

## Таргетные лекарственные препараты в терапии взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом в Российской Федерации: число пациентов, которых необходимо пролечить для достижения ответа на терапию, и затраты на его достижение

© А.А. БАКУЛЕВ<sup>1</sup>, В.В. МЛАДОВ<sup>2</sup>, В.Д. СОКОЛОВА<sup>2</sup>, Д.Г. ТОЛКАЧЕВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Определить число взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом, которых необходимо пролечить для достижения одного ответа на терапию (*number needed to treat*, NNT) по показателям PASI 75/90, и соответствующие ему затраты на достижение ответа на терапию (*cost per responder*, CpR) после 12 недель и одного года терапии для каждого исследуемого препарата.

**Материал и методы.** Исследование основано на представленных ранее результатах систематического поиска и сетевого метаанализа применения препаратов нетакимаб, иксекизумаб, секукинумаб, адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт, устекинумаб, цертолизумаба пэгол, гуселькумаб, апремиласт и тофацитиниб в терапии среднетяжелого и тяжелого вульгарного псориаза в условиях системы здравоохранения Российской Федерации. Для систематизации полученных ранее результатов по всем анализируемым исходам представлены результаты ранжирования препаратов на основе значений SUCRA. Для PASI 75/90 рассчитаны значения разности рисков (RD) с плацебо и обратные к ним значения числа пациентов, которых необходимо пролечить для достижения одного ответа на терапию (NNT), а также затраты на достижение одного ответа (CpR).

**Результаты.** Для PASI 75 наименьшие значения NNT показали ингибиторы ИЛ-17 нетакимаб, иксекизумаб и секукинумаб, ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб, а также ингибитор фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) инфликсимаб. Более высокие значения продемонстрировали анти-ФНО-α цертолизумаба пэгол и адалимумаб, а также ингибитор ИЛ-12/23 устекинумаб. Для достижения одного ответа по критерию PASI 90 на терапию нетакимабом, иксекизумабом и гуселькумабом необходимо пролечить менее двух пациентов. Как минимум один из трех пациентов достигнет PASI 90 в ответ на терапию секукинумабом, инфликсимабом или адалимумабом, в то время как для цертолизумаба пэгол и устекинумаба может потребоваться пролечить большее число пациентов. Наиболее высокие значения NNT для PASI 75/90 продемонстрировали этанерцепт и апремиласт. Анализ CpR показал, что нетакимаб характеризуется наименьшими затратами на достижение одного ответа на терапию по критериям PASI 75/90 как за период 12 недель, так и за один год терапии. Ингибитор ФНО-α этанерцепт, а также малые молекулы апремиласт и тофацитиниб имеют наиболее высокие значения CpR среди всех таргетных лекарственных препаратов и являются наименее экономически эффективными опциями терапии.

**Выводы.** Данное исследование дополняет результаты систематического поиска и сетевого метаанализа сравнительной клинической эффективности применения таргетных лекарственных препаратов в терапии взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом в России. Полученные результаты могут быть полезны для врачебного сообщества при принятии решения о выборе терапии.

**Ключевые слова:** вульгарный псориаз, систематический обзор, сетевой метаанализ, генно-инженерные биологические препараты, таргетные препараты.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бакулев А.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>

Младов В.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6835-5578>

Соколова В.Д. — <https://orcid.org/0000-0001-7335-4852>; e-mail: vdsokolova94@gmail.com

Толкачева Д.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-6314-4218>

**Автор, ответственный за переписку:** Соколова В.Д. — e-mail: vdsokolova94@gmail.com

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Бакулев А.Л., Младов В.В., Соколова В.Д., Толкачева Д.Г. Таргетные лекарственные препараты в терапии взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом в Российской Федерации: число пациентов, которых необходимо пролечить для достижения ответа на терапию, и затраты на его достижение. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2020;42(4):58–74. <https://doi.org/10.17116/medtech20204204158>

## Targeted therapies to treat adults with moderate-to-severe plaque psoriasis in the Russian Federation: number needed to treat and cost per responder

© A.L. BAKULEV<sup>1</sup>, V.V. MLADOV<sup>2</sup>, V.D. SOKOLOVA<sup>2</sup>, D.G. TOLKACHEVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;

<sup>2</sup>Russian Academy of National Economy and Public Administration Under the President of the Russian Federation, Moscow, Russia

### ABSTRACT

**Objective.** To determine the number of adults with moderate-to-severe plaque psoriasis needed to treat (NNT) for achievement of one PASI 75/90 response and cost per responder (CpR) after 12 weeks and one year of therapy for each drug analyzed.

**Material and methods.** The study is based on previously published results of a systematic review and meta-analysis comparing the effectiveness of targeted drugs (netakimab, ixekizumab, secukinumab, adalimumab, infliximab, etanercept, ustekinumab, certolizumab pegol, guselkumab, apremilast and tofacitinib) in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis in the Russian Federation. The surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) analysis was used to summarize results for each outcome. The risk differences (RD) between targeted therapies and placebo, corresponding NNT and CpR values were calculated for PASI 75/90.

**Results.** For PASI 75, the lowest NNT values were obtained for IL-17 inhibitors: netakimab, ixekizumab, and secukinumab, IL-23 inhibitor guselkumab, as well as tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitor infliximab. Higher values were demonstrated by anti-TNF- $\alpha$  certolizumab pegol and adalimumab, as well as IL-12/23 inhibitor ustekinumab. It requires to treat less than 2 patients with either netakimab, ixekizumab, or guselkumab to achieve one PASI 90 response. At least 1 out of 3 patients will achieve PASI 90 following secukinumab, infliximab, or adalimumab treatment, while certolizumab pegol and ustekinumab may require more patients to be treated. Etanercept and apremilast showed the highest NNT for PASI 75/90. Netakimab demonstrated the lowest costs per PASI 75/90 responder after 12 weeks and 1 year of treatment. Etanercept and small molecules: apremilast and tofacitinib, showed the highest CpR between all targeted drugs. These drugs are the least cost-effective treatment options.

**Conclusion.** This study complements the systematic review and meta-analysis of relative effectiveness of targeted drugs in adults with moderate-to-severe plaque psoriasis in Russia. The results may become a useful tool for treatment decision-making.

**Keywords:** plaque psoriasis, systematic review, network meta-analysis, biologics, targeted drugs.

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Bakulev A.L. — <https://orcid.org/0000-0002-1450-4942>

Mladov V.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6835-5578>

Sokolova V.D. — <https://orcid.org/0000-0001-7335-4852>; e-mail: vdsokolova94@gmail.com

Tolkacheva D.G. — <https://orcid.org/0000-0002-6314-4218>

**Corresponding author:** Sokolova V.D. — e-mail: vdsokolova94@gmail.com

### TO CITE THIS ARTICLE:

Bakulev AL, Mladov VV, Sokolova VD, Tolkacheva DG. Targeted therapies to treat adults with moderate-to-severe plaque psoriasis in the Russian Federation: number needed to treat and cost per responder. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2020;42(4):58–74. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/medtech20204204158>

Псориаз — это хронический рецидивирующий дерматоз. По разным оценкам, распространенность заболевания в мировой популяции составляет до 7% [1]. Наиболее часто, до 80–90% случаев [2], встречается вульгарный псориаз, характеризующийся появлением бляшек. Около 20% больных вульгарным псориазом имеют среднетяжелую или тяжелую форму заболевания [3].

В основе псориаза лежит нарушение взаимодействия иммунной системы с кожей, возникающее под влиянием внутренних и внешних факторов, однако вопрос о местонахождении первичного дефекта остается нерешенным. Среди концепций его происхождения выделяют генетическую, инфекционно-иммунологическую, обменную и нейроэндокринную [4]. Установлено, что генетический компонент составляет 60–70% при доле внешних факторов 30–40%, а важнейшую роль играет врожденный иммунный цитокиновый ответ [1, 3, 5].

В настоящее время данная патология рассматривается как полиморбидное заболевание с поражением многих систем и органов [1]. У пациентов с псориазом наблюдается статистически значимо более высокая частота встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний [6]. Нередко псориаз сопровождается дистрофическими изменениями ногтей, псориазической артропатией [7]. Следует отметить и сложности социального взаимодействия с самых ранних стадий внешних проявлений болезни, что с усугублением ситуации приводит к значительным ограничениям работоспособности и к ранней инвалидизации [3].

Поскольку псориаз провоцирует возникновение других хронических заболеваний и осложнений, он характеризуется тяжелым социально-экономическим бременем для пациента и приводит к существенным экономическим потерям общества, что делает своевременную диагностику и назначение лече-

ния, повышение его эффективности и восстановление качества жизни пациентов с псориазом важными направлениями развития дерматологии [8, 9]. Современные способы терапии псориаза основаны на применении таргетных лекарственных препаратов (ЛП), которые включают генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и синтетические таргетные лекарственные средства (малые молекулы).

Активное развитие биотехнологий обеспечило сегодня довольно широкий выбор биологических агентов для лечения псориаза, в связи с чем большое значение приобретает задача оптимального выбора терапии. Несмотря на значительное количество рандомизированных клинических исследований (РКИ) в этой нозологии, большинство из них являются плацебо-контролируемыми, что затрудняет сравнительную оценку эффективности и безопасности различных таргетных ЛП.

Широкое распространение в таких ситуациях получило применение сетевого метаанализа (*network meta-analysis*, NMA), построенного по результатам имеющихся РКИ [10, 11]. Включение РКИ в сеть проводится на основе выполненного ранее систематического поиска. Являясь мощным инструментом статистического анализа, NMA позволяет осуществить попарную оценку всех препаратов в сети путем комплексного учета результатов прямых и непрямых сравнений.

Для помощи врачу-клиницисту в выборе оптимальной опции терапии для взрослых российских пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом проведено сравнение таргетных ЛП на основе методологии NMA, результаты которого опубликованы ранее [12]. Сетевой метаанализ позволил провести попарную оценку сравнительной клинической эффективности и безопасности биологических и синтетических ЛП. Однако не менее важной при выборе терапии является экономическая составляющая, которая приобретает первостепенную роль в отсутствие статистически значимых различий у рассматриваемых альтернатив.

Для получения интегрального показателя, имеющего одновременно клиническое и экономическое значение, в зарубежной литературе при представлении результатов сетевого метаанализа проводится расчет числа пациентов, которых необходимо пролечить для достижения одного дополнительно ожидаемого исхода (*number needed to treat*, NNT) в рассматриваемый промежуток времени, и соответствующих ему затрат на достижение одного ответа на терапию (*cost per responder*, CpR) [13]. Это позволяет оценить эффект внедрения новой медицинской технологии по сравнению с текущим стандартом терапии или плацебо [13].

Цель исследования — на основе проведенных ранее систематического поиска и сетевого метаанализа определить значение NNT и соответствующее ему

значение CpR по критериям PASI 75/90 после 12 недель и одного года терапии для каждого таргетного ЛП, применяемого для лечения взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом в условиях здравоохранения Российской Федерации (РФ): адалимумаб (АДА), апремиласт (АПР), гуселькумаб (ГУС), иксекизумаб (ИКСЕ), инфликсимаб (ИНФ), нетакимаб (НТК), секукинумаб (СЕК), тофацитиниб (ТОФ), устекинумаб (УСТ), цертолизумаба пэгол (ЦЗП) и этанерцепт (ЭТЦ).

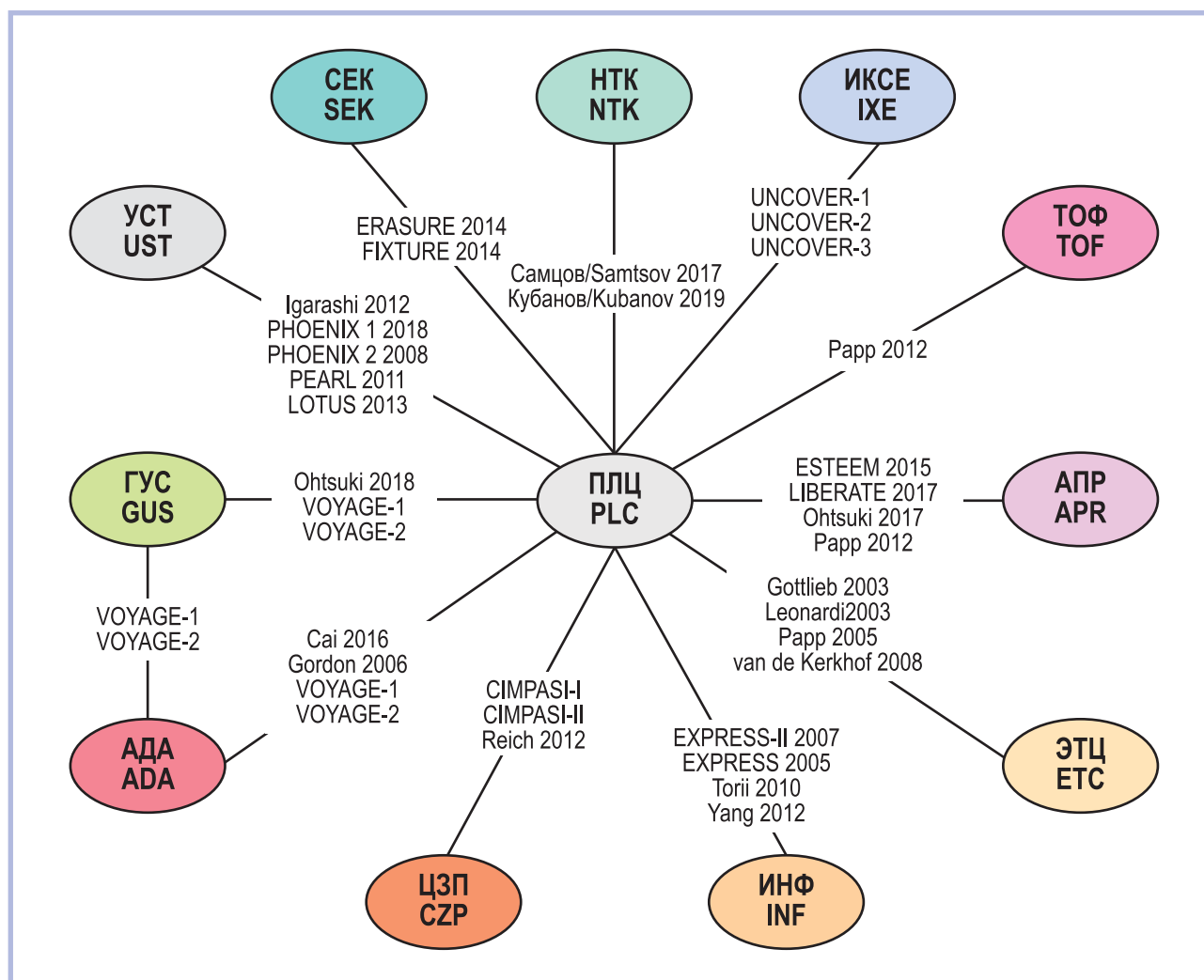
## Материал и методы

*Сетевой метаанализ и метарегрессия.* Данное исследование основано на результатах систематического поиска и сетевого метаанализа, дизайн и методология которых подробно представлены в статье [12]. Систематический поиск проводился 1 июля 2019 г., и к настоящему моменту новые таргетные ЛП для терапии пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом в России не зарегистрированы.

Включены 35 РКИ, в которых изучены группы терапии ингибиторами интерлейкина 17 (ИЛ-17) НТК, ИКСЕ и СЕК, ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) АДА, ИНФ, ЦЗП и ЭТЦ, ингибитором ИЛ-12/23 УСТ, ингибитором ИЛ-23 ГУС, малыми молекулами ТОФ и АПР. Дозы и режим применения ЛП соответствовали российским инструкциям по медицинскому применению. Сетевая диаграмма представлена на **рис. 1**.

Все РКИ в сети — плацебо-контролируемые. Основным критерий эффективности — PASI 75, характеризующий частоту снижения тяжести заболевания на 75% по сравнению с исходным уровнем при оценке по PASI (*Psoriasis Area and Severity Index* — индекс площади поражения и тяжести псориаза) после 12 недель терапии (10 для ИНФ, 16 для ГУС и ЦЗП). Дополнительно проанализированы PASI 90/100, PGA/IGA (*Physician's/Investigator's Global Assessment* — общая оценка состояния пациента врачом, 0/1) и DLQI (*Dermatology Life Quality Index* — дерматологический индекс качества жизни). Основным критерий безопасности — частота развития нежелательных явлений (НЯ). Также сравнивалась частота развития серьезных НЯ (СНЯ) и частота выбывания из РКИ в связи с НЯ.

Статистическое моделирование проводилось в соответствии с руководствами Агентства по оценке технологий здравоохранения Великобритании (NICE) [14, 15]. Для каждого исхода построены модели фиксированных (*fixed effects*, FE) и случайных (*random effects*, RE) эффектов и соответствующие им модели одномерных метарегрессий. Рассматривались следующие ковариаты: плацебо-эффект, доля «наивных» к биологической терапии пациентов, пол, возраст, масса тела, этническая принадлежность, длительность заболевания и его исходные характеристики (наличие псориазического артрита, PASI, DLQI, BSA — площадь поверхности тела,



**Рис. 1.** Сетевая диаграмма метаанализа.

Здесь и далее: АДА — адалимумаб; АПР — апремиласт; ГУС — гуселькумаб; ИКСЕ — иксекизумаб; ИНФ — инфликсимаб; НТК — нетакимаб; ПЛЦ — плацебо; СЕК — секукинумаб; ТОФ — тофациитиниб; УСТ — устекинумаб; ЦЗП — цертолизумаба пегол; ЭТЦ — этанерцепт.

**Fig. 1.** Network diagram.

Hereinafter: ADA, adalimumab; APR, apremilast; GUS, guselkumab; IXE, ixekizumab; INF, infliximab; NTK, netakimab; PLC, placebo; SEK, secukinumab; TOF, tofacitinib; UST, ustekinumab; CZP, certolizumab pegol; ETC, etanercept.

пораженная псориазом). Выбор модели для интерпретации проводился на основе оценки значимости влияния ковариат и совокупности других характеристик качества моделей метарегрессий.

Для PASI 75/90/100, частоты развития СНЯ и выбывания из РКИ по причине НЯ выбраны RE-модели, скорректированные на плацебо-эффект. При анализе частоты развития НЯ лучшие характеристики показала стандартная RE-модель. Анализ PGA/IGA проводился на основе RE-модели, скорректированной на исходное значение PASI. Для DLQI интерпретированы результаты FE-модели с поправкой на распределение пациентов по полу (доля мужчин).

**Ранжирование препаратов.** Для систематизации полученных ранее результатов сетевого метаанализа по каждому исходу эффективности представлены результаты ранжирования препаратов на основе зна-

чений площади поверхности под кумулятивной кривой распределения (*surface under the cumulative ranking curve*, SUCRA). При ранжировании N препаратов на основе значения SUCRA учитываются вероятности соответствия препарата (N — 1) верхним рангам, полученные по результатам определения рангов рассматриваемых ЛП на каждой итерации модели. Полученное в результате значение от 0 до 100% позволяет оценить общий ранг препарата, при этом более высокая величина SUCRA соответствует более высокой эффективности ЛП [16].

**Исходы для экономической оценки.** В рутинной клинической практике для оценки степени тяжести псориаза чаще всего используются BSA и рассчитанный на его основе индекс PASI, при этом ведущая роль при выборе конечных точек в РКИ отводится PASI. Следуя методологии проведенного ранее сетевого

метаанализа, основным исходом для экономической оценки выбран PASI 75, поскольку он наиболее часто используется в качестве первичной конечной точки в РКИ. Тем не менее в настоящее время при оценке эффективности терапии псориаза предпочтительным является достижение PASI 90 [17], поэтому дополнительно проведена оценка по этому критерию эффективности. В силу ограниченного срока применения плацебо в РКИ (до 16 недель) рассматривались результаты оценок показателей после 12 недель терапии (10 для ИНФ, 16 для ГУС и ЦЗП).

Результаты сетевого метаанализа демонстрируют в основном сопоставимый профиль безопасности рассматриваемых ЛП. Вместе с тем период до 16 недель наблюдения, как правило, является недостаточным для полноценной оценки НЯ/СНЯ, связанных с терапией. Поэтому при проведении экономической оценки затраты на коррекцию НЯ/СНЯ не учитывались.

*Number needed to treat (NNT)* — показатель эффекта, отражающий число пациентов, которых необходимо пролечить для достижения одного дополнительного ожидаемого исхода, положительного или отрицательного, по сравнению с другим препаратом в рассматриваемый промежуток времени.

Следует отметить, что исходно NNT разработан для применения в рамках РКИ [18], однако в настоящее время активно используется и в исследованиях с другим дизайном, в том числе в систематических обзорах и метаанализах [19, 20], для сравнения двух и более опций терапии даже в отсутствие между ними прямых сравнений в рамках РКИ. Расчет и сопоставление значений NNT для нескольких новых медицинских технологий относительно стандарта терапии или плацебо делает его удобным вспомогательным инструментом при принятии решений по выбору оптимальной опции терапии [21–23].

Популярность NNT обусловлена относительной простотой его интерпретации: сколько пациентов необходимо пролечить, чтобы добиться успеха в лечении хотя бы одного из них. Речь идет о «чистом», или «дополнительном», эффекте ЛП относительно референтного препарата.

NNT может быть рассчитан на основе любого показателя относительного эффекта, с помощью которого представлены результаты метаанализа для бинарного исхода (да/нет): отношение шансов (OR), отношение рисков (RR), разность рисков (RD) [24]. Однако классическим является вычисление обратного значения модуля разности рисков:

$$NNT = \frac{1}{|RD|}; \quad RD = P_{\text{ТЕСТ}} - P_{\text{КОНТРОЛЬ}}$$

Разделяют NNT для благоприятных и неблагоприятных исходов (NNTB/NNTH — *number needed to treat for an additional beneficial/harmful outcome*). Увеличение значения NNTB соответствует снижению эф-

фективности терапии, поэтому идеальное значение этого показателя равно 1. Интерпретация NNTH противоположна: с ростом значения вероятность неблагоприятного исхода снижается. Так, препарат с более высоким значением NNTH по частоте развития НЯ характеризуется более благоприятным профилем безопасности.

В рамках данного исследования проводится оценка только благоприятных исходов — достижения ответа на терапию по критериям PASI 75/90. Таким образом, под NNT понимаются значения NNTB.

Все включенные в анализ РКИ являются плацебо-контролируемыми, поэтому плацебо является референтной терапией в сети метаанализа и используется как основа для расчёта значений NNT. Поскольку в исследовании [12] результаты попарных сравнений представлены только с помощью OR, предварительно для изучаемых исходов (PASI 75/90) были дополнительно рассчитаны значения RD относительно плацебо.

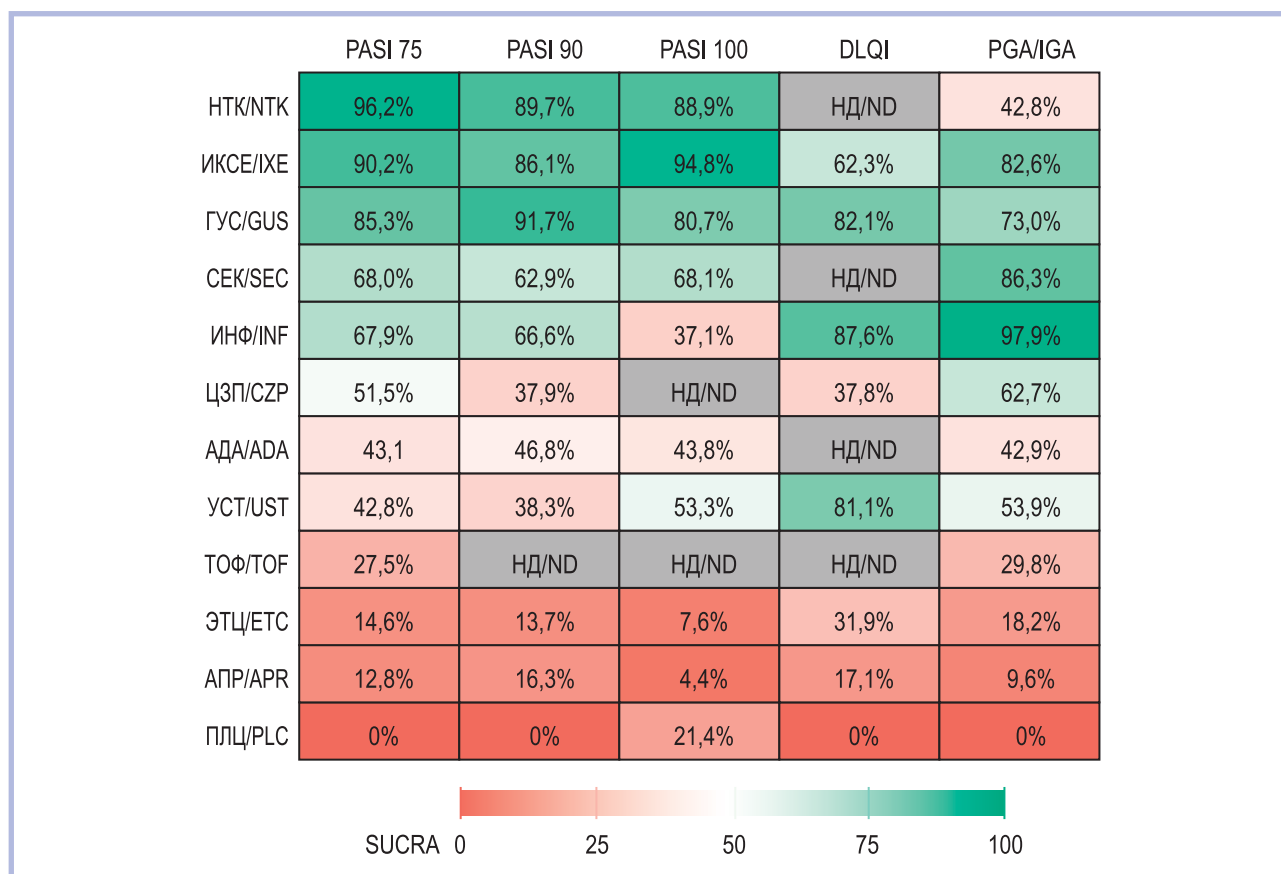
*Cost per responder*. CpR характеризует затраты на достижение одного ответа на терапию в течение рассматриваемого периода времени и представляет собой результат умножения значения NNT на стоимость терапии соответствующим ЛП у одного пациента.

Расчет CpR проводился на основе значений NNT, полученных при сравнительной оценке клинической эффективности по критериям PASI 75/90 после 12 недель терапии (10 для ИНФ, 16 для ГУС и ЦЗП). Ограниченный период применения плацебо в РКИ не позволяет провести сравнение ЛП по данным более длительного периода наблюдения. Однако для экономической оценки в первую очередь интерес представляет стоимость одного года терапии. Для её расчёта предполагалось, что краткосрочные ответы на терапию сохраняются до конца года.

Как отмечено ранее, рассматриваемые ЛП демонстрируют в основном сопоставимый профиль безопасности, в связи с чем затраты на купирование НЯ не рассматривались. Затраты на введение ЛП являются незначительными по сравнению со стоимостью лекарственной терапии и также не учитывались в анализе.

Расчет проводился на основе предельных отпускных цен по данным Государственного реестра предельных отпускных цен ([grls.rosminzdrav.ru](http://grls.rosminzdrav.ru)) для режимов применения в соответствии с действующими российскими инструкциями по медицинскому применению таргетных ЛП для терапии среднетяжелого и тяжелого вульгарного псориаза (**Приложение 1**) с учетом налога на добавленную стоимость (НДС) в размере 10%.

Число введений и затраты на терапию ИНФ рассчитаны для периода 10 недель, для ГУС и ЦЗП — 16 недель (в соответствии с периодами оценки PASI 75/90 в РКИ). Средняя масса тела пациента в расчетах — 75 кг.



**Рис. 2. Значения SUCRA для критериев эффективности.**

НЯ (выб.) — выбывание по причине нежелательных явлений. Более высокое значение SUCRA соответствует более высокому рангу. Лекарственные препараты отсортированы по значениям SUCRA для PASI 75.

**Fig. 2. SUCRA values for efficacy outcomes.**

AE (withdr.) — AE withdrawal. Higher SUCRA value means higher rank. The drugs are ranked by SUCRA values for PASI 75.

Оригинальный ЛП АДА (Хумира®) предлагается в двух вариантах фасовки: 40 мг/0,4 мл и 40 мг/0,8 мл. Для интерпретации использованы результаты по упаковке 40 мг/0,4 мл как наиболее продаваемой по данным аналитики группы компаний ООО «Хэдвэй Компани» (Россия) (*hwcompany.ru*) за 8 месяцев 2020 г. и имеющей более низкую предельную отпускную цену. Для ИКСЕ и ГУС использовалась стоимость упаковки, рекомендованная к регистрации при включении препарата в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) с 2021 г. [25, 26].

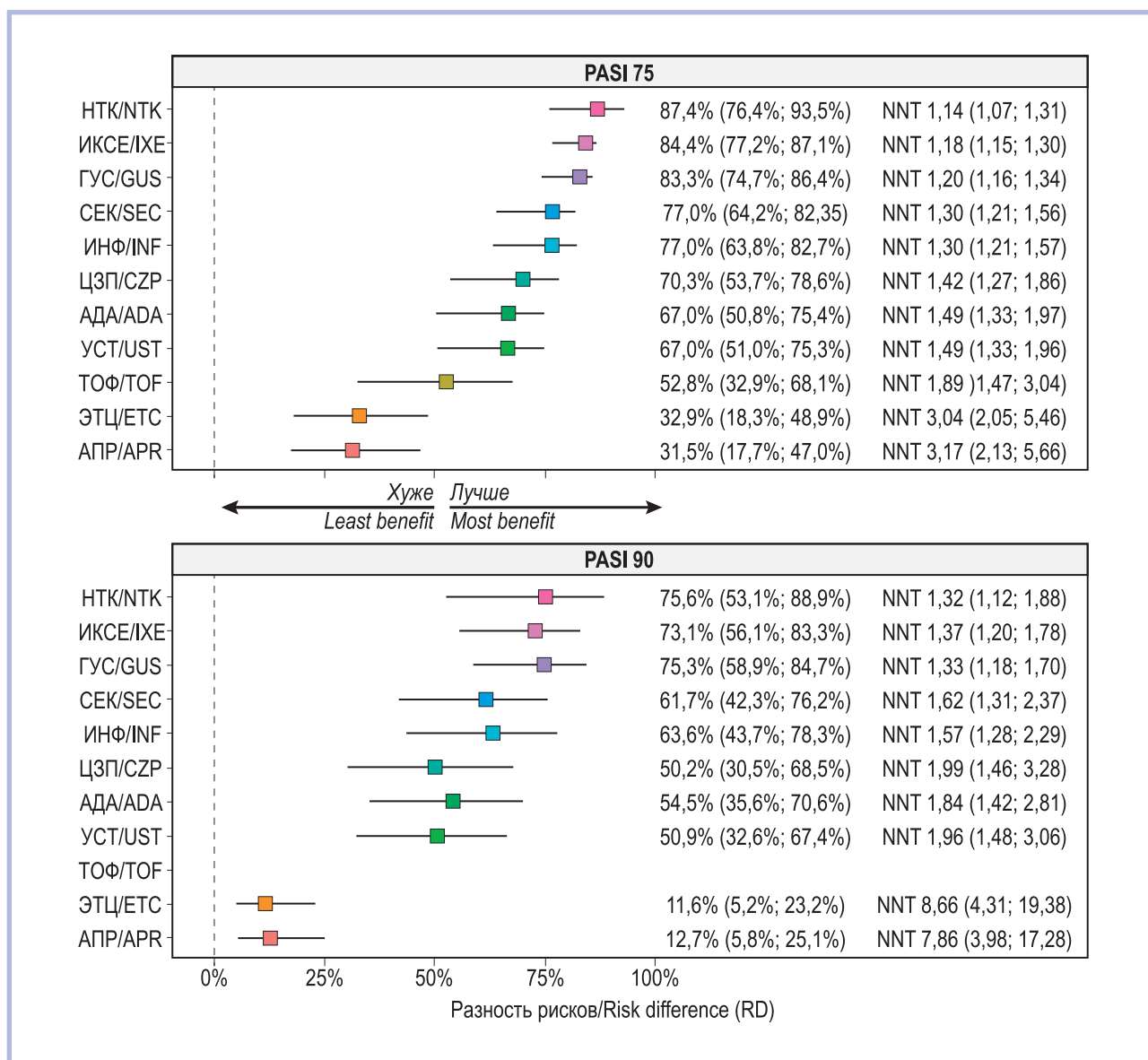
На момент проведения исследования для некоторых рассматриваемых ЛП истек срок перерегистрации предельных отпускных цен. При наличии в реестре предельных отпускных цен и информации о планируемых изменениях в анализе учитывалась цена препарата после перерегистрации.

Для ГИБП принято допущение об утилизации остатков: учитывалась стоимость полных упаковок, требуемых для обеспечения необходимой дозы в зависимости от массы тела пациента. Для малых молекул расчет выполнялся с допущением об использовании остатков.

## Результаты

Совокупная оценка значений SUCRA (рис. 2) по всем анализируемым исходам позволяет выделить НТК, ИКСЕ, ГУС, ИНФ и СЕК как ЛП с лучшими результатами ранжирования. По показателям PASI 75/90/100 первые три ранга закреплены за НТК, ИКСЕ и ГУС. Четвертый и пятый ранги делят СЕК и ИНФ, однако следует отметить более высокое положение УСТ по сравнению с ИНФ по критерию PASI 100. Для показателя DLQI первые три ранга с незначительной разницей между собой разделили ИНФ, ГУС и УСТ, четвертый ранг занял ИКСЕ; НТК и СЕК не анализировались по данному исходу в связи с отсутствием данных. Наиболее существенно относительно показателей PASI отличаются результаты по исходу PGA/IGA: здесь первый ранг со значительным отрывом занимает ИНФ, второй и третий ранги закрепились за СЕК и ИКСЕ, четвертую и пятую позиции занимают ГУС и ЦЗП соответственно.

Значения разностей рисков рассматриваемых таргетных ЛП по сравнению с плацебо и соответствующие им значения NNT для показателей PASI 75/90 представлены на рис. 3.



**Рис. 3. Значения RD и NNT таргетных лекарственных препаратов относительно плацебо для PASI 75/90.**

Лекарственные препараты отсортированы по значениям RD для PASI 75.

**Fig. 3. RD and NNT values for targeted drugs vs placebo for PASI 75/90.**

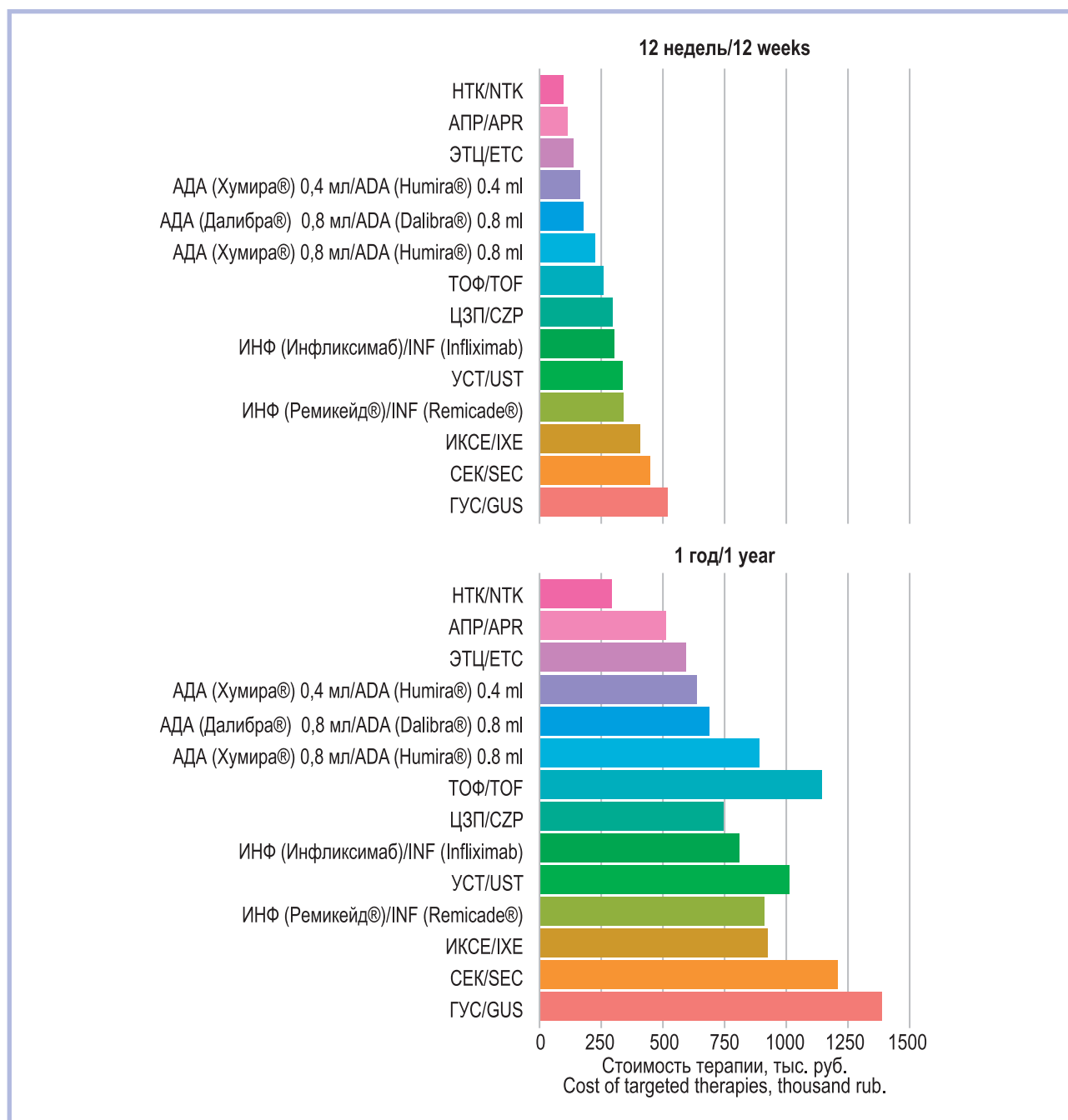
The drugs are ranked by RD values for PASI 75.

Результаты оценки 95% доверительного интервала (ДИ) для значений NNT подтверждают сделанный ранее вывод о статистическом превосходстве всех ЛП над плацебо. Значения NNT согласуются и с результатами ранжирования на основе значений SUCRA для PASI 75/90. Значения NNT для PASI 90 чуть более высокие, что объясняется ростом требований к достижению данного показателя по сравнению с PASI 75. НТК, ИКСЕ и ГУС демонстрируют по верхней границе 95% ДИ, что для достижения одного ответа на терапию по обоим критериям (PASI 75/90) необходимо пролечить не более двух пациентов. В то же время в случае с СЕК, ИНФ и АДА требуется обеспечить данными препаратами не более двух пациентов для

достижения одного ответа по PASI 75 и не более трех пациентов для достижения одного ответа по PASI 90. При сходном уровне NNT по показателю PASI 75 для ЦЗП и УСТ при оценке ответа на терапию по критерию PASI 90 может потребоваться пролечить большее число пациентов. Наиболее высокие значения NNT по критериям PASI 75/90 показали ЭТЦ и АПР, что говорит об их наименьшей эффективности.

Расчетные значения стоимости терапии рассматриваемыми таргетными ЛП в течение 12 недель и одного года представлены графически на рис. 4 и таблично в Приложении 2.

Результаты расчета SpR для PASI 75 представлены на рис. 5 и в Приложении 3, для PASI 90 — на



**Рис. 4. Стоимость терапии таргетными лекарственными препаратами.**

Лекарственные препараты отсортированы в порядке возрастания затрат за 12 недель терапии.

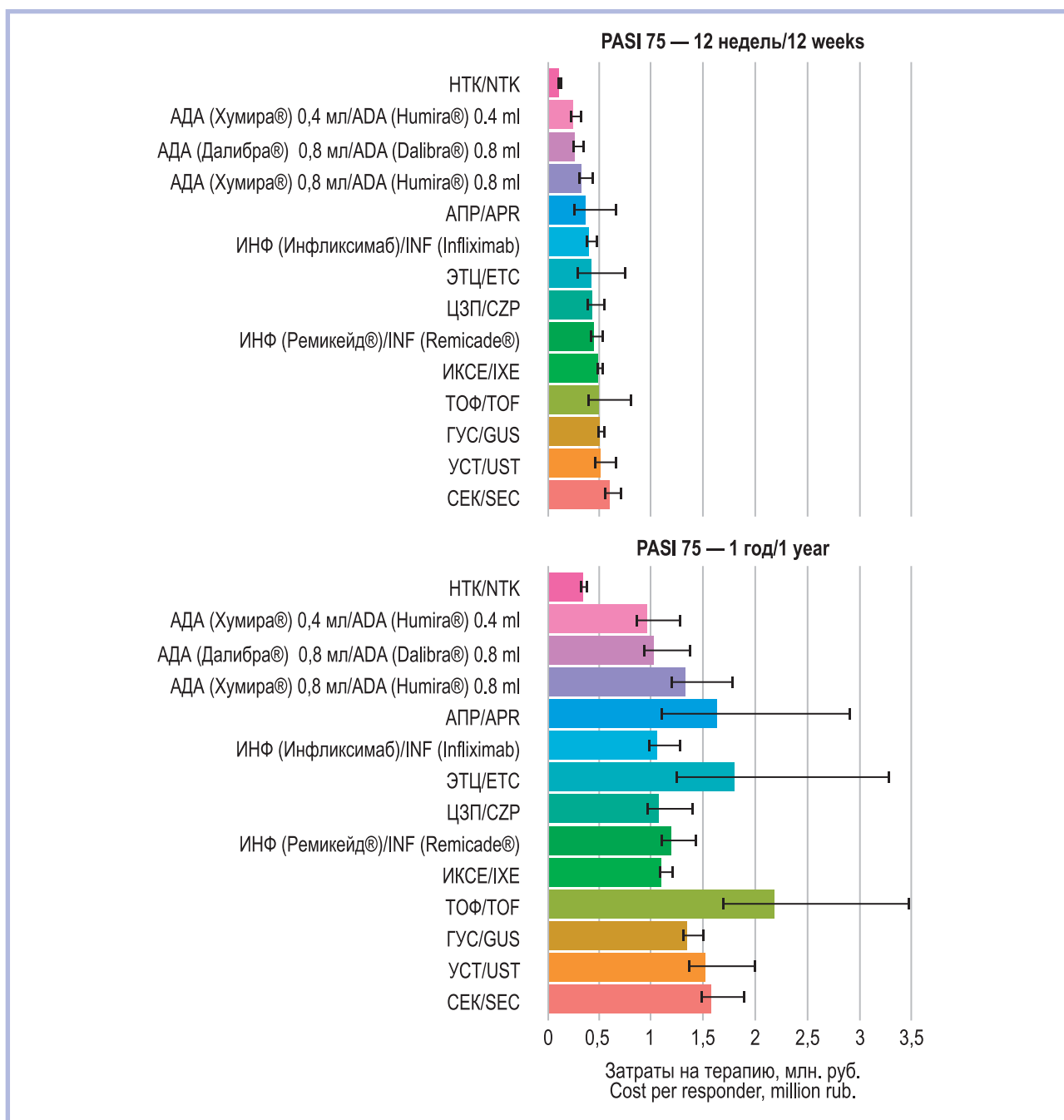
**Fig. 4. Cost of targeted therapies.**

The drugs are sorted by cost for 12-week therapy in ascending order.

**рис. 6** и в **Приложении 4**. Значения рассчитаны как для средних значений NNT, так и на границах 95% ДИ.

Анализ СрR по критерию PASI 75 показывает, что медианное значение затрат для достижения одного дополнительного ответа на терапию по сравнению с плацебо за 12 недель составляет 422,1 тыс. руб., за один год терапии — 1,27 млн руб. НТК характеризуется наименьшей величиной СрR, при этом верхние границы 95% ДИ как за 12 недель (130,0 тыс. руб.),

так и за один год терапии (390 тыс. руб.) существенно ниже, чем у ближайшего конкурента — оригинального препарата АДА (Хумира®) в упаковке 40 мг/0,4 мл №2: 222,3 и 857,4 тыс. руб. по нижней границе 95% ДИ для 12 недель и одного года терапии соответственно. Биоаналог Далибра® в упаковке 40 мг/0,8 мл показывает близкое значение СрR, в то время как Хумира® в упаковке 40 мг/0,8 мл характеризуется существенно более высокими затратами (при пересчете за один



**Рис. 5. Затраты на достижение одного ответа на терапию по критерию PASI 75.**

Лекарственные препараты отсортированы в порядке возрастания затрат за 12 недель терапии.

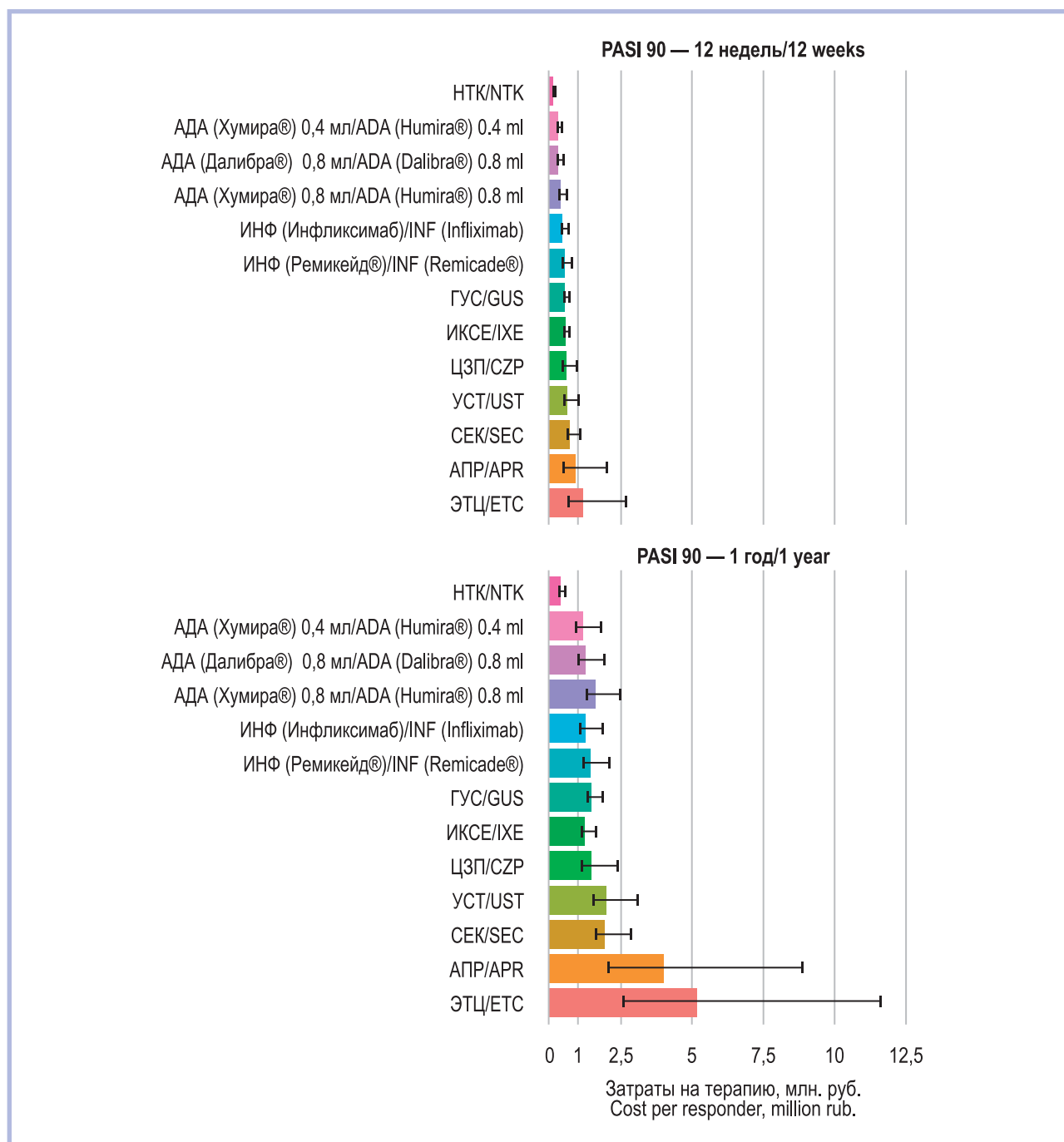
**Fig. 5. Cost per PASI 75 responder.**

The drugs are sorted by CpR value for 12-week therapy in ascending order.

год сопоставимы с ГУС, демонстрирующим более высокую эффективность). Следует отметить, что при сопоставимых значениях СрR за один год терапии у АДА, ИНФ, ЦЗП и ИКСЕ при расчете за 12 недель АДА (Хумира® 40 мг/0,4 мл и Далибра®) демонстрирует более чем на 30% меньшие затраты на достижение ответа по критерию PASI 75. Наиболее высокие значения СрR за один год терапии отмечаются у малых молекул АПР и ТОФ, а также ингибитора ФНО-α

ЭТЦ. При этом за 12 недель терапии АПР и ЭТЦ демонстрируют близкую к медианной величину затрат, в то время как ТОФ и здесь показывает высокое значение, сопоставимое с ГУС, УСТ и СЕК.

При расчете СрR по критерию PASI 90 НТК на первом месте по минимизации затрат, на втором — АДА (Хумира® в упаковке 40 мг/0,4 мл). Медиана СрR за 12 недель равна 557,4 тыс. руб., за один год терапии — 1,49 млн руб. Следует отметить существенное



**Рис. 6. Затраты на достижение одного ответа на терапию по критерию PASI 90.**

Лекарственные препараты отсортированы в порядке возрастания затрат за 12 недель терапии.

**Fig. 6. Cost per PASI 90 responder.**

The drugs are sorted by CpR value for 12-week therapy in ascending order.

сокращение величины затрат на ГУС, который демонстрирует близкие к медианным значения CpR. Среди остальных препаратов можно выделить ИКСЕ, показавший близкий к АДА и ИНФ CpR за один год (1,27 млн руб.), однако характеризующийся существенно лучшими значениями SUCRA и NNT. Несколько более высокие значения CpR для УСТ (2,00 млн руб.) и СЕК (1,97 млн руб.) объясняются

высокой стоимостью терапии этими ЛП в течение одного года. Наиболее высокие значения как за 12 недель терапии, так и за один год показали АПР и ЭТЦ. ТОФ не включен в анализ данного показателя ввиду небольшой доказательной базы, представленной всего одним РКИ, по результатам которого доступны только данные по PASI 75 и частоте выбывания из РКИ в связи с НЯ.

## Обсуждение

При общей однородности результатов ранжирования ЛП на основе значений SUCRA по частотам достижения PASI 75/90/100 отмечены довольно существенные изменения в рангах ЛП по исходу PGA/IGA. Это согласуется с высокой частотой различий между результатами оценок по этим показателям в отдельных РКИ [27]. Являясь общепризнанным способом оценки эффективности терапии в РКИ, PASI не очень удобен для применения в повседневной клинической практике ввиду сложности его расчета и интерпретации [28, 29], поэтому Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) рекомендует включать PGA как вторичную конечную точку в РКИ [30]. Вместе с тем простота PGA ограничивает его ценность как самостоятельного инструмента оценки, поскольку он не учитывает площадь поражения поверхности тела. В связи с этим в последние годы в качестве альтернативы PASI рассматривают применение композитной конечной точки PGA×BSA или LS-PGA (Lattice System PGA), которые показывают более высокие значения корреляции с PASI [28, 29].

Полученные значения NNT для анализируемых ЛП в целом согласуются с результатами исследований, проведенных в США [13], Италии [31] и Японии [32]. В связи с отсутствием на соответствующих рынках в момент проведения анализов в эти исследования не включены НТК, ГУС, ЦЗП и ТОФ. Кроме того, в исследованиях [31] и [32] не оценивали АПР, в исследовании [31] — ИНФ, в исследовании [32] — ИКСЕ и ЭТЦ.

NNT для ИКСЕ показывает сопоставимые с результатами исследований [13] и [31] значения как для PASI 75, так и для PASI 90. Значения NNT для СЕК и УСТ также сопоставимы по обоим критериям с результатами исследований в США и Италии, в то время как в исследовании для Японии они немного выше. ИНФ показал похожие результаты с исследованием [13], однако в исследовании [32] он характеризуется более высокими значениями. Значения АПР сопоставимы с результатами исследования в США.

Меньше других согласуются результаты АДА. По критерию PASI 75 АДА демонстрирует почти идентичное с исследованием [13] значение NNT, в то время как в исследованиях [31] и [32] значения чуть выше. Более существенная разница наблюдается для АДА по критерию PASI 90: все три других исследования показывают более высокие значения NNT для этого ЛП, при этом в исследовании для Италии оно выше почти вдвое. Это может быть связано с разными критериями включения РКИ (например, в отношении временных интервалов оценки эффективности) и/или включением в сеть мета-анализа более поздних РКИ.

ЭТЦ в других исследованиях демонстрирует существенно более низкие значения NNT, что объясняется его вдвое более высокой дозой (50 мг 2 раза в неделю), не зарегистрированной в настоящее время для применения на территории РФ.

Необходимо отметить небольшой объем исследования [32] (4 РКИ), в связи с чем представленные в нем результаты характеризуются довольно широкими 95% ДИ. Исследование [31] не содержит информации о границах 95% ДИ для значений NNT и основано на результатах неопубликованного сетевого метаанализа.

Поиск аналогичных исследований по изучению затрат на достижение дополнительного ответа на терапию среднетяжелого и тяжелого псориаза у взрослых пациентов в РФ не дал результатов. В то же время сравнение настоящего исследования с зарубежными анализами затрат, перечисленными выше, представляется нерелевантным ввиду существенных различий в стоимости препаратов в разных странах.

Таким образом, проведенный анализ значений NNT и СрR показал, что НТК — самая экономически эффективная опция терапии взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом по критериям PASI 75/90 как в краткосрочной (12 недель), так и в долгосрочной (один год) перспективе в условиях здравоохранения РФ. Это согласуется с проведенным ранее клинико-экономическим анализом [33].

## Ограничения

Результаты проведенного анализа следует интерпретировать с учетом ряда принятых допущений. Прежде всего, для расчета затрат на достижение одного ответа на терапию за один год сделано предположение, что эффективность препаратов после 12 недель терапии остается неизменной к 52-й неделе (отсутствие «ускользания эффекта»). Данная гипотеза подтверждается результатами открытых фаз РКИ, представляющих данные об эффективности ГИБП в течение одного года терапии [34—36]. Необходимо отметить, что для некоторых препаратов (ИНФ, АДА) в более долгосрочной перспективе наблюдается «ускользание эффекта», поэтому оценка СрR для поддерживающей терапии второго года и последующих лет не проводилась.

В анализ NNT и СрR не включены данные по безопасности применения ЛП в связи с отсутствием долгосрочных сравнительных данных и продемонстрированным в рамках исходного метаанализа [12] сопоставимым профилем безопасности рассматриваемых ЛП в краткосрочной перспективе. В анализе СрR не учитывалось прекращение терапии в связи с НЯ или неэффективностью ЛП. Учет перечисленных выше факторов может стать источником для дальнейших исследований в этой области.

Несмотря на то что показатель NNT считается мощным инструментом для интерпретации результатов синтеза доказательств, а также является признанным методом экономического анализа, он имеет ряд ограничений. Прежде всего, требуется отсутствие значимой клинической и методологической гетерогенности между РКИ, включенными в анализ. Таким образом, NNT зависит от стадии и характера

заболевания в исследуемой популяции пациентов, вида вмешательства, клинических исходов, а также от исходного уровня риска (исходной вероятности развития изучаемого исхода). Очевидно, что тяжелое течение заболевания может труднее поддаваться лечению по сравнению с тем же заболеванием, протекающим с легкой или умеренной степенью тяжести.

Для расчета значений NNT использованы модели представленного ранее сетевого метаанализа [12], в основе которого лежит допущение транзитивности (сопоставимости исходных демографических и клинических характеристик популяции в выбранных РКИ). В анализ включались РКИ с одним и тем же заболеванием (вульгарный псориаз) и одной и той же степенью тяжести (среднетяжелая и тяжелая), при этом оценка проводилась на основе схожего набора конечных точек. Вместе с тем в построенной сети доказательств отмечена клиническая гетерогенность, а для многих препаратов установлена и умеренная, значительная или высокая статистическая гетерогенность хотя бы по одному анализируемому исходу, что может быть обусловлено высокой вариабельностью ответа в группе плацебо по рассматриваемым исходам. Чтобы избежать смещения результатов ввиду гетерогенности, в дополнение к «классическим» моделям сетевого метаанализа рассматривались модели метарегрессий, которые позволяют скорректировать результаты на влияние ковариаты. Для изучаемых исходов PASI 75/90 интерпретированы результаты RE-моделей с корректировкой на плацебо-эффект. RE-модель учитывает возможную вариабельность значений между РКИ, позволяет построить распре-

деление изучаемого эффекта и оценить его центральную тенденцию. RE-модель характеризуется более широкими ДИ по сравнению с FE-моделью, что повышает надежность полученных выводов о статистической значимости различий.

При интерпретации значений NNT необходимо принимать во внимание 95% ДИ, границы которого отражают возможное изменение данного показателя в реальной клинической практике.

## Заключение

Данное исследование дополняет результаты систематического поиска и сетевого метаанализа сравнительной клинической эффективности применения таргетных ЛП в терапии взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом в России [12]. Полученные ранее результаты систематизированы с помощью значений SUCRA, рассчитаны значения NNT и SpR для достижения ответа на терапию по критериям PASI 75/90, что позволяет сравнить затраты на таргетные ЛП с учетом их клинической эффективности. Приведенные результаты могут быть полезны для врачебного сообщества при принятии решения о выборе терапии.

Авторы Младов В.В., Соколова В.Д., Толкачева Д.Г. являются сотрудниками ЗАО «БИОКАД».

ЗАО «БИОКАД» не спонсировало проведение исследования.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Газиев А.Р., Ослопов В.Е., Шамов Б.А. и др. Псориаз и гемостаз. *Практическая медицина*. 2013;73(1-4):20-23. Gaziev AR, Osloпов VE, Shamov BA, et al. Psoriasis and hemostasis. *Prakticheskaya meditsina*. 2013;73(1-4):20-23. (In Russ.).
2. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263-271. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61128-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61128-3)
3. Соколовский Е.В., Круглова Л.С., Понич Е.С. «Болевые» точки системной терапии биологическими препаратами при псориазе. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015;18(6):32-38. Sokolovsky EV, Kruglova LS, Ponich ES. «The flaws» of total system therapy with biological preparations in psoriasis. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznej*. 2015;18(6):32-38. (In Russ.).
4. Бакулев А.Л., Шагова Ю.В., Козлова И.В. Псориаз как системная патология. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2008;4(1):13-20. Bakulev AL, Shagova YuV, Kozlova IV. Psoriasis as system pathology. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2008;4(1):13-20. (In Russ.).
5. Болотная Л.А. Псориаз: патогенез, клинические проявления, принципы терапии. *Восточноевропейский журнал внутренней и семейной медицины*. 2015;(1):4-9. Bolotnaya LA. Psoriasis: pathogenesis, clinical manifestations, principles of therapy. *Vostochnoevropskiy zhurnal vnutrennej i semejnoy meditsiny*. 2015;(1):4-9. (In Russ.). <https://doi.org/10.15407/internalmed2015.01.004>
6. Tablazon IL, Al-Dabagh A, Feldman SR. Risk of cardiovascular disorders in psoriasis patients. *Am J Clin Derm*. 2013;14(1):1-7. <https://doi.org/10.1007/s40257-012-0005-5>
7. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009;61:233-239.
8. Ковтунова В.А., Думченко В.В., Бахмутова Э.Г. Опыт длительного применения антицитокиновой терапии при псориазе. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017;20(3):163-166. Kovtunova VA, Dumchenko VV, Bakhmutova EG. Experience of the long-term use of anticytokine therapy in psoriasis. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznej*. 2017;20(3):163-166. (In Russ.). <https://doi.org/10.18821/1560-9588-2018-21-2-85-89>

9. Мишина О.С. *Организация медицинской помощи хроническим больным на протяжении всей жизни. Методические рекомендации*. М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ; 2016.  
Mishina OS. *Organizatsiya meditsinskoj pomoshchi khronicheskim bol'nym na protyazhenii vsej zhizni. Metodicheskie rekomendatsii*. M.: RIO TsNIOIZ MZ RF; 2016. (In Russ.).
10. *Методические рекомендации по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата*. 2016. Ссылка активна на 30.10.20.  
*Metodicheskie rekomendatsii po otsenke sravnitel'noj klinicheskoy effektivnosti i bezopasnosti lekarstvennogo preparata*. 2016. (In Russ.). Accessed October 30, 2020.  
<https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/12/MRE%60B-23.12.2016.pdf>
11. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. *NICE DSU Technical Support Document 1: Introduction to Evidence Synthesis for Decision Making*. 2011. Accessed October 30, 2020.  
[https://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/TSD1-Introduction.final\\_.08.05.12.pdf](https://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/TSD1-Introduction.final_.08.05.12.pdf)
12. Толкачева Д.Г., Соколова В.Д., Младов В.В. Эффективность и безопасность таргетных лекарственных препаратов в терапии взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом в Российской Федерации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2019;4:76-86.  
Tolkacheva DG, Sokolova VD, Mladov VV. Effectiveness and safety of targeted drugs for the treatment of adults with moderate-to-severe plaque psoriasis in the Russian Federation. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2019;4:76-86. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.31556/2219-0678.2019.38.4.076-086>
13. Armstrong AW, Betts KA, Signorovitch JE, et al. Number needed to treat and costs per responder among biologic treatments for moderate-to-severe psoriasis: a network meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(7):1325-1333.  
<https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1457516>
14. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. *NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalized Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. 2016.
15. Dias S, Sutton AJ, Welton NJ, Ades AE. *NICE DSU Technical Support Document 3: Heterogeneity, Subgroups, Meta-regression, Bias and Bias-Adjustment*. 2012.
16. Mbuagbaw L, Rochweg B, Jaeschke R, et al. Approaches to interpreting and choosing the best treatments in network meta-analyses. *Syst Rev*. 2017;6(1):1-5.  
<https://doi.org/10.1186/s13643-017-0473-z>
17. Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29:645-648.  
<https://doi.org/10.1111/jdv.12817>
18. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med*. 1988;318(26):1728-1733.  
<https://doi.org/10.1056/NEJM198806303182605>
19. McQuay HJ, Moore RA. Using numerical results from systematic reviews in clinical practice. *Ann Intern Med*. 1997;126(9):712-720.  
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-126-9-199705010-00007>
20. Bender R, Kuss O, Hildebrandt M, Gehrmann U. Estimating adjusted NNT measures in logistic regression analysis. *Stat Med*. 2007;26(30):5586-5595.  
<https://doi.org/10.1002/sim.3061>
21. Straus SE, Glasziou P, Richardson WS, Haynes RB. *Evidence-based medicine: how to practice and teach it*. London: Churchill Livingstone. 2011.
22. Mt-Isa S, Hallgreen CE, Wang N, et al.; IMI-PROTECT benefit-risk participants. Balancing benefit and risk of medicines: a systematic review and classification of available methodologies. *Pharmacoeconom Drug Saf*. 2014;23(7):667-678.  
<https://doi.org/10.1002/pds.3636>
23. Mendes D, Alves C, Batel MF. Testing the usefulness of the number needed to treat to be harmed (NNTH) in benefit-risk evaluations: case study with medicines withdrawn from the European market due to safety reasons. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(10):1301-1312.  
<https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1217989>
24. Higgins J, Thomas J. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, v.6.1, section 15.4. *Interpreting results from dichotomous outcomes (including numbers needed to treat)*, 2020. Accessed October 30, 2020.  
<https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-15#section-15-4>
25. *Протокол заседания комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи*. От 4 августа 2020 г. Ссылка активна на 30.10.20.  
*Protokol zasedaniya komissii Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii po formirovaniyu perechney lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobkhodimyykh dlya okazaniya meditsinskoj pomoshchi*. Ot 4 avgusta 2020 g. Accessed October 30, 2020. (In Russ.).  
<https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/10/stranitsa-858/protokol-zasedaniya-komissii-ministerstva-zdravookhraneniya-rossiyskoj-federatsii-po-formirovaniyu-perechney-lekarstvennykh-preparatov-dlya-meditsinskogo-primeneniya-i-minimalnogo-assortimenta-lekarstvennykh-preparatov-neobhodimyyh-dlya-okazaniya-meditsinskoj-pomoschi-ot-4-avgusta-2020-goda>
26. *Протокол заседания комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи*. От 6 февраля 2020 г. Ссылка активна на 30.10.20.  
*Protokol zasedaniya komissii Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii po formirovaniyu perechney lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobkhodimyykh dlya okazaniya meditsinskoj pomoshchi*. Ot 6 fevralya 2020 g. Accessed October 30, 2020. (In Russ.).  
<https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/10/stranitsa-858/protokol-zasedaniya-komissii-ministerstva-zdravookhraneniya-rossiyskoj-federatsii-po-formirovaniyu-perechney-lekarstvennykh-preparatov-dlya-meditsinskogo-primeneniya-i-minimalnogo-assortimenta-lekarstvennykh-preparatov-neobhodimyyh-dlya-okazaniya-meditsinskoj-pomoschi-60220>
27. Wu AG, Conway J, Barazini L, et al. Is Clear Always Clear? Comparison of Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and the Physician's Global Assessment (PGA) in Psoriasis Clearance. *Dermatol Ther*. 2020;10(5):1155-1163.  
<https://doi.org/10.1007/s13555-020-00435-2>
28. Merola JF, Amato DA, See K, et al. Evaluation of sPGA×BSA as an Outcome Measure and Treatment Target for Clinical Practice. *J Invest Dermatol*. 2018;138(9):1955-1961.  
<https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.041>
29. Walsh JA, Jones H, Mallbris L, et al. The Physician Global Assessment and Body Surface Area composite tool is a simple alternative to the Psoriasis Area and Severity Index for assessment of psoriasis: post hoc analysis from PRISTINE and PRESTA. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2018;8:65-74.  
<https://doi.org/10.2147/PTT.S169333>
30. *Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis*. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2005. Accessed October 30, 2020.  
<https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis>
31. Ravasio R, Antonelli S, Maiorino A, et al. Cost per responder for ixekizumab and other biologic drugs approved for the treatment of

- moderate-to-severe plaque psoriasis in Italy. *Glob Reg Health Technol Ass.* 2019;1-9.  
<https://doi.org/10.1177/2284240318822289>
32. Imafuku S, Nakano A, Dakeshita H, et al. Number needed to treat and costs per responder among biologic treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis in Japan. *J Dermatolog Treat.* 2018; 29(1):24-31.  
<https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1341607>
33. Фролов М.Ю., Рогов В.А., Саласюк А.С. Фармакоэкономический анализ применения генно-инженерных биологических препаратов в клинической практике терапии взрослых пациентов с вульгарным псориазом среднетяжелой и тяжелой степени в Российской Федерации. *Фармацевтическое дело и технология лекарств.* 2020;1:56-65.  
Frolov MYu, Rogov VA, Salasyuk AS. Pharmacoeconomic analysis of using genetically engineered biologic drugs for treating adult patients with moderate to severe plaque psoriasis in the Russian Federation. *Farmatsevticheskoe delo i tekhnologiya lekarstv.* 2020; 1:56-65. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.33920/med-13-2001-06>
34. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):1981-1991.  
<https://doi.org/10.1002/art.23606>
35. Бакулев А.Л., Самцов А.В., Кубанов А.А. и др. Долгосрочная эффективность и безопасность препарата нетакимаб у пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом. Результаты открытого продленного клинического исследования II фазы BCD-085-2-ext. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2019;95(3):54-64.  
Bakulev AL Samtsov AV, Kubanov AA, et al. Long-term efficacy and safety of netakimab in patients with moderate-to-severe psoriasis. Results of phase II open-label extension clinical study BCD-085-2-ext. *Vestnik dermatologii i venerologii.* 2019;95(3):54-64. (In Russ.).  
<https://doi.org/10.25208/0042-4609-2019-95-3-54-64>
36. Bissonnette R, Luger T, Thaci D, et al. Secukinumab demonstrates high sustained efficacy and a favourable safety profile in patients with moderate-to-severe psoriasis through 5 years of treatment (SCULPTURE Extension Study). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32(9):1507-1514.  
<https://doi.org/10.1111/jdv.14878>

Поступила 06.10.2020

Received 06.10.2020

Принята к печати 22.10.2020

Accepted 22.10.2020

**Приложение 1. Стоимость таргетных препаратов и режим применения**  
**Appendix 1. Price and dosing of targeted drugs**

Терапия	Лекарственная форма, дозировка, упаковка (полная)	Режим применения	Цена, руб.		Стоимость введения, руб.
			без НДС	с НДС 10%	
АДА (Далибра®)	РдПВ, 40 мг (0,8 мл шприцы 2 шт.)	Начальная доза 80 мг, поддерживающая доза — по 40 мг 1 раз в 2 недели	46 656,00	51 321,60	25 660,80
АДА (Хумира®)	РдПВ, 40 мг/0,4 мл, 0,4 мл — шприцы (2)	Начальная доза 80 мг, поддерживающая доза — по 40 мг 1 раз в 2 недели	43 409,38*	47 750,32	23 875,16
АДА (Хумира®)	РдПВ, 40 мг/0,8 мл, 0,8 мл — шприцы (1) + салфетка спиртовая (1) — блистер (2) — пачка картонная	Начальная доза 80 мг, поддерживающая доза — по 40 мг 1 раз в 2 недели	58 350,93	64 186,02	32 093,01
АПР	ТППО, 10/20/30 мг, блистеры (2) в комплекте: блистер 1 (ТППО: 10 мг — 4 шт., 20 мг — 4 шт., 30 мг — 5 шт.) и блистер 2 (ТППО 30 мг — 14 шт.)	Рекомендуемая доза 30 мг внутрь 2 раза в день; требуется начальное титрование дозы согласно инструкции	17 402,38	19 142,62	—
ГУС	ТТПО, 30 мг, 14 шт., блистеры (4) РдПВ, 100 мг/мл	Рекомендуемая доза 100 мг в виде подкожной инъекции; вторая инъекция осуществляется через 4 недели после первой с последующим введением каждые 8 недель	36 090,02	39 699,02	1417,82**
			158 737,27	174 611,00	174 611,00
ИКСЕ	РдПВ, 80 мг/мл	В первый день в дозе 160 мг (2 подкожные инъекции по 80 мг каждая); следующее введение препарата осуществляется через 2 недели: 1 инъекция в дозе 80 мг; далее 1 раз в 2 недели в дозе 80 мг через 4, 6, 8, 10 и 12 недель с момента первого введения; после 12 недель рекомендуется введение препарата в дозе 80 мг каждые 4 недели	46 986,18	51 684,80	51 684,80
ИНФ (Инфликсимаб)	ЛдПК, 100 мг	В дозе 5 мг/кг; после первого введения препарат вводят в той же дозе через 2 недели, затем через 6 недель и далее — каждые 8 недель	23 235,00	25 558,50	102 234,00
ИНФ (Ремикейд®)	ЛдПК, 100 мг	В дозе 5 мг/кг; после первого введения препарат вводят в той же дозе через 2 недели, затем через 6 недель и далее — каждые 8 недель	26 114,87	28 726,36	114 905,43
НТК	В упаковке 2 шприца по 1 мл, в 1 мл — 60 мг действующего вещества	120 мг в виде двух подкожных инъекций по 1 мл (60 мг) препарата 1 раз в неделю на неделях 0-й, 1-й и 2-й, затем 1 раз каждые 4 недели	18 181,82	20 000,00	20 000,00
СЕК	ЛдПР, 150 мг флаконы, 1 шт.	Рекомендуемая доза 300 мг в качестве начальной дозы на 0-й, 1-й, 2-й и 3-й неделе путем подкожной инъекции, затем ежемесячно в качестве поддерживающей дозы начиная с 4-й недели	34 548,66	38 003,53	76 007,05
ТОФ	ТППО, 10 мг, 14 шт. блистер (4)	Рекомендованная доза 10 мг 2 раза в сутки	80 517,84	88 569,62	3 163,20**
УСТ	РдПВ, 45 мг (0,5 мл, 1 шт.)	Рекомендованная доза 45 мг; вторую инъекцию делают 4 недели спустя после первого применения, затем каждые 12 недель	154 482,95*	169 931,25	169 931,25
ЦЗП	РдПВ, 200 мг/мл, 1 мл; шприцы (2)	Рекомендуемая доза для взрослых 400 мг в виде двух подкожных инъекций по 200 мг в 1-й день, далее на 2-й и 4-й неделе лечения. После инъекционной дозы рекомендуемая поддерживающая доза препарата — 200 мг 1 раз в 2 недели	45 355,96	49 891,56	24 945,78
ЭТЦ	РдПВ, 50 мг/мл, 1 мл, шприц-ручки (4)	25 мг 2 раза в неделю или 50 мг 1 раз в неделю	42 040,11*	46 244,12	11 561,03

*Примечание.* Лекарственные препараты отсортированы в алфавитном порядке. В графе «Терапия» в скобках указано торговое наименование препарата. ПЛЦ — плацебо; АПР — апремилат; ЭТЦ — этанерцепт; ИНФ — инфликсимаб; ЦЗП — цертолизумаб пегол; АДА — адалимумаб; ГУС — гуселькумаб; ИКСЕ — иксекизумаб; НТК — нетакимаб; ТОФ — тофацитиниб; УСТ — устекинумаб. ТТПО — таблетки, покрытые пленочной оболочкой; РдПВ — раствор для подкожного введения; ЛдПК — лиофилизат для приготовления раствора для инфузий; ЛдПР — лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения. \* — стоимость упаковки после перерегистрации; для АДА (Хумира®) 40 мг/0,4 мл цена действительна с 28.10.20, для ЭТЦ — с 31.12.20. \*\* — для ТОФ и АПР указана стоимость 1 дня терапии.

*Note.* Targeted drugs are sorted in alphabetical order. The «Treatment» column contains trade names in brackets. PLС — placebo; АРR — апремилат; ЕТС — certolizumab pegol; АДА — adalimumab; GUS — guselkumab; IXE — ixekizumab; SEK — secukinumab; NTK — netakimab; TOF — tofacitinib; UST — ustekinumab; FCT — film-coated tablets; SISI — solution for subcutaneous injection; PСFSP — powder for concentrate for solution for infusion; LРISL — lyophilized powder for solution for subcutaneous injection. \* — price of the drug after re-registration: for АДА (Humira®) 40 mg/0.4 ml the price is valid since 28.10.20, for ЕТС — since 17.12.2020, for УСТ — since 31.12.20. \*\* — the cost of 1-day therapy with tofacitinib and апремилат is indicated.

## Приложение 2. Стоимость терапии таргетными лекарственными препаратами

## Appendix 2. Cost of targeted therapies

Терапия	Стоимость терапии, руб.	
	12 недель терапии	1 год (с индукцией)
НТК	100 000	300 000
АПР	118 390	515 380
ЭТЦ	138 732	601 174
АДА (Хумира®) 40 мг/0,4 мл	167 126	644 629
АДА (Далибра®) 40 мг/0,8 мл	179 626	692 842
АДА (Хумира®) 40 мг/0,8 мл	224 651	898 604
ТОФ	265 709	1 151 405
ЦЗП	299 349	748 373
ИНФ (Инфликсимаб)	306 702	817 872
УСТ	339 862	1 019 587
ИНФ (Ремикейд®)	344 716	919 243
ИКСЕ	413 478	930 326
СЕК	456 042	1 216 113
ГУС	523 833	1 396 888

*Примечание.* Лекарственные препараты отсортированы в порядке возрастания стоимости 12 недель терапии. ПЛЦ — плацебо; АПР — апремиласт; ЭТЦ — этанерцепт; ИНФ — инфликсимаб; ЦЗП — цертолизумаба пэгол; АДА — адалимумаб; ГУС — гуселькумаб; ИКСЕ — иксекизумаб; СЕК — секукинумаб; НТК — нетакимаб; ТОФ — тофацитиниб; УСТ — устекинумаб.

*Note.* The drugs are sorted by cost of 12-week therapy in ascending order. PLC — placebo; APR — Apremilast; ETC — etanercept; INF — infliximab; CZP — certolizumab pegol; ADA — adalimumab; GUS — guselkumab; IXE — ixekizumab; SEK — secukinumab; NTK — netakimab; TOF — tofacitinib; UST — ustekinumab.

## Приложение 3. Затраты на достижение одного ответа на терапию по критерию PASI 75

## Appendix 3. Cost per PASI 75 responder

Терапия	Затраты на достижение одного ответа на терапию, руб.	
	12 недель	1 год
НТК	114 000 (107 000; 130 000)	342 000 (321 000; 390 000)
АДА (Хумира®) 40 мг/0,4 мл	249 018 (222 278; 330 910)	960 498 (857 357; 1 276 366)
АДА (Далибра®) 40 мг/0,8 мл	267 642 (238 902; 355 659)	1 032 334 (921 479; 1 371 826)
АДА (Хумира®) 40 мг/0,8 мл	334 730 (298 786; 444 809)	1 338 920 (1 195 144; 1 779 237)
АПР	375 297 (252 171; 670 088)	1 633 756 (1 097 760; 2 917 053)
ИНФ (Инфликсимаб)	398 713 (368 042; 481 522)	1 063 234 (981 446; 1 284 059)
ЭТЦ	416 197 (284 401; 758 866)	1 803 521 (1 232 406; 3 288 419)
ЦЗП	428 070 (380 174; 559 783)	1 070 174 (950 434; 1 399 458)
ИНФ (Ремикейд®)	448 131 (413 660; 541 205)	1 195 016 (1 103 092; 1 443 212)
ИКСЕ	487 904 (475 500; 537 522)	1 097 785 (1 069 875; 1 209 424)
ТОФ	502 190 (390 592; 805 098)	2 176 156 (1 692 566; 3 488 757)
ГУС	502 876 (486 114; 561 545)	1 341 004 (1 296 304; 1 497 454)
УСТ	506 395 (452 017; 666 130)	1 519 185 (1 356 051; 1 998 391)
СЕК	592 855 (551 811; 711 426)	1 580 947 (1 471 497; 1 897 136)

*Примечание.* Представлен расчет на основе средних значений NNT и границ его 95% ДИ. Лекарственные препараты отсортированы в порядке возрастания затрат за 12 недель терапии. ПЛЦ — плацебо; АПР — апремиласт; ЭТЦ — этанерцепт; ИНФ — инфликсимаб; ЦЗП — цертолизумаба пэгол; АДА — адалимумаб; ГУС — гуселькумаб; ИКСЕ — иксекизумаб; СЕК — секукинумаб; НТК — нетакимаб; ТОФ — тофацитиниб; УСТ — устекинумаб.

*Note.* CpR values are shown for mean NNT and 95% CI. The drugs are sorted by CpR value for 12-week therapy in ascending order. PLC — placebo; APR — Apremilast; ETC — etanercept; INF — infliximab; CZP — certolizumab pegol; ADA — adalimumab; GUS — guselkumab; IXE — ixekizumab; SEK — secukinumab; NTK — netakimab; TOF — tofacitinib; UST — ustekinumab.

## Приложение 4. Затраты на достижение одного ответа на терапию по критерию PASI 90

## Appendix 4. Cost per PASI 90 responder

Терапия	Затраты на достижение одного ответа на терапию, руб.	
	12 недель	1 год
НТК	132 000 (113 000; 188 000)	396 000 (339 000; 564 000)
АДА (Хумира®) 40 мг/0,4 мл	307 512 (237 319; 469 624)	1 186 118 (915 374; 1 811 408)
АДА (Далибра®) 40 мг/0,8 мл	330 511 (255 068; 504 748)	1 274 829 (983 835; 1 946 885)
АДА (Хумира®) 40 мг/0,8 мл	413 358 (319 005; 631 270)	1 653 432 (1 276 018; 2 525 078)
ИНФ (Инфликсимаб)	481 522 (392 579; 702 348)	1 284 059 (1 046 876; 1 872 927)
ИНФ (Ремикейд®)	541 205 (441 237; 789 400)	1 443 212 (1 176 632; 2 105 067)
ГУС	557 355 (494 495; 712 408)	1 486 279 (1 318 654; 1 899 755)
ИКСЕ	566 465 (496 174; 735 992)	1 274 547 (1 116 392; 1 655 981)
ЦЗП	595 705 (437 050; 981 866)	1 489 263 (1 092 625; 2 454 665)
УСТ	666 130 (502 996; 1 039 979)	1 998 391 (1 508 989; 3 119 938)
СЕК	738 789 (597 415; 1 080 820)	1 970 103 (1 593 108; 2 882 187)
АПР	930 547 (471 193; 2 045 782)	4 050 890 (2 051 214; 8 905 773)
ЭТЦ	1 201 422 (597 936; 2 688 633)	5 206 163 (2 591 058; 11 650 744)

*Примечание.* Представлен расчет на основе средних значений NNT и границ его 95% ДИ. Лекарственные препараты отсортированы в порядке возрастания затрат за 12 недель терапии. ПЛЦ — плацебо; АПР — апремиласт; ЭТЦ — этанерцепт; ИНФ — инфликсимаб; ЦЗП — цертолизумаба пэгол; АДА — адалимумаб; ГУС — гуселькумаб; ИКСЕ — иксекизумаб; СЕК — секукинумаб; НТК — нетакимаб; ТОФ — тофациитиниб; УСТ — устекинумаб.

*Note.* CpR values are shown for mean NNT and 95% CI. The drugs are sorted by CpR value for 12-week therapy in ascending order. PLC — placebo; APR — apremlast; ETC — etanercept; INF — infliximab; CZP — certolizumab pegol; ADA — adalimumab; GUS — guselkumab; IXE — ixekizumab; SEK — secukinumab; NTK — netakimab; TOF — tofacitinib; UST — ustekinumab.