

О.В. ШАТАЛОВА, д.м.н., В.С. ГОРБАТЕНКО, к.м.н.
Волгоградский государственный медицинский университет

10.21518 / 1561-5936-2018-6-34-42

Рациональная фармакотерапия язвенного колита:

МЕТААНАЛИЗ И КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННЫХ СХЕМ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Язвенный колит (ЯК) – хроническое идиопатическое рецидивирующее воспалительное заболевание толстого кишечника, приводящее к инвалидизации лиц трудоспособного возраста [1–3]. С ростом урбанизации и экономического развития в промышленно развитых странах наблюдается быстрый рост заболеваемости ЯК. По прогнозам, рост заболеваемости потребует реструктуризации оказания медицинской помощи с данной патологией [4].

Распространенность данной патологии экспоненциально растет из года в год и составляет приблизительно один случай на 200–400 человек в различных странах мира, указывая на глобализацию проблемы [5]. Частота ЯК варьируется от 17,4 на 100 000 человек в Австралии до 24,3 на 100 000 человек в Северной Европе. Пик заболеваемости отмечается в возрасте 20–40 лет, причем чаще у мужчин, чем у женщин [6].

Непрямые затраты, связанные с нетрудоспособностью больных ЯК, составляют 8,1–14,9 млрд долл. в США и от 12,5 до 29,1 млрд евро в Европе [7].

Для ЯК характерны эпизодические обострения с симптомами, характеризующимися частым жидким стулом с примесью крови в сочетании с императивными позывами и тенезмами. Активность заболевания может варьироваться от полной ремиссии

Ключевые слова:

язвенный колит, метаанализ, клинико-экономический анализ, фармакоэкономический анализ, эффективность затрат, минимизация затрат, генно-инженерная биологическая терапия, ГИБП, ингибитор ФНО- α , ингибитор Янус-киназы, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, голimumаб, инфликсимаб, ведолизумаб, тофацитиниб

SUMMARY

Keywords: Ulcerative colitis, meta-analysis, clinical and economic analysis, pharmaco-economic analysis, cost-effectiveness, cost minimization, genetic engineering biological therapy, genetically engineered biologic drugs, TNF inhibitor, Janus kinase inhibitor, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab, infliximab, vedolizumab, tofacitinib.

Ulcerative colitis (UC) is an idiopathic chronic relapsing inflammatory disease of the large intestine, leading to disability of working-age people [1–3]. Due to the growth of urbanization and economic development, there is a rapid increase in the incidence of UC in the industrialized countries. According to the forecasts, the increase in morbidity will require the restructuring of medical care to the patients with this pathology [4].

O.V. SHATALOVA, MD, V.S. GORBATENKO, PhD in medicine
Volgograd State Medical University

Rational drug therapy of ulcerative colitis: meta-analysis and clinical and economic aspects of modern therapy regimens

до фульминантной формы с системными токсическими проявлениями. Тактика консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью обострения, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений ЯК [8].

Цель терапии – достижение и поддержание ремиссии (прекращение приема глюкокортикостероидов в течение 12 недель после начала терапии) [9], профилактика осложнений ЯК, предупреждение операции, а при прогрессировании процесса, а также развитию опасных для жизни осложнений – своевременное назначение хирургического лечения. На всех этапах лечения основная цель – уменьшение

воспаления слизистой оболочки толстой кишки [10].

В настоящее время аminosалицилаты являются терапией первой линии для индукции и поддержания ремиссии при минимальной, умеренной и выраженной активности ЯК. ГКС назначаются, когда симптомы активного колита не реагируют на аminosалицилаты, тогда как иммунодепрессанты и биологические препараты используются при умеренной степени тяжести ЯК [11, 12].

Наиболее значимые достижения в фармакотерапии ревматических заболеваний связаны с внедрением в схемы лечения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП). Среди всех ГИБП, представленных на отечественном фармацевтическом рынке, ингибиторы ФНО- α являются наиболее часто используемыми ГИБП, применяемыми при ЯК: адалимумаб, цертолизумаба пэгол, голимумаб, инфликсимаб и ведолизумаб, которые отличаются между собой по структуре и механизму действия [13–15]. Инфликсимаб был первым биологическим препаратом, который одобрен для умеренной и выраженной активности ЯК и является препаратом химерных бивалентных моноклональных анти-ФНО- α -антител подкласса IgG1. Адалимумаб – гуманизированные рекомбинантные антитела класса IgG1. Голимумаб – препарат человеческих бивалентных моноклональных антител подкласса IgG1. Ведолизумаб – гуманизированные моноклональные антитела класса IgG1 к $\alpha 4\beta 7$ -интегринам, которые препятствуют адгезии лейкоцитов Mad-CAM-1 специфично в кишечнике. Все препараты направлены на ФНО- α и способны связываться с рФНО и тмФНО с высокой степенью сродства. Различия в структуре препаратов отражаются в различных параметрах фармакокинетики, что приводит к различной клинической эффективности.

В условиях реальной клинической практики около 30% пациентов с ЯК не отмечают улучшения клинического состояния после индукционного курса анти-ФНО-препаратов [16].

Персонализированный подход к фармакотерапии ЯК в настоящее время наиболее приемлем в предсказании исходов индукции анти-ФНО-препаратами, чтобы по возможности индивидуализировать оптимальное индукционное лечение для пациента [17]. Возраст, наличие антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA), отсутствие антител к *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) и предшествующая терапия анти-ФНО являются факторами риска первичного отсутствия ответа у пациентов с ЯК [18]. В случае потери ответа возможно увеличение дозы лекарственного препарата. Однако в исследовании Тахонера С. было показано, что пациенты, которым потребовалось увеличение дозы инфликсимаба, с меньшей вероятностью достигали клинической ремиссии на 12 неделе. В 27% потребовалось хирургическое вмешательство – колэктомия [19].

В субанализе РКИ ULTRA 2 показано, что среди пациентов с ЯК, ответивших на индукционный курс, оптимизация дозы адалимумаба до еженедельного введения потребовалась в 16,3%, а среди неответивших – в 38,4% случаев [20].

Однако прогноз, в случае увеличения дозы лекарственного препарата, неблагоприятный. Поэтому альтернатива увеличению дозы – переход на другой анти-ФНО-препарат. Но в то же время в субанализе РКИ ULTRA 2 показано, что предиктором неэффективности оптимизации терапии адалимумабом является применение анти-ФНО в анамнезе [21]. Ключевую роль в патогенезе ЯК играют цитокины, участвующие в иммунной регуляции. В передаче их сигнала важное значение имеют Янус-киназы (JAK). Янус-киназы играют важную роль в запуске индуцируемых цитокинами путей передачи сигнала, влияющих на нормальные и патологические клеточные процессы гемопоэза и функции иммунных клеток, в том числе в процессах, участвующих в патогенезе ЯК. Селективное ингибирование Янус-киназ тофацитинибом способно модулировать воспалительные процессы и дает принципиально новый подход к лечению

ЯК. Было показано, что пероральный ингибитор Янус-киназы тофацитиниб более эффективен, чем плацебо, для индукции и поддержания ремиссии у взрослых с умеренной и выраженной активностью ЯК. Результаты двух крупных исследований фазы III (Octave 1 и 2) подтверждают эффективность при индуцировании ремиссии при язвенном колите, а результаты фазы поддержания этих испытаний показывают, что тофацитиниб также эффективен для поддержания ремиссии в течение одного года [22]. В апреле 2018 года FDA одобрил расширение показаний по применению тофацитиниба и для лечения умеренного и тяжелого активного ЯК в дозе 10 мг два раза в день после восьмой недели индукционной терапии, которые не получили терапевтического эффекта через 8 недель терапии. Помимо этого, назначение тофацитиниба рассматривается в качестве непрерывной поддерживающей терапии для взрослых пациентов с неадекватным ответом, потерей ответа или непереносимостью блокаторов ФНО [23, 24. <https://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/gastrointestinaldrugsadvisorycommittee/ucm604217.pdf>].

Таким образом, данные о клинической эффективности лекарственного средства тофацитиниб показывают необходимость оценить возможность его применения с точки зрения клинико-экономического анализа в условиях системы здравоохранения Российской Федерации. Золотым стандартом изучения сравнительной эффективности и безопасности различных медицинских технологий являются РКИ с оценкой и интеграцией результатов. Это, в свою очередь, позволяет сделать обобщающий вывод – метаанализ. Преимущество метаанализа заключается в том, что результаты РКИ позволяют увеличить статистическую мощность исследования, следовательно, точность оценки эффекта анализируемого вмешательства. Это позволяет более точно, чем при анализе каждого отдельно взятого небольшого клинического исследования, определить

категории больных, для которых применимы полученные результаты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью изучения эффективности и безопасности тофацитиниба и биологических препаратов (инфликсимаба, адалимумаба, голимумаба и ведолизумаба) при язвенном колите умеренной и выраженной активности у взрослых выполнен систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) III фазы. Методология проведения исследования выполнена в соответствии с положениями инструкции «Предпочтительные параметры отчетности для систематических обзоров и метаанализа (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses PRISMA)» (Moher D., 2009). Информационный поиск производился при помощи систем: PubMed, Embase U.S., MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), eLibrary.ru, clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, U.S. Food & DRUG. Выполнен поиск по ключевым словам: рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), клиническое испытание, инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб, тофацитиниб, язвенный колит, неспецифический язвенный колит, randomized controlled trials (RCTs), infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, tofacitinib, ulcerative colitis. Ограничения по дате и языку публикаций отсутствовали. Идентифицированы все рандомизированные клинические исследования (РКИ), посвященные эффективности и безопасности биологических препаратов и ингибитора Янус-киназы при язвенном колите умеренной и выраженной (тяжелой) активности. Найденные исследования анализировались по следующим критериям: дизайн; критерии включения и исключения; число включенных пациентов; группа контроля; длительность лечения; описаны применяемые методы статистического анализа; опубликованы результаты исследований; вероятность систематических ошибок.

Критериями включения служили: возраст > 18 лет с умеренной или выраженной активностью заболевания; терапия биологическими препаратами; минимальная продолжительность терапии – 24 недели; препарат сравнения – плацебо.

Риск систематической ошибки и качество методологии включенных в анализ исследований оценивались с помощью разработанного организацией «Кокрановское Сотрудничество» инструмента оценки риска систематической ошибки на основе принципов Кокрановского руководства по систематическим обзорам медицинских вмешательств (Cochrane Handbook for Systematic Reviews. <http://www.cochrane-handbook.org>). Проанализировано 2536 систематических обзоров по названиям и резюме для исключения статей, однозначно не относящихся к предмету обзора. В итоге после ознакомления с названием и аннотацией исключено из дальнейшей работы 2411 работ, поскольку они не соответствовали критериям включения/исключения. Исключены повторы. Оставшиеся публикации максимально критически проанализированы на предмет соответствия критериям включения.

В итоге для выполнения количественного синтеза данных (метаанализа) включено 12 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых оценивали эффективность и безопасность биологических препаратов (инфликсимаба, адалимумаба, голимумаба и ведолизумаба), ингибитора Янус-киназы тофацитиниба при язвенном колите умеренной и выраженной активности у взрослых.

ACT 1 и ACT 2 (Active Ulcerative Colitis Trials) – многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности инфликсимаба для индукционной и поддерживающей терапии у взрослых пациентов со среднетяжелым или тяжелым ЯК [25].

Low-dose Infliximab for Induction and Maintenance Treatment in Chinese Patients With Moderate to Severe Active

Ulcerative Colitis – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности инфликсимаба для индукционной и поддерживающей терапии у взрослых с язвенным колитом [26].

ULTRA 1 и ULTRA 2 – многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности адалимумаба для индукционной и поддерживающей терапии у взрослых со среднетяжелым и тяжелым ЯК, ранее получавших ГКС и/или иммуносупрессоры [27, 28].

Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis – рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности адалимумаба у японских пациентов с умеренно выраженным язвенным колитом, которые раньше не получали других анти-ФНО-препаратов и были резистентными к кортикостероидам, иммуномодуляторам или и тем и другим [29].

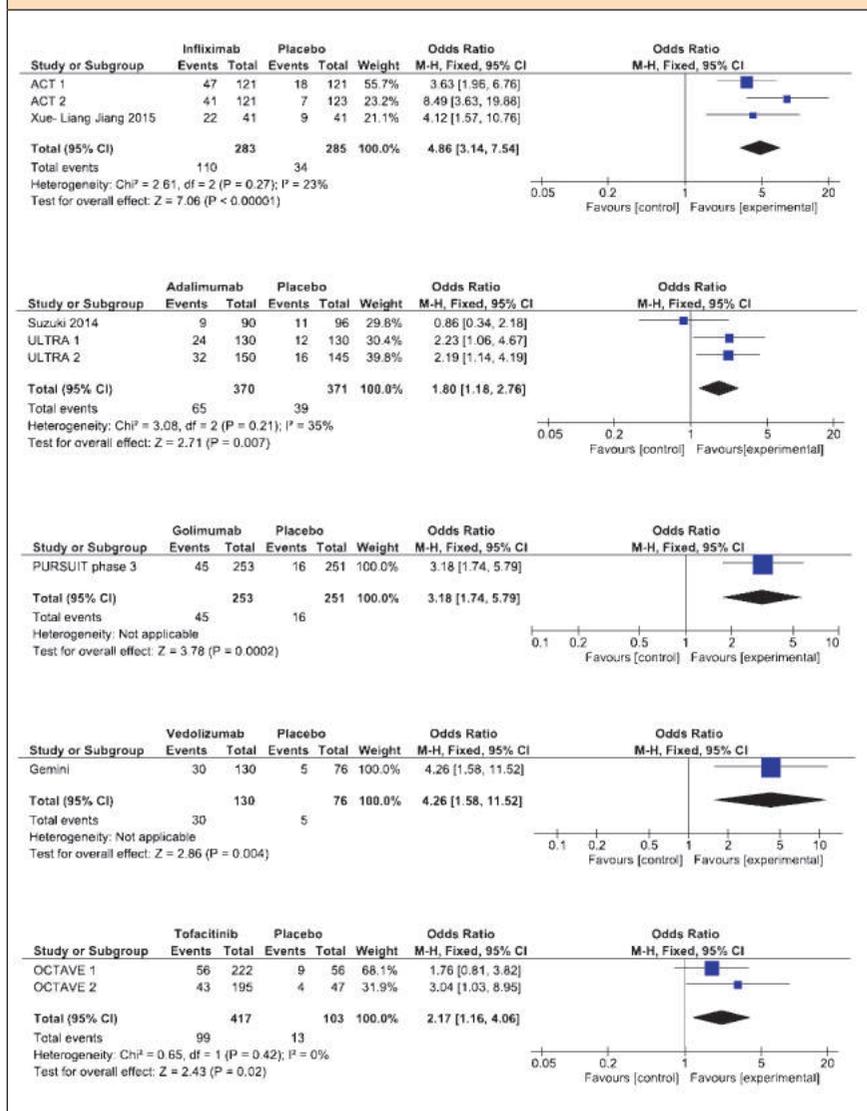
PURSUIT-SC – многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности голимумаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ЯК, которые раньше не получали других анти-ФНО-препаратов [30].

PURSUIT-M – многоцентровое наблюдательное исследование поддерживающей терапии голимумаба у пациентов со среднетяжелым и тяжелым ЯК [31].

PURSUIT-J – многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности поддерживающей терапии голимумабом в течение 52 недель у японских пациентов с умеренно выраженным язвенным колитом [32].

GEMINI I – многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности ведолизумаба для поддержания клинического ответа и ремиссии в течение 52 недель у пациентов с ЯК умеренной

РИСУНОК 1 Индукция клинической ремиссии ЯК при неэффективности базисной терапии



и тяжелой степени активности, которые были резистентны к ранее проводимой терапии [33].

OCTAVE 1 и OCTAVE 2 (Oral clinical trials for tofacitinib in ulcerative colitis) – многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности тофацитиниба у пациентов с ЯК средней и тяжелой степени, не ответивших на терапию препаратами анти-ФНО [34].

В общей сложности для анализа эффективности включено 2539 пациентов. Результаты РКИ представлены в форме абсолютных и относительных частот, относительного риска, отношения шансов, разности

абсолютных рисков, их 95%-ного доверительного интервала (ДИ).

Первичной конечной точкой была клиническая ремиссия, определяемая по величине индекса Майо ≤ 2 баллов на 8 нед. (рис. 1).

На втором этапе исследования выполнен клинико-экономический анализ, включающий оценку стоимости годового курса лечения больных ведения пациента, а также клинико-экономический анализ эффективности затрат и анализ чувствительности. При этом рассчитаны прямые медицинские затраты на лечение одного пациента, страдающего ЯК, весом 70 кг в течение 12 месяцев.

Источником данных о ценах лекарственных препаратов служил перечень предельных отпускных цен производителя.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа эффективности применения ГИБП и тофацитиниба при неэффективности базисной терапии

На первом этапе проведенного метаанализа РКИ оценивали эффективность сравниваемых схем лечения с точки зрения частоты достижения клинической ремиссии заболевания, достигаемой через 8 недель после начала терапии. Полученные результаты выполненного метаанализа свидетельствуют о том, что все включенные в исследование лекарственные препараты превосходили плацебо для индукции клинической ремиссии.

Среди изучаемых ГИБП наиболее выраженный клинический эффект (клиническая ремиссия) наблюдался в группе пациентов, получавших терапию инфликсимабом (OR, 4,86, 95% ДИ, 3,14–7,54) и ведолизумабом (OR, 4,26, 95% ДИ, 1,58–11,52). Наименее выраженная активность характерна для адалимумаба (OR, 1,80, 95% ДИ, 1,18–2,76).

При непрямом сравнении эффективности для достижения клинической ремиссии на фоне применения биологических препаратов и ингибитора Янус-киназы статистически достоверно превосходство тофацитиниба перед адалимумабом (OR, 9,24, 95% ДИ, 1,35–63,39) и ведолизумабом (OR, 3,8, 95% ДИ, 0,39–37,15).

При оценке эффективности рассматриваемых схем лечения с точки зрения заживления слизистой оболочки толстой кишки также показано, что все включенные в исследование лекарственные препараты превосходили плацебо (рис. 2).

Результаты РКИ по изучению эффективности инфликсимаба и ведолизумаба демонстрируют максимальную эффективность в отношении восстановления слизистой оболочки кишечника (OR, 3,42, 95% ДИ, 2,42–4,83 и OR, 1,80, 95% ДИ, 1,18–2,76 соответственно). Назначение

РИСУНОК 2 Заживление слизистой оболочки толстой кишки при неэффективности базисной терапии

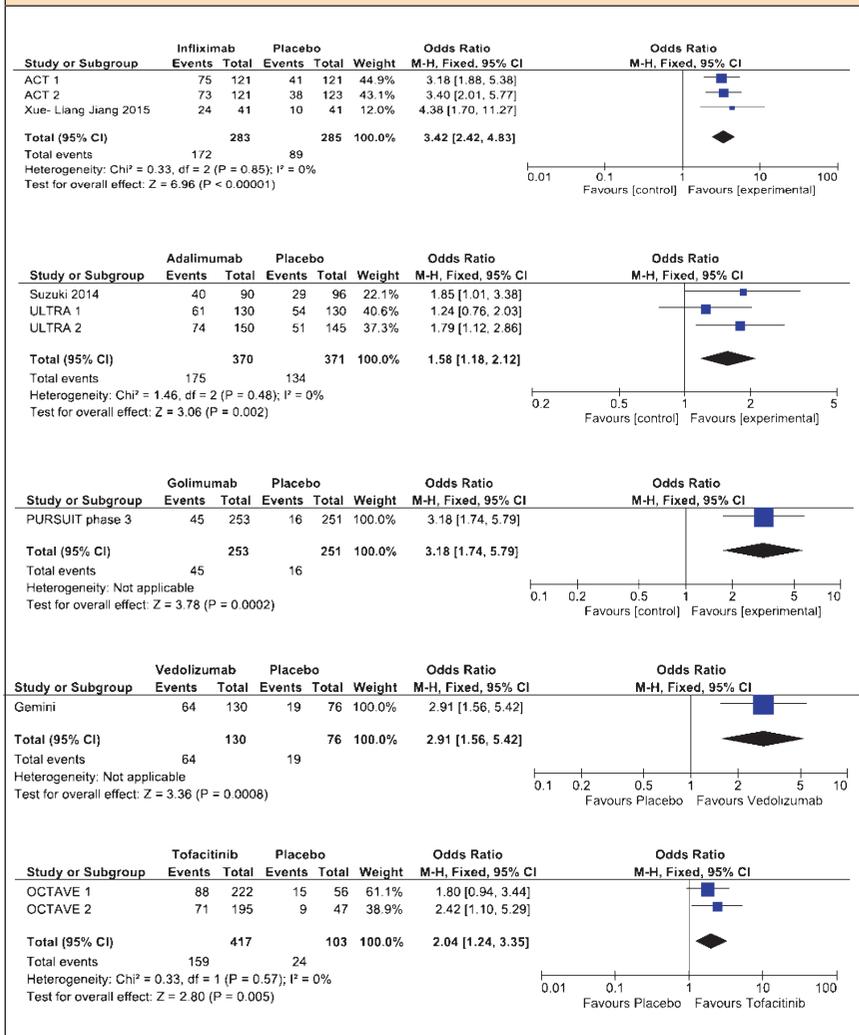
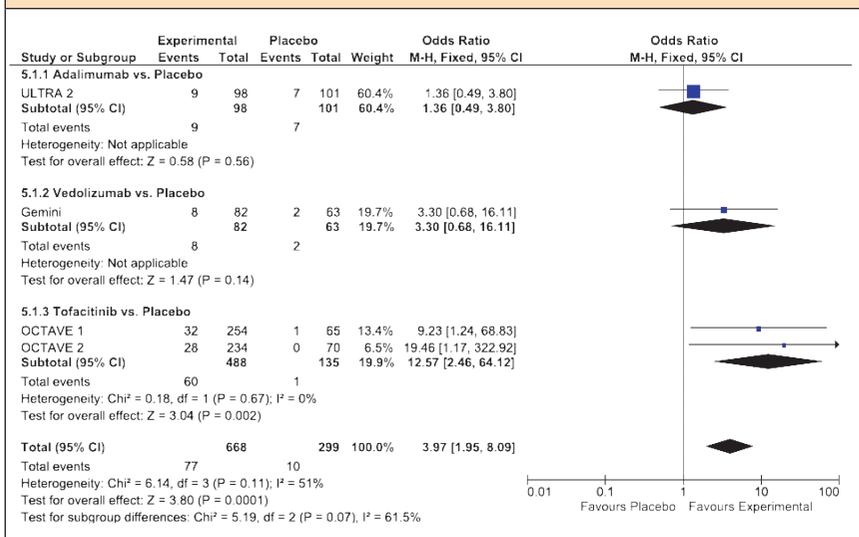


РИСУНОК 3 Индукция клинической ремиссии ЯК при неэффективности ФНО-α

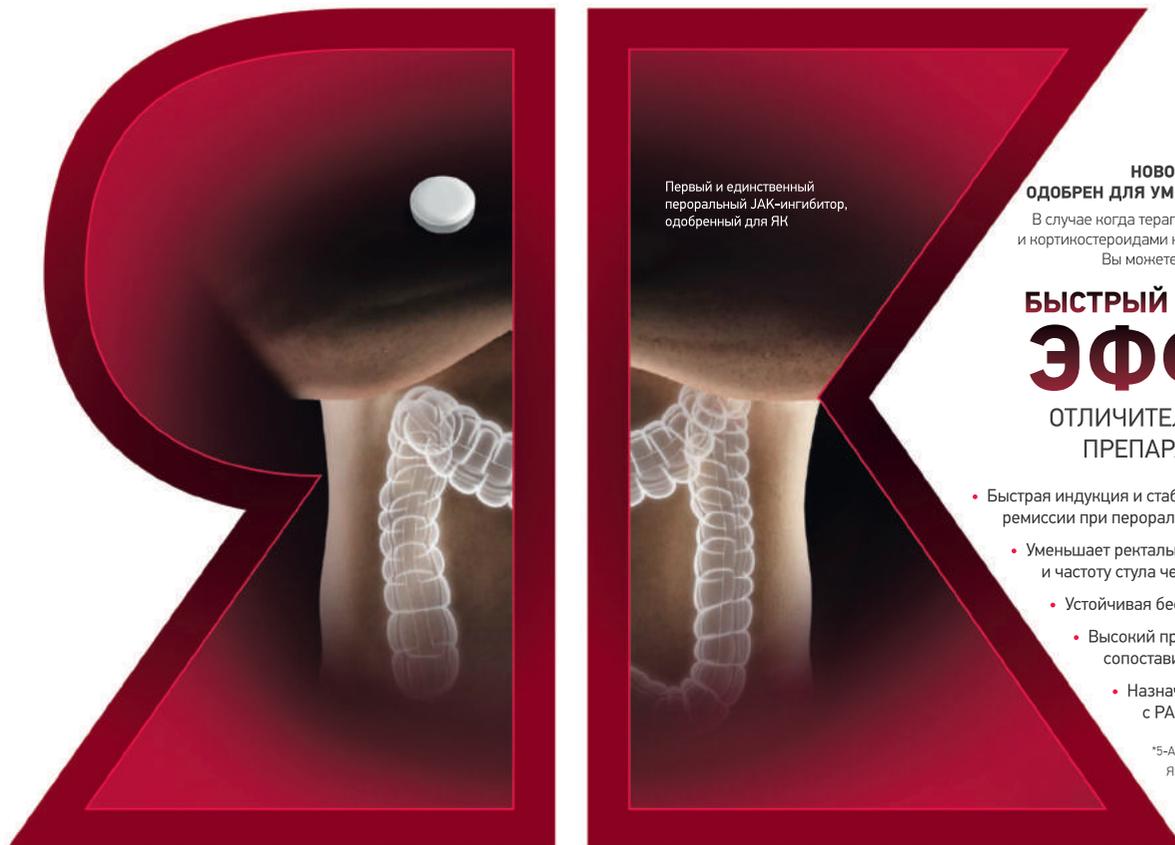


ингибитора Янус-киназы тофацитиниба, по сравнению с плацебо, также достоверно эффективно в отношении заживления слизистой толстой кишки (OR, 2,04, 95% ДИ, 1,24–3,35). Минимальная эффективность среди сравниваемых препаратов показана в группе пациентов, принимавших адалимумаб (OR, 1,58, 95% ДИ, 1,18–2,12). При непрямом сравнении эффективности в отношении заживления слизистой кишечника на фоне применения биологических препаратов и ингибитора Янус-киназы статистически достоверно превосходство тофацитиниба перед адалимумабом (OR, 4,28, 95% ДИ, 1,62–11,25) и ведолизумабом (OR, 2,91, 95% ДИ, 1,56–5,42).

Результаты анализа эффективности применения ГИБП и тофацитиниба в качестве терапии ЯК у пациентов с предшествующей терапией ингибиторами ФНО-α

В ходе исследования также проанализированы РКИ, в которых изучалась эффективность биологических препаратов и ингибитора Янус-киназы у пациентов со средней степенью тяжести ЯК, не ответивших на терапию препаратами анти-ФНО.

Выполнен анализ подгрупп РКИ ULTRA 2 (эффективность адалимумаба по сравнению с плацебо), Gemini (эффективность ведолизумаба по сравнению с плацебо), OCTAVE 1 и 2 (эффективность тофацитиниба по сравнению с плацебо). Исследований инфликсимаба или голимумаба у пациентов с предшествующей терапией анти-ФНО, которые соответствовали критериям включения, не проводилось. Результаты метаанализа демонстрируют статистически достоверное преимущество тофацитиниба у пациентов, не ответивших на терапию препаратами анти-ФНО, перед плацебо (OR, 12,57, 95% ДИ, 2,46–64,12). Фармакотерапия адалимумабом для индукции клинической ремиссии у пациентов, не ответивших на терапию препаратами анти-ФНО, сопоставима с плацебо (OR, 1,36, 95% ДИ, 0,49–3,80) (рис. 3). При непрямом сравнении отмечено статистически достоверное преимущество тофацитиниба перед



Первый и единственный пероральный JAK-ингибитор, одобренный для ЯК

**НОВОЕ ПОКАЗАНИЕ:
ОДОБРЕН ДЛЯ УМЕРЕННОГО И ТЯЖЕЛОГО ЯК**

В случае когда терапия препаратами группы 5-АСК* и кортикостероидами недостаточна для пациентов с ЯК, Вы можете назначить Яквинус®

**БЫСТРЫЙ И УСТОЙЧИВЫЙ
ЭФФЕКТ**

ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ КАЧЕСТВА
ПРЕПАРАТА ЯКВИНУС®

- Быстрая индукция и стабильное поддержание ремиссии при пероральной терапии
- Уменьшает ректальное кровотечение и частоту стула через 3 дня
- Устойчивая бесстероидная ремиссия
- Высокий профиль безопасности в ЯК, сопоставимый с другими показаниями
- Назначен более 115 000 пациентам с РА по всему миру

*5-АСК = 5-аминосалициловая кислота,
ЯК = язвенный колит

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЯКВИНУС®

Регистрационный номер: ЛП-002026

Торговое наименование: Яквинус.

Международное непатентованное или группировочное наименование: тофацитиниб.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Фармакологическая группа: селективные иммунодепрессанты. Фармакологические свойства: Тофацитиниб представляет собой мощный, селективный ингибитор семейства янус-киназ, обладающий высокой селективностью в отношении прочих киназ генома человека. Ингибирование янус-киназы-1 и янус-киназы-3 под действием тофацитиниба блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих гамма-цепи, в отношении нескольких цитокинов, включая ИЛ-2, -4, -7, -9, -15 и -21. Кроме того, ингибирование янус-киназы-1 приводит к ослаблению передачи сигнала под действием дополнительных провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и ИФН-γ.

Показания к применению

Ревматоидный артрит

Яквинус показан для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ревматоидным артритом с неадекватным ответом на один или несколько базисных противовоспалительных препаратов (БПВП).

Псориаз

Яквинус (тофацитиниб) показан для лечения взрослых пациентов с активным псориазическим артритом с неадекватным ответом на один или несколько БПВП.

Бляшечный псориаз

Яквинус (тофацитиниб) показан для лечения взрослых с хроническим бляшечным псориазом умеренной или тяжелой степени выраженности, когда показана системная терапия или фототерапия.

Язвенный колит

Яквинус (тофацитиниб) показан для индукционной и поддерживающей терапии взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом (ЯК) с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью кортикостероидов, азатиоприна (АЗТ), 6-меркаптопурина (6-МП) или ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО).

Противопоказания

Повышенная чувствительность к тофацитинибу или к любому другому компоненту препарата; тяжелое нарушение функции печени; инфицирование вирусом гепатита В и/или С (наличие серологических маркеров HBV и HCV инфекции); клиренс креатинина менее 40 мл/мин; одновременное применение живых вакцин; следует избегать одновременного применения препарата Яквинус с биологическими препаратами, такими как, ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО), антагонисты интерлейкинов (ИЛ-1R, ИЛ-6R), моноклональные

анти-CD20 антитела, антагонисты ИЛ-17, антагонисты ИЛ-12/ИЛ-23, антиинтегрины, селективные ко-стимулирующие модуляторы, а также мощные иммунодепрессанты, такие как азатиоприн, циклоспорин и такролимус, поскольку такая комбинация увеличивает вероятность выраженной иммуносупрессии и риск развития инфекции; тяжелые инфекции, активные инфекции, включая локальные, тяжелые инфекционные заболевания; дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность (безопасность и эффективность не исследовались); период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не исследовались).

С осторожностью

Препарат Яквинус следует применять с осторожностью: при повышенном риске перфорации органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (например, у пациентов с дивертикулитом в анамнезе), у лиц пожилого возраста и пациентов с сахарным диабетом в связи с высоким риском развития инфекционных заболеваний.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Адекватные, хорошо контролируемые исследования применения препарата Яквинус у беременных женщин не проводились. Яквинус не следует принимать во время беременности. Женщинам с репродуктивным потенциалом следует рекомендовать использование эффективных средств контрацепции во время терапии препаратом Яквинус и в течение по меньшей мере 4 недель после приема последней дозы препарата. Способность тофацитиниба проникать в грудное молоко у человека не изучена. Следует прекратить кормление грудью в период терапии препаратом Яквинус.

Способ применения и дозы

Внутри вне зависимости от приема пищи.

Ревматоидный артрит

Яквинус можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с метотрексатом или другими небиологическими БПВП. Рекомендованная доза составляет 5 мг два раза в день. У некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 10 мг два раза в день, в зависимости от клинического ответа на терапию.

Псориаз

Рекомендуемая доза препарата Яквинус составляет 5 мг два раза в сутки в комбинации со БПВП.

Бляшечный псориаз

Рекомендованная доза препарата Яквинус для лечения бляшечного псориаза умеренной или тяжелой степени составляет 10 мг два раза в сутки (также см. подраздел «Особые категории пациентов»).

Язвенный колит

Рекомендуемая доза препарата Яквинус для лечения взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным язвенным колитом

составляет 10 мг перорально два раза в сутки для индукционной терапии не менее 8 недель и 5 мг два раза в сутки для поддерживающей терапии. Индукционную терапию прекращают у пациентов, не достигших терапевтического эффекта к неделе 16. Для рефрактерных пациентов, таких как пациенты, которые не ответили на предыдущую терапию ингибитором ФНО, следует рассмотреть вопрос о продолжении лечения с применением дозы 10 мг два раза в сутки. Пациенты, для которых не сохранился терапевтический эффект препарата Яквинус в дозе 5 мг два раза в сутки, он может быть достигнут с помощью приема препарата Яквинус в дозе 10 мг два раза в сутки.

Побочное действие

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями, отмечавшимися на фоне терапии тофацитинибом у пациентов с ревматоидным артритом, псориазическим артритом и псориазом, были серьезные инфекции.

В исследованиях индукционной и поддерживающей терапии во всех группах лечения наиболее распространенными категориями серьезных нежелательных реакций при язвенном колите были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и инфекции.

Ревматоидный артрит

У пациентов с ревматоидным артритом самые частые нежелательные реакции включали головную боль, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, артериальную гипертензию, тошноту и диарею.

Псориаз

При активном псориазическом артрите наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями были бронхит, диарея, диспепсия, повышенная утомляемость, головная боль, назофарингит, фарингит. Общий профиль безопасности, наблюдаемый у пациентов с активным псориазическим артритом, проходивших лечение препаратом Яквинус, соответствует профилю безопасности у пациентов с ревматоидным артритом.

Бляшечный псориаз

У пациентов с псориазом наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея, инфекции верхних дыхательных путей, повышение активности креатинфосфокиназы (КФК), концентрации холестерина в плазме крови, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия и головная боль.

Язвенный колит

Нежелательные реакции представляли собой повышение уровня креатинфосфокиназы в крови, назофарингит, пирексию и головную боль.

Условия хранения: Хранить при температуре не выше 25 °С в недоступном для детей месте.

Срок годности: 3 года.

Условия отпуска: Отпускают по рецепту.



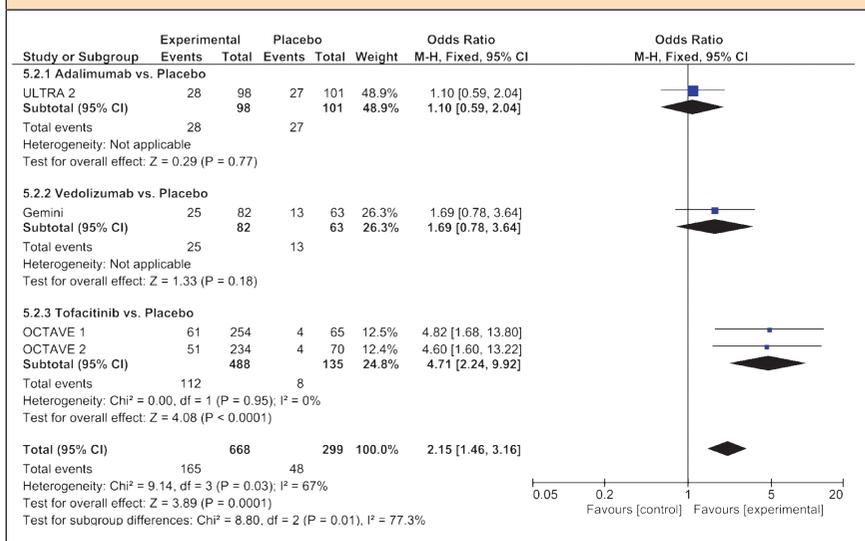
ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

PP-XEL-RUS-0074
03.07.2018

ЯКвинус
тофацитиниб
5 мг, таблетки

реклама

РИСУНОК 4 Заживление слизистой оболочки толстой кишки при неэффективности ФНО-α



адалимумабом (OR, 8,75, 95% ДИ, 1,27–60,36) и достоверность поддерживающей терапии тофацитинибом над ведолизумабом (OR, 3,60, 95% ДИ, 0,37–35,13).

Результаты метаанализа в отношении заживления слизистой толстой кишки также демонстрируют превосходство тофацитиниба перед плацебо (OR, 4,71, 95% ДИ, 2,24–9,92). Подтверждены данные минимальной эффективности применения ведолизумаба (OR, 1,69, 95% ДИ, 0,78–3,64) для индукции заживления слизистой оболочки у пациентов с предшествующей терапией и адалимумаба (OR, 1,10, 95% ДИ, 0,59–2,04), который практически сопоставим с плацебо (рис. 4).

Необходимо отметить, что выполненное исследование эффективности

ГИБП и ингибитора Янус-киназ тофацитиниба имеет ряд ограничений. Биологические препараты у больных ЯК изучались в плацебо-контролируемых клинических исследованиях ULTRA 1 и ULTRA 2 (адалимумаб), ACT1 и ACT2 (инфликсимаб), PURSUIT (голимумаб) и GEMINI (ведолизумаб). Однако существуют некоторые различия в дизайне исследований, критериях включения пациентов, вследствие чего по полученным результатам нет возможности выполнить прямое сравнение оцениваемых препаратов.

Несмотря на это, полученные нами результаты подтверждают высокую эффективность всех изучаемых схем лечения, статистически достоверна эффективность

биологических препаратов и ингибитора Янус-киназы по сравнению с плацебо для индуцирования клинической ремиссии и заживления слизистой оболочки в качестве терапии первой линии. Также подтверждена эффективность биологических препаратов и ингибитора Янус-киназы у пациентов с ЯК средней и тяжелой степени, не ответивших на терапию препаратами анти-ФНО. Безусловным лидером в качестве фармакотерапии второй линии, по данным метаанализа, является тофацитиниб.

При непрямом сравнении с ответом на индукционную терапию тофацитиниб и ведолизумаб были сопоставимы для поддержания ремиссии. Необходимо отметить, что никаких исследований инфликсимаба или голимумаба в качестве препаратов второй линии не проводилось. Поэтому данный факт также ограничивает выводы об эффективности данных препаратов.

Изучение сравнительной эффективности биологических препаратов и тофацитиниба для терапии второй линии у пациентов с предшествующей терапией анти-ФНО в настоящее время крайне актуально, поскольку отмечается тенденция к потере ответа на исходную биологическую терапию.

Результаты клинико-экономического анализа

На следующем этапе данного клинико-экономического исследования были рассчитаны прямые медицинские затраты на лечение одного пациента с ЯК весом 70 кг в течение

ТАБЛИЦА 1 Стоимость упаковки и режимы дозирования ГИБП и ингибитора Янус-киназы тофацитиниба при ЯК

| МНН | ТН | Упаковка | Цена (руб.) | Режим дозирования |
|-------------|-----------|-----------|-------------|---|
| Тофацитиниб | Яквинус | 5 мг №56 | 38 712,80 | 10 мг 2 раза в сутки (8-16 нед.), далее 5 мг 2 раза в сутки |
| Инфликсимаб | Фламмэгис | 100 мг №1 | 23 235,75 | 5-10 мг/кг внутривенно, после первой инъекции препарат вводится на 2-й и 6-й неделе и каждые 8 недель после этого |
| | Ремикейд | 100 мг №1 | 26114,87 | |
| Адалимумаб | Хумира | 40 мг №2 | 58350,93 | 160 мг, 80 мг через 2 недели и 40 мг каждые 2 недели после этого |
| Голимумаб | Симпони | 50 мг №1 | 61 022,49 | 200 мг, далее 100 мг через 2 недели и 50 мг каждые 4 недели |
| Ведолизумаб | Энтививо | 300 мг №1 | 109 614,00 | 300 мг внутривенно, после первой инъекции препарат вводится на 2-й и 6-й неделе и каждые 8 недель после этого |

ТАБЛИЦА 2 Стоимость годового курса лечения больного ЯК

| ЛС | 1 год (52 нед.) | | | Последующие годы (52 нед.) | | |
|----------------------------|------------------------|-----------------------|-----|----------------------------|-----------------------|-----|
| | Стоимость курса (руб.) | Разница затрат (руб.) | % | Стоимость курса (руб.) | Разница затрат (руб.) | % |
| Яквинус (8 нед. инициац.) | 580 692,0 | – | – | 503 266,4 | – | – |
| Яквинус (16 нед. инициац.) | 658 117,6 | 77 425,6 | 12% | 503 266,4 | – | – |
| Фламмэгис (5 мг/кг) | 743 544,0 | 162 852,0 | 22% | 650 601,0 | 147 334,6 | 23% |
| Ремикейд (5 мг/кг) | 835 675,8 | 254 983,8 | 31% | 731 216,4 | 227 950,0 | 31% |
| Хумира | 875 264,0 | 294 572,0 | 34% | 758 562,1 | 255 295,7 | 34% |
| Энтививо | 876 912,0 | 296 220,0 | 34% | 767 298,0 | 264 031,6 | 34% |
| Симпони | 1 098 404,8 | 517 712,8 | 47% | 793 292,4 | 290 026,0 | 37% |
| Фламмэгис (10 мг/кг) | 1 301 202,0 | 720 510,0 | 55% | 1 138 551,8 | 635 285,4 | 56% |
| Ремикейд (10 мг/кг) | 1 462 432,7 | 881 740,7 | 60% | 1 279 628,6 | 776 362,2 | 61% |

12 месяцев (отдельно для первого и последующих лет лечения).

Анализ стоимости ГИБП и ингибитора Янус-киназы тофацитиниба проводился на основании перечня предельных отпускных цен производителя. Стоимость упаковки лекарственных средств и их режимы дозирования представлены в *таблице 1*. Далее, в соответствии с представленными режимами дозирования, была рассчитана стоимость годового курса фармакотерапии, отдельно в первый (включая иницирующую дозу ЛС) и последующие (только поддерживающая доза) годы ведения пациента. Результаты расчетов по оценке

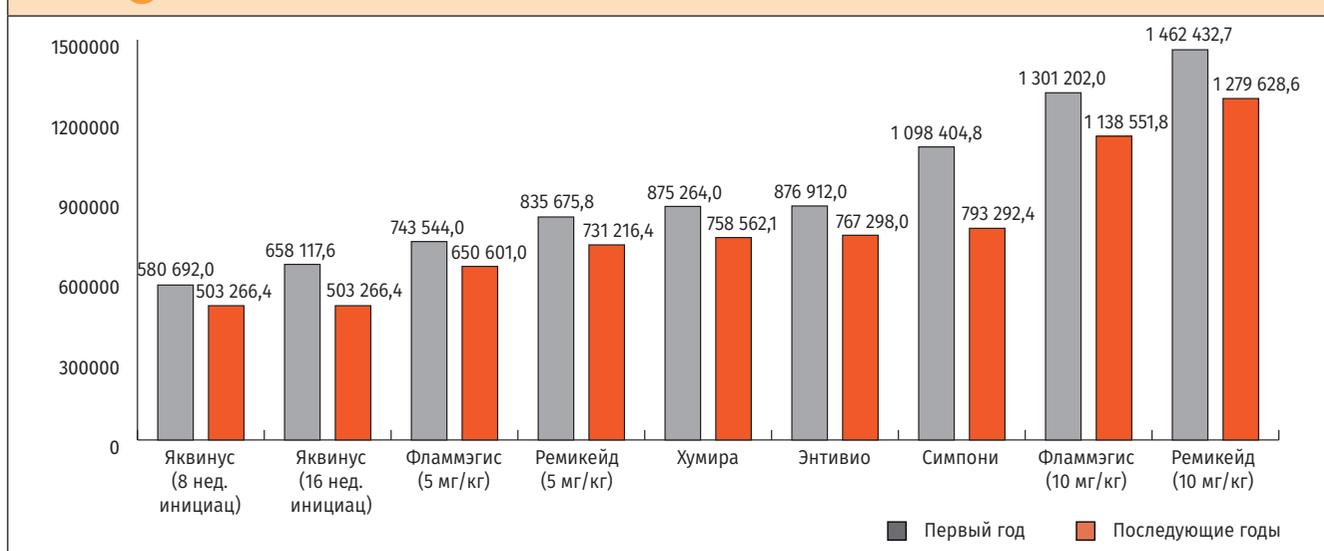
стоимости годового курса лечения представлены в *таблице 2*.

Как видно из данных, представленных в *таблице 2*, наименьшей стоимостью годового курса лечения пациента характеризуется ингибитор Янус-киназы тофацитиниб вне зависимости от длительности иницирующей терапии (8 или 16 недель), позволяя сократить расходы системы здравоохранения до 11–55% в первый год (при длительности инициализации терапии 16 нед.) и от 23% до 61% в последующие годы, не требующие инициализирующей дозы (*рис. 5*).

Учитывая полученные данные о сравнительной клинической

эффективности рассматриваемых схем лечения, демонстрирующей сопоставимую или превосходящую эффективность ингибитора Янус-киназы тофацитиниба в сравнении с ГИБП с точки зрения достижения ремиссии заболевания или заживления слизистой оболочки толстой кишки, а также наименьшую стоимость данной схемы лечения вне зависимости от длительности иницирующей терапии (8 или 16 нед.), сделан вывод о клинико-экономическом преимуществе тофацитиниба над ГИБП. В ходе однофакторного анализа чувствительности была продемонстрирована устойчивость

РИСУНОК 5 Стоимость годового курса лечения ЯК



полученных результатов к колебаниям стоимости оцениваемых схем лечения.

ВЫВОДЫ

Внедрение современных схем лечения ЯК позволяет существенно повысить эффективность проводимого лечения на тяжелых стадиях заболевания, однако их высокая стоимость создает барьер по активному использованию данной терапии в нашей стране. Учитывая данный факт, актуальным становится поиск

современных, эффективных и безопасных схем лечения, применение которых будет наиболее оправданно с экономической точки зрения в условиях отечественной системы здравоохранения. На основании полученных результатов клинико-экономического анализа применение тофацитиниба при ЯК способствует решению задачи по оптимизации медицинской помощи больным. Назначение ингибитора Янус-киназы тофацитиниба значительно сокращает издержки системы

здравоохранения по сравнению с фармакотерапией ГИБП (от 11% до 55% в первый год и от 23% до 61% в последующие). Помимо этого, фармакотерапия тофацитинибом позволяет достичь сопоставимого или лучшего клинического ответа с точки зрения достижения ремиссии заболевания и заживления слизистой оболочки толстой кишки при ЯК, демонстрируя наилучший эффект у больных, не ответивших на предшествующую терапию ингиби-



ИСТОЧНИКИ

- Hivik ML. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study. Hivik ML, Moum B, Solberg IC, et al. *Gut* 2013. 62. 368–75.
- Torres J. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. Torres J, Billioud V, Sachar DB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. *Inflamm Bowel Dis* 2012. 18. 1356–63.
- Ungaro R. Ulcerative colitis. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. *Lancet*. 2017. 389. 1756–1770.
- Kaplan GG, Ng SC. Globalisation of inflammatory bowel disease: perspectives from the evolution of inflammatory bowel disease in the UK and China. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016. 1: 307–16.
- Bonovas S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. S. Bonovas, T. Lytras, G. Nikolopoulos, L. Peyrin-Biroulet, S. Danese Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. 2012. 142. e42.
- Ungaro R. Ulcerative colitis. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. *Lancet*. 2017. 389. 1756–70.
- Cohen RD. Systematic review: the costs of ulcerative colitis in Western countries. Cohen RD, Yu AP, Wu EQ, et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010. 31:693–707. 2
- Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. *Фарматека*. 2013. 2. 42–46.
- Dignass A. et al. Second EUROPEAN evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management, *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012.
- Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. *Am J Gastroenterol*. 2011. 106: 685–698.
- Ford AC. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, et al. *Gastroenterology*. 2011. 106. 644–659.
- Feagan BG, Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. *N Engl J Med*. 2013. 369. 699–710.
- Reinisch W. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. *Gut*. 2011. 60. 780–787.
- Sandborn WJ. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. *Gastroenterology*. 2014. 146. 85–95.
- Sandborn WJ. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. *N Engl J Med*. 2017. 376. 1723–1736.
- Ben-Horin S. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. S. Ben-Horin, U. Kopylov, Y. Chowers. *Autoimmun Rev*. 2013. 13. 24–30
- Головенко А.О. Предикторы эффективности инфликсимаба у больных с тяжелой атакой язвенного колита. А.О. Головенко, И.Л. Халиф, О.В. Головенко и др. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013. 23. 5. 65–73.
- Lee K.M. Efficacy, safety, and predictors of response to infliximab therapy for ulcerative colitis: a Korean multicenter retrospective study. K/M/Lee, Y.T. Jeon, J.Y. Cho et al. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013. 28. 1829–1833.
- Taxonera C. Infliximab Dose Escalation as an Effective Strategy for Managing Secondary Loss of Response in Ulcerative Colitis. M. Barreiro-de Acosta, M. Calvo et al. *Dig Dis Sci*. 2015. 60. 3075–3084.
- Wolf D. Escalation to weekly dosing recaptures response in adalimumab-treated patients with moderately to severely active ulcerative colitis. D. Wolf, G. D'Haens, W.J. Sandborn et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014. 40. 486–497.
- Sandborn WJ. Dosage adjustment during long-term adalimumab treatment for Crohn's disease: Clinical efficacy and pharmacoeconomics. W.J. Sandborn, J.F. Colombel, S. Schreiber et al. *Inflamm Bowel Dis*. 2011. 17. 141–151.
- Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, Danese S, Feagan BG, Reinisch W, Niezychowski W, Friedman G, Lawendy N, Yu D, Woodworth D, Mukherjee A, Zhang H, Healey P, Panés J, OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2 и OCTAVE Sustain Investigators. *N Engl J Med*. 2017. 4, 376 (18): 1723–1736.
- Cipriani A. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. Cipriani A, Higgins JP, Geddes JR, et al. *Ann Intern Med*. 2013. 159. 130–137.
- Cite this article: FDA Panel Backs Proposed Tofacitinib Dosing for Ulcerative Colitis – Medscape – Mar 09, 2018.
- Rutgeerts P. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. *N Engl J Med*. 2005. 353. 2462–2476.
- Jiang XL. Low-dose infliximab for induction and maintenance treatment in Chinese patients with moderate to severe active ulcerative colitis. Jiang XL, Cui HF, Gao J, et al. *J Clin Gastroenterol*. 2015. 49. 582–588.
- Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. *Gut*. 2011. 60. 780–787.
- Sandborn WJ. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. *Gastroenterology*. 2012,142. 257–265.
- Suzuki Y. Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. Suzuki Y, Motoya S, Hanai H, et al. *Gastroenterology*. 2014. 49. 283–294.
- Sandborn WJ. Subcutaneous Golimumab Induces Clinical Response and Remission in Patients With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. W.J. Sandborn, B.G. Feagan, C. Marano et al. *Gastroenterology*. 2013. 146. 85–95.
- Sandborn WJ. Subcutaneous Golimumab Maintains Clinical Response in Patients with Moderate-To-Severe Ulcerative Colitis. W.J. Sandborn, B.G. Feagan, C. Marano et al. *Gastroenterology*. 2013. 146. 96–109.
- Hibi T. Efficacy and safety of golimumab 52-week maintenance therapy in Japanese patients with moderate to severely active ulcerative colitis: a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study- (PURSUIT-J study). Hibi T, Imai Y, Senoo A, et al. *Gastroenterology*. 2017.
- Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013. 369: 699–710.
- Sandborn WJ, Su C, Sands BE, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2017. 376: 1723–1736.