителни здравни ползи, инкрементално съотношение, фармакотерапевтични насоки*

COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF THE BIOLOGIC DRUG THERAPIES FOR THE TREATMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS IN BULGARIA – 2016

T. Vekov[1] and S. Dzhambazov[2]
[1]Pharmacy Faculty, Medical University – Pleven
[2]Faculty for Public Health, Medical University – Pleven

Summary. Biologic drug agents alone or in combination with other types of remedies are used as a second or as a following therapeutic line in the psoriatic arthritis therapy. In Bulgaria approved currently (2016) on the market

are etanercept, infliximab, ustekinumab, adalimumab, golimumab, certolizumab, and secukinumab. The aim of the study is to evaluate the cost-effectiveness (Δ cost), health benefits (Δ QALY), and their incremental cost-effectiveness ratio (ICER) in the alternative biologic drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis in Bulgaria. Pharmacotherapeutic guidelines based on clinical data include: (1) secukinumab 150 mg is recommended as a first choice for the second therapeutic line of psoriatic arthritis in adult patients with a lack of adequate response to DMARD. Secukinumab 150 mg alone or in combination with methotrexate; (2) secukinumab 300 mg is recommended as a first choice for the third therapeutic line of psoriatic arthritis in adult patients with a lack of adequate response to DMARD and anti-TNFα therapy.

Key words: *psoriatic arthritis, biologic drug agents, cost effectiveness, health benefits, incremental cost-effectiveness ratio, pharmacotherapeutic guidelines*

Въведение

Псориатичният артрит е вид възпалителен артрит, който се развива при 74% от пациентите, които имат предходна диагноза плакатен псориазис. При приблизително 15% от пациентите се развиват едновременно плакатен псориазис и псориатичен артрит, и също при 15% от пациентите се развива първо псориатичен артрит, а след това плакатен псориазис. Най-голяма е вероятността псориатичният артрит да се развие средно 10 години след поставяне на диагноза плакатен псориазис [1].

Съществуват пет основни вида псориатичен артрит:

– *Асиметричен псориатичен артрит.* Засяга около 70% от пациентите и обикновено представлява лека форма на артрит, който засяга по-малко от 3 стави, асиметрично разположени в двете страни на тялото.

– *Симетричен псориатичен артрит.* Среща се при около 25% от пациентите и засяга едновременно съответните стави в двете страни на тялото. Симетричният псориатичен артрит е много подобен на ревматоидния артрит като симптоми и прогресиране на заболяването.

– *Инвалидизиращ псориатичен артрит.* Засяга по-малко от 5% от пациентите и представлява тежка форма на бързо развиващ се артрит, водещ до структурни изменения и деформиране на ставите.

– *Спондилит.* Този вид се характеризира със скованост на гръбначния стълб или врата, но също може да повлияе на ръцете и краката, по подобие на симетричния псориатичен артрит.

– *Дистален интерфалангеален артрит.* Този тип псориатичен артрит се установява при около 5% от пациентите и се характеризира с възпаление и скованост на ставите, които са най-близко до краищата на пръстите на ръцете и краката.

Псориатичният артрит може да възникне във всяка възрастова група, въпреки че най-често се появява на възраст между 30 и 55 години. Заболяването засяга еднакво и двата пола, като почесто се среща сред бялата раса в сравнение с африканци и азиатци [2].

Съгласно изследване на глобалните и регионалните тенденции на болестността към 2013 г., болестността от псориатичен артрит варира в границите на 3,2-3,8% от тоталното население, като е подобна на болестността от псориазис. Общо над 240 млн. пациенти в света са диагностицирани със заболяване псориатичен артрит към 2013 г. [3].

Първа терапевтична линия за лечение на псориатичен артрит обикновено включва антиревматични лекарствени продукти, модифициращи заболяването (DMARD). Биологичните лекарствени продукти, самостоятелно или в комбинация с други медикаменти, се използват като втора и следваща терапевтична линия при лечението на псориатичен артрит.

В България разрешените за употреба биологични лекарствени продукти за лечение на псориатичен артрит към 2016 г. включват etanercept (ETA), infliximab (INF), ustekinumab (UST), adalimumab (ADA), golimumab (GOL), certolizumab (CER) и secukinumab (SEC).

Цел на проучването

Оценяване на допълнителните разходи (Δ costs), допълнителните здравни ползи (Δ QALY) и тяхното инкрементално съотношение (ICER) на алтернативните биологични лекарствени терапии за лечение на псориатичен артрит в България. Целта е създаване на фармакотерапевтични насоки за лечение на псориатичен артрит, базирани както на клинични данни за терапевтична ефикасност и безопасност, така и на икономически данни за сравнителна разходна ефективност на възможните терапевтични алтернативи.

Материал и методи

Оценяването на терапевтичната ефикасност, безопасност и разходна ефективност е извършено от гледна точка на SEC спрямо другите терапевтични алтернативи.

Данните за терапевтична ефикасност на SEC за лечение на псориатичен артрит са получени от две рандомизирани многоцентрови клинични изпитвания FUTURE-1 [4] и FUTURE-2 [5].

Дългосрочните данни за терапевтична ефикасност, извън периода на клиничните изпитвания, са моделирани, като е използван модел на RTI Health Solutions [6].

Данните за терапевтична ефикасност са трансферирани директно от приложения разходно ефективен модел. Данните за разходите за терапевтичните алтернативи за лечение на псориатичен артрит в България се основават на референтните цени на ETA, INF, UST, ADA, GOL, CER и SEC, публикувани в Позитивен лекарствен списък (ПЛС) към август 2016.

В анализа не са включени други преки или косвени здравни разходи, освен разходите за лекарствена терапия, защото се считат за аналогични при различните терапевтични алтернативи и могат да бъдат елиминирани.

Основните параметри на приложения модел включват здравна перспектива, гледна точка на платеца НЗОК, модел на Марков, 20-годишен времеви хоризонт и дисконтиране на разходи и здравни ползи с 5%.

Резултати

Резултатите от приложения модел за оценяване на алтернативните здравни технологии за лечение на псориатичен артрит в Англия са представени в табл. 1.

Таблица 1. Моделирани данни (∆ costs, ∆ QALY, ICER) на биологични лекарствени терапии vs. SoC за лечение на псориатичен артрит

Параметър	SEC	CER	ETA	ADA	INF	GOL	UST
∆ costs	£ 8124	£ 9124	£ 4221	£ 3609	£ 18 778	£ 13 370	£ 7120
∆ QALY	0,39	0,34	0,18	0,14	0,40	0,63	0,17
ICER	£ 20 738	£ 26 685	£ 23 996	£ 26 444	£ 47 389	£ 21 060	£ 41 179

Използвани съкращения: SEC – secukinumab, CER – certolizumab, ETA – etanercept, ADA – adalimumab, INF – infliximab, GOL – golimumab, UST – ustekinumab, QALY – quality-adjusted life year, ICER – incremental cost-effectiveness ratio

Разходите за годишен терапевтичен курс за лечение на псориатичен артрит с биологични лекарствени терапии в България, изчислени спрямо референтната цена в ПЛС към август 2016 г., са представени в табл. 2.

Данните за изчислените инкрементални съотношения на SEC в сравнение с всички други биологични терапевтични алтернативи в България са представени в табл. 3.

Анализът на адаптираните данни за разходната ефективност на алтернативните биологични терапии за лечение на псориатичен артрит в България показва, че SEC доминира CER, ETA, ADA, UST и е разходно ефективна терапия в сравнение с INF (INF vs. SEC, ICER 1 306 000 лв./QALY) и в сравнение с GOL (GOL vs. SEC, ICER 33 892 лв./QALY).

Таблица 2. Стойност на разхода за едногодишна системна биологична терапия на псориатичен артрит в България, август 2016

Лекарствен продукт	**Дозировка и начин на приложение**	**Количество лекарствен продукт за годишен терапевтичен цикъл, mg**	**Референтна цена, лв./mg**	**Стойност на разхода за годишна терапия, лв.**
ETA	50 mg седмично	2600	8,4951	22 087,26
INF	50 mg/kg на седмица 1, 2, 6, последвани от същата доза на всеки 8 седмици	3600	7,8560	28 314,00
ADA	80 mg на седмица 1, последвани от 40 mg през седмица	1040	23,7329	24 682,22
UST	45 mg на седмици 1 и 5, последвани от 45 mg на всеки 12 седмици	270	135,8164	36 670,43
SEC	150 mg на седмица 1, 2, 3, 4, последвани от 150 mg всеки месец	2250	6,7796*	15 254,10
CER	400 mg на седмици 0, 2, 4, последвани от 400 mg всеки месец	5600	4,2314	23 695,84
GOL	50 mg месечно	600	38,8904	23 388,24

* – цената на SEC е предоставена от притежателя на разрешението за употреба и не е включена в ПЛС

Използвани съкращения: ETA – etanercept, INF – infliximab, ADA – adalimumab, UST – ustekinumab, SEC – secukinumab, CER – certolizumab, GOL – golimumab

Таблица 3. Адаптирани данни за разходната ефективност на SEC в сравнение с биологични терапевтични алтернативи за лечение на псориатичен артрит в България, 2016 г.

Компаратори	Δ costs, лв.	Δ QALY	ICER, лв./QALY
SEC vs. CER	-8441	+0,05	SEC доминира
SEC vs. ETA	-6833	+0,21	SEC доминира
SEC vs. ADA	-9428	+0,25	SEC доминира
SEC vs. INF	-13 060	-0,01	ICER, ICER 1 306 000
SEC vs. GOL	-8134	-0,24	GOL, ICER 33 892
SEC vs. UST	-21 416	+0,22	SEC доминира

Използвани съкращения: SEC – secukinumab, CER – certolizumab, ETA – etanercept, ADA – adalimumab, INF – infliximab, GOL – golimumab, UST – ustekinumab, QALY – quality-adjusted life year, ICER – incremental cost-effectiveness ratio

Обсъждане

Данните за терапевтична ефикасност от клиничното изпитване FUTURE-2 доказват, че в групата пациенти, които имат незадоволителен отговор към анти-TNFα терапия като първа линия (ETA, ADA, INF, GOL, CER), само SEC 300 mg демонстрира значимо по-висок относителен дял на постигнат терапевтичен отговор според критериите на ACR 20 (46%). Данните от клиничните изпитвания показват също, че SEC има значително по-добър профил на безопасност в сравнение с всички биологични терапевтични алтернативи от групата на TNFα инхибиторите, които могат да предизвикат сериозни нежелани лекарствени реакции като злокачествени заболявания, сепсис, туберкулоза и др. SEC има подобен профил на безопасност като UST, но го превъзхожда със значително по-ниска честота на имуногенност (≤ 1% vs. ≤ 8%), което допринася за по-добра дългосрочна клинична ефикасност.

Анализът на адаптираните данни за разходната ефективност на алтернативните биологични терапии за лечение на псориатичен артрит в България показва, че SEC доминира CER, ETA, ADA, UST и е разходно ефективна терапия в сравнение с INF (INF vs. SEC, ICER 1 306 000 лв./QALY) и в сравнение с GOL (GOL vs. SEC, ICER 33 892 лв./QALY).

Заключение

Фармакотерапевтичните насоки за лечение на псориатичен артрит в България, базирани както на клинични данни за терапевтична ефикасност и безопасност, така и на икономически данни за сравнителна разходна ефективност на възможните терапевтични алтернативи, включват следните препоръки:

1. SEC 150 mg се препоръчва като първи избор за втора линия терапия на псориатичен артрит при възрастни пациенти, при които липсва адекватен терапевтичен отговор след лечение с DMARD. SEC 150 mg може да бъде прилаган самостоятелно или в комбинация с methotrexate.

2. SEC 300 mg се препоръчва като първи избор за трета линия терапия на псориатичен артрит при възрастни пациенти, при които липсва адекватен терапевтичен отговор след лечение с DMARD и анти-TNFα терапия (ETA, ADA, INF, GOL, CER).

Библиография

1. A m h e r d - H o e k s t r a , A., H. Haker, H. Lorenz et al. Psoriatic arthritis: a review, Journal of the German Society of Dermatology, 2010, 8(5), 332-339.
2. R a h m a n , P., J. Elder. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2005;64(2), 37-39.
3. V o s . T., R. Barber, B. Bell et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet, 2015, 386, 743-800.
4. M e a s e , Ph., I. McInnes, B. Kirkham et al. Secukinumab inhibition of interleukin-17a in patients with psoriatic arthritis. N. Eng. J. Med., 2015, 373, 1329-1339.
5. M c I n n e s , I., Ph. Mease, B. Kirkham et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17a monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE-2): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet, 2015, 386(9999), 1137-1146.
6. J u g l , St., L-S. Miles, C. Graham. Cost-effectiveness model for secukinumab in psoriatic arthritis. RTI Health Solutions, September 2015.
7. G o l i m u m a b for the treatment of psoriatic arthritis, NICE technology appraisal guidance, ta 220, april 2011.
8. U s t e k i n u m a b for treating active psoriatic arthritis, NICE technology appraisal guidance, ta 313, may 2014.

9. P s o r i a t i c arthritis – certolizumab pegol and secukinumab (after DMARD), ID 579, Expected publication date, February 2017.
10. M e a s e , Ph, I. McInnes, B. Kirkham et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17a monoclonal antibody, improves active psoriatic arthritis and inhibits radiographic progression: efficacy and safety data from a phase 3 randomized, multicenter, double-blind, placebo controlled study, 2014 ACR/ARHP annual meeting, abstract number: 953.
11. S t r a n d , V., Ph. Mease, L. Gossec et al. Secukinumab improves patient-reported outcomes in subjects with active psoriatic arthritis: results from a randomised phase III trial (FUTURE-1). Ann Rheum Dis, doi: 10.1136/annrheumdis.
12. M c I n n e s , I. Ph. Mease, B. Kirkham et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17a monoclonal antibody, improves active psoriatic arthritis: 24-week efficacy and safety data from a phase 3 randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study using subcutaneous dosing, 2014 ACR/ARHP annual meeting, abstract number: L1.

✉ *Адрес за кореспонденция:*
Проф. Тони Веков
Факултет по фармация
Медицински университет
ул. „Св. Кл. Охридски% 1
5800 Плевен