

# Фармакоэкономический анализ препарата тоцилизумаб при терапии пациентов с ревматоидным артритом и юношеским артритом с системным началом

Колбин А. С.<sup>1,2</sup>, Курылев А. А.<sup>1,3</sup>, Мишинова С. А.<sup>1</sup>, Балыкина Ю. Е.<sup>2</sup>, Проскурин М. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова», Россия, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> — ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Россия, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> — ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава Россия, Санкт-Петербург

**Аннотация.** *Актуальность.* Ревматоидный артрит (РА) и юношеский артрит с системным началом (сЮА) являются наиболее часто встречающимися ревматическими заболеваниями у взрослых и детей соответственно. Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) эффективны при лечении РА и сЮА. *Цель.* Целью исследования стало проведение фармакоэкономического анализа применения тоцилизумаба для подкожного и внутривенного введения для терапии пациентов с РА и сЮА в сравнении с ингибиторами фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α). *Материалы и методы.* Исследование проводилось методом минимизации затрат с позиции системы здравоохранения РФ (прямые медицинские затраты) с горизонтом моделирования — 1 год. Учитывались: стоимость лечения основного заболевания (РА и сЮА), стоимость курса лекарственной терапии, направленной на коррекцию нежелательные явления (НЯ), стоимость проведения лабораторных и инструментальных методов диагностики. *Результаты.* Показатели разницы затрат на одного пациента с РА для тоцилизумаба (подкожная форма введения) в сравнении со стратегией адалимумаба (Хумира), цертолизумаба пэгол, голимумаба составили 111 536 руб., 129 094 руб., 85 244 руб. соответственно в пользу тоцилизумаба. Использование лекарственного препарата тоцилизумаб оказывается дешевле адалимумаба (Хумира), цертолизумаба пэгол, голимумаба и на 12,8; 14,5; 10,0 % соответственно. При сравнении групп тоцилизумаба с адалимумабом (Далибра), этанерцептом, инфликсимабом (Ремикейд) показатель разницы затрат составил 40 497 руб., 54 355 руб., 28 419 руб. в пользу препаратов сравнения. Использование лекарственного препарата тоцилизумаб оказывается дороже адалимумаба (Далибра), этанерцепта, инфликсимаба (Ремикейд) на 5,6; 7,7; 3,9 % соответственно. Показатель разницы затрат на одного пациента с сЮА для тоцилизумаба в сравнении со стратегией канакинумаба, адалимумаба (Хумира) и адалимумаба (Далибра) составил 6 535 234 руб., 478 297 руб. и 326 263 руб. соответственно, использование тоцилизумаб оказывается дешевле канакинумаба, адалимумаба (Хумира) и адалимумаба (Далибра) на 93,3; 50,6 и 41,1 % соответственно. *Выводы.* В сравнении с ингибиторами ФНО-α терапия тоцилизумабом пациентов с РА и сЮА является экономически обоснованной.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит; ФНО-α ингибиторы; фармакоэкономика

## Для цитирования:

Колбин А.С., Курылев А.А., Мишинова С.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А. Фармакоэкономический анализ препарата тоцилизумаб при терапии пациентов с ревматоидным артритом и юношеским артритом с системным началом // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №1. — С.23-33. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-23-33

## Health-economic analysis of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis and systemic juvenile arthritis

Kolbin AS<sup>1,2</sup>, Kurylev AA<sup>1,3</sup>, Mishinova SA<sup>1</sup>, Balikina YuE<sup>2</sup>, Proskurin MA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> — First St. Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Russia, St. Petersburg

<sup>2</sup> — Saint-Petersburg State University, Russia, Saint-Petersburg

<sup>3</sup> — FSBI N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Russia, Saint-Petersburg

**Abstract.** *Relevance.* Rheumatoid arthritis (RA) and systemic juvenile arthritis (sJA) are the most frequent rheumatic diseases in adults and adolescents, consequently. Biologics disease modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) are effective in treatment of RA and sJA. *Aim.* To perform health-economic analysis of tocilizumab for subcutaneous and intravenous injections in patients with RA and sJA comparing to TNF-α inhibitors. *Materials and methods.* Cost-minimizing analysis was used from the perspective of healthcare system (accounting for direct medical costs) with the modelling horizon — 1 year. We included into the model cost of RA and sJA bDMARDs, cost of adverse events correction and costs of laboratory and instrumental diagnostic. *Results.* Cost minimizing ratio of tocilizumab (subcutaneous form) in RA patients comparing to adalimumab (Humira), certolizumab pegol, golimumab were 111 536; 129 094; 85 244 RUR, consequently favour to tocilizumab. Tocilizumab was less costly comparing to adalimumab (Humira), certolizumab pegol, golimumab by 12.8, 14.5, 10.0 %, consequently. Cost minimizing ratio of tocilizumab

in RA patients comparing to adalimumab (Dalibra), etanercept, infliximab (Remicade) were 40 497; 54 355; 28 419 RUR in favour to comparators. Tocilizumab was more costly comparing to adalimumab (Dalibra) etanercept, infliximab (Remicade) by 5.6; 7.7; 3.9 %, consequently. Cost minimizing ratio of tocilizumab in sJA patients comparing to kanakinumab, adalimumab (Humira) and adalimumab (Dalibra) were 6 535 234; 478 297 and 323 263 RUR. Tocilizumab was less costly comparing to kanakinumab, adalimumab (Humira) and adalimumab (Dalibra) by 93.3; 50.6 and 41.1 %, consequently. *Conclusions.* Tocilizumab is economically reasonable comparing to others TNF- $\alpha$  inhibitors in patients with RA and sJA.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; TNF- $\alpha$  inhibitors; health economics

**For citations:**

Kolbin AS, Kurylev AA, Mishinova SA, Balikina YuE, Proskurin MA. Health-economic analysis of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis and systemic juvenile arthritis. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2020;1:23-33. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-1-23-33

**Актуальность**

Ревматоидный артрит (РА) и юношеский артрит с системным началом (сЮИА) являются наиболее часто встречающимися ревматическими заболеваниями у взрослых и детей соответственно [1, 2]. Распространённость РА среди взрослого населения в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 до 2 %. По данным официальной статистики, в России зарегистрировано около 300 тысяч пациентов с РА, в то время как по данным Российского эпидемиологического исследования РА страдает около 0,61 % общей популяции [1]. В регистре Министер-

ства здравоохранения Российской Федерации зарегистрировано 963 ребенка с сЮИА, что составляет 5,5 % в структуре юношеского артрита [2].

Основное место в лечении РА и сЮИА занимает медикаментозная терапия: синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП), генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) (табл. 1), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), простые анальгетики, глюкокортикостероиды (ГКС) [1, 2]. Терапию ГИБП рекомендуется назначать при недостаточной эффективности или плохой переносимости метотрексата (включая подкожную форму препарата). На сегодняшний

Таблица 1

Режимы терапии РА и сЮИА генно-инженерными биологическими препаратами [1]

Заболевание	Клинические рекомендации	Режим терапии
РА	Ассоциация ревматологов России, 2018 год	ингибиторы ФНО- $\alpha$ <ul style="list-style-type: none"> <li>• Инфликсимаб + метотрексат</li> <li>• Адалимумаб <math>\pm</math> метотрексат</li> <li>• Голимумаб + метотрексат</li> <li>• Цертолизумаба пэгол <math>\pm</math> метотрексат</li> <li>• Этанерцепт <math>\pm</math> метотрексат</li> </ul>
		анти-В клеточный препарат <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ритуксимаб + метотрексат</li> </ul>
		блокатор ко-стимуляции Т-лимфоцитов <ul style="list-style-type: none"> <li>• Абатацепт <math>\pm</math> метотрексат</li> </ul>
		блокатор рецепторов интерлейкина 6 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тоцилизумаб <math>\pm</math> метотрексат</li> <li>• Сарилумаб** <math>\pm</math> метотрексат</li> </ul>
сЮИА	Союз педиатров России, 2017 год	блокатор рецепторов интерлейкина 6 <ul style="list-style-type: none"> <li>• Тоцилизумаб <math>\pm</math> метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю подкожно</li> </ul>
		анти ИЛ-1b <ul style="list-style-type: none"> <li>• Канакинумаб <math>\pm</math> метотрексатом в дозе 15 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю подкожно</li> </ul>
		анти-В клеточный препарат <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ритуксимаб* + метотрексат в дозе 10-15 мг/м<sup>2</sup>/введение 1 раз в нед. внутримышечно или подкожно</li> </ul>
		ингибитор ФНО- $\alpha$ <ul style="list-style-type: none"> <li>• Адалимумаб <math>\pm</math> метотрексат 15 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю подкожно</li> <li>• Этанерцепт <math>\pm</math> метотрексат 15 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в неделю подкожно</li> </ul>

*Примечания:* РА — ревматоидный артрит; сЮИА — юношеский артрит с системным началом; \* — не зарегистрирован в РФ для лечения сЮИА.

день при непереносимости метотрексата или других БПВП в терапии ревматоидного артрита рекомендуется переключение на монотерапию ГИБП. В случае неэффективности оптимальных доз метотрексата/БПВП может назначаться монотерапия ГИБП или комбинация БПВП и ГИБП [1].

Препараты ГИБП зарегистрированы в РФ в двух формах выпуска: для внутривенного введения и лекарственные формы (раствор, лиофилизат, концентрат для приготовления раствора), предназначенные для подкожного введения. Учитывая, что терапия ГИБП проводится до прогрессирования и может длиться более 1 года наиболее удобными в применении являются лекарственные формы для подкожного введения.

### Цель

Целью исследования явилось проведение фармакоэкономического анализа применения тоцилизумаба для подкожного и внутривенного введения для терапии пациентов с РА и сЮИА с позиции системы здравоохранения РФ в сравнении с ингибиторами ФНО- $\alpha$ .

### Материалы и методы

Исследование проводилось с позиции системы здравоохранения РФ. Горизонт моделирования — 1 год. В исследовании учитывались только прямые медицинские затраты, которые включали:

- стоимость лечения основного заболевания (РА и сЮИА) — затраты на лекарственные препараты (ЛП);
- стоимость курса лекарственной терапии, направленной на коррекцию нежелательные явления (НЯ), вызванных применением ЛС для лечения основного заболевания;
- стоимость проведения лабораторных и инструментальных методов диагностики.

Затраты на ЛП и медицинские услуги были оценены на основании данных Государственного реестра предельных отпускных цен [3] и других источников [4].

### Оценка сравнительной эффективности

Нам удалось обнаружить несколько систематических обзоров и сетевых мета-анализов сравнительной эффективности ГИБП для лечения ревматоидного артрита. В 2017 г. *Alfonso-Cristancho Rafael и соавт.*, используя систематический обзор и сетевой мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований (68) ГИБП в монотерапии и в комбинации у взрослых с РА без ответа на применение традиционных модифицирующих заболевание средств для лечения ревматоидного заболевания, показал, что тоцилизумаб превосходит БПВП и также эффективен, как и другие ГИБП при РА [5].

В 2017 г. *Synnott PG и соавт.* в систематическом обзоре и сетевом мета-анализе сравнительных исследований эффективности генно-инженерных биологических препаратов таргетной терапии РА (ритуксимаб, абатацепт, тоцилизумаб, сарилумаб, тофацитибин, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, этанерцепт, голимумаб) в качестве монотерапии и в сочетании с традиционными базисными противовоспалительными препаратами (метотрексат) было продемонстрировано, что большинство ГИБП имеют сопоставимые показатели достижения ремиссии, ответа АСР и радиографического прогрессирования, а также отсутствуют статистически значимые различия в большинстве сравнений. Было отмечено, что среди пациентов с неадекватным ответом на БПВП все ГИБП обеспечивают существенные преимущества по сравнению только с БПВП, а различить преимущества между ГИБП сложнее [6].

С учётом предположения о равнозначной эффективности препаратов по влиянию на уровни суммарного балла по шкале DAS28 (Disease Activity Score) и АСР (American College of Rheumatology), предпочтительным было применение анализа «минимизации затрат».

Мета-анализы и не прямые сравнительные исследования ГИБП были проведены в группе пациентов с сЮА [7, 8]. *Tarp S и соавт.* в не прямом сравнительном исследовании не выявили различий в эффективности канакинумаба и тоцилизумаба (ОШ: 1,25; 95 % ДИ: 0,28-5,66) [8]. К такому же выводу пришли *Otten MH et al.*, продемонстрировавшие отсутствие различий в эффективности тоцилизумаба и канакинумаба (ОШ: 0,41; 95 % ДИ: 0,14-1,23) [9]. На основании результатов мета-анализов и не прямых сравнительных исследований ГИБП у пациентов с сЮИА предпочтительным было применение анализа «минимизации затрат».

### Стоимость лечения основного заболевания

#### Модель РА.

Модель начинали с выбора ЛП второй линии терапии (при неэффективности монотерапии метотрексатом). Средствами терапии были:

- 1) Лекарственные формы для подкожного введения:
  - адалимумаб 40 мг каждые 2 недели;
  - цертолизумаба пэгол — начальная доза 400 мг, далее 400 мг через 2 и 4 недели, далее 400 мг 1 раз в 4 недели;
  - этанерцепт 50 мг 1 раз в неделю;
  - голимумаб 50 мг ежемесячно в один и тот же день месяца;
  - тоцилизумаб 162 мг один раз в неделю.
- 2) Лекарственные формы для в/в введения:
  - инфликсимаб (Инфликсимаб) в дозе 3 мг/кг затем повторно в той же дозе через 2 и 6 недель после первого введения и далее каждые 8 недель;

- инфликсимаб (Фламмэгис) в дозе 3 мг/кг затем повторно в той же дозе через 2 и 6 недель после первого введения и далее каждые 8 недель;
- инфликсимаб (Ремикейд) в дозе 3 мг/кг затем повторно в той же дозе через 2 и 6 недель после первого введения и далее каждые 8 недель;
- тоцилизумаб 8 мг/кг 1 раз в 4 недели.

Затраты лекарственные препараты ГИБП для лечения РА приведены в табл. 2.

Модель сЮИА.

Модель начинали с выбора ЛП второй линии терапии (при неэффективности монотерапии метотрексатом). Средствами терапии будут:

- тоцилизумаб (162 мг 1 раз в две недели);
- канакинумаб (4 мг/кг подкожно 1 раз в 4 недели);
- адалимумаб (24 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в две недели или 40 мг 1 раз в две недели).

Поскольку пик заболеваемости юношеским артритом с системным началом приходится на возраст

1-5 лет, а мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой, расчёт курсовой стоимости лечения на 12 месяцев производился для пациента в возрасте 5 лет с массой тела 20 кг и ростом 110 см, S<sup>2</sup>=0,8 м<sup>2</sup> (табл. 3) [2].

**Стоимость курса лекарственной терапии, направленного на коррекцию нежелательные явления**

Поскольку частота развития нежелательных явлений в большей степени зависит от механизма действия и других фармакологических особенностей ГИБП и в меньшей степени от заболевания, при котором они применяются, то затраты на купирование НЯ для обеих моделей были одинаковы [9].

Наиболее часто при терапии ГИБП встречаются следующие группы нежелательных явлений [9]:

- тяжёлые инфекции;
- развитие злокачественных новообразований;
- реактивация латентных инфекций (туберкулёзная инфекция).

Таблица 2

**Затраты на лечение РА генно-инженерными биологическими препаратами**

Препарат	Форма выпуска	Цена (руб.) ** [3]	Курсовая доза* (12 месяцев или 52 недели)	Курсовая стоимость (руб.)
<i>Лекарственные формы для подкожного введения</i>				
Адалимумаб (Хумира)	раствор для подкожного введения, 40 мг/0,8 мл N2	58 350,93	40 мг*26 приёмов = 1040 мг	(58350,93/2)*26 = 758 562,09
Адалимумаб (Далибра)	раствор для подкожного введения, 40 мг/0,8 мл, N2	46 656,00	40 мг*26 приёмов = 1040 мг	(46656,00/2)*26 = 606 528,00
Цертолизумаб пэгол (Симзия)	раствор для подкожного введения 200 мг/мл, 1 мл шприцы N2	51 741,32	400 мг*3 + 200*24 = 6000 мг	(51741,32*3)+ (51741,32*24/2) = 776119,80
Этанерцепт (Энбрел)	раствора для подкожного введения 50 мг/мл — 1 мл — флаконы N4	45 590,00	50 мг*52 приёма = 2600 мг	(45590,00*52)/4 = 592670,00
Голимумаб (Симпони)	р-р д/и п/к 50мг/0,5мл N1	61 022,49	50 мг*12 приёмов = 600 мг	61022,49*12 = 732269,88
Тоцилизумаб (Актемра)	раствор для подкожного введения, 162 мг/0,9 мл N4	56 424,64	162 мг *52 = 8 424	(56424,64/4)*52 = 733 520,32
<i>Лекарственные формы для внутривенного введения</i>				
инфликсимаб (Инфликсимаб)	лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 100 мг — флакон N1	23 235,00	3 мг/кг * 70 кг * 8 введений = 1 890	23235,00 * 3 * 8 = 557 640,00
инфликсимаб (Фламмэгис)		23 235,75		23235,75 * 3*8 = 557 658,00
инфликсимаб (Ремикейд)		26 114,87		26 114,87 * 3 * 8 = 626 757,88
тоцилизумаб (Актемра)	концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл, 4 мл — флаконы N1	7 882,95	8 мг/кг * 70 * 52 / 4 = 7 800	(19 706,8*2 + 7 882,95 * 2) * 13 = 717333,5
	концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл, 10 мл — флаконы N1	19 706,80		

Примечания: \* — из расчёта массы тела 70 кг; \*\* — цена без учёта торговой надбавки и НДС.



Таблица 3

Затраты на лечение сЮА генно-инженерными биологическими препаратами ГИБП

Препарат	Форма выпуска	Цена (руб.) ** [3]	Курсовая доза* (12 месяцев)	Курсовая стоимость (руб.)
Тоцилизумаб (Актемра)	раствор для подкожного введения, 162 мг/0,9 мл №4	56 424,64	162 мг * 52/2 = 4212	56424,64/4*26 = 366 756,00
Канакинумаб (Иларис)	Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг, 150 мг фл. №1	530 922,67	4мг/кг*20 = 80мг 80мг*13 введений = 1040 мг	530922,67*13 = 6 901 994,74
Адалимумаб (Хумира)	раствор для подкожного введения, 40 мг/0,8 мл, 0,8 мл — шприцы №2	58 350,93	24мг/м <sup>2</sup> *0,8 = 19,2 мг 19,2мг*26 приёмов = 499,2 мг	(58350,93*26)/2 = 758 652,09
Адалимумаб (Далибра)	раствор для подкожного введения, 40 мг/0,8 мл, N2	46 656,00	24мг/м <sup>2</sup> *0,8 = 19,2 мг 19,2мг*26 приёмов = 499,2 мг	(46656,00/2)*26 = 606 528,00
Этанерцепт (Энбрел)	в лекарственной форме для подкожного введения противопоказан у детей младше 12 лет или с массой тела менее 62,5 кг			

Примечания: \* — из расчёта массы тела 20 кг, площади поверхности тела 0,8 м<sup>2</sup>; \*\* — цена без учёта торговой надбавки и НДС.

Среди группы ГИБП представлены лекарственные средства, различающиеся по механизму действия, что вносит вклад в их профиль безопасности.

Нам удалось обнаружить два крупных наблюдательных исследования реальной клинической практики, основанных на анализе нескольких баз данных пациентов, целью которых было изучение профиля безопасности тоцилизумаба в сравнении с другими ГИБП.

В исследовании *Kim SC, et al.* [10] проведён анализ частоты встречаемости злокачественных новообразований у пациентов, получавших тоцилизумаб в сравнении с ингибиторами ФНО-α и абатацептом. Авторы исследования пришли к выводу об отсутствии разницы в частоте развития злокачественных новообразований при терапии тоцилизумабом в сравнении с ингибиторами ФНО-α (ОШ: 0,98 (95 % ДИ: 0,80-1,19) и абатацептом (ОШ: 0,97, 95 % ДИ: 0,74-1,27) [10].

В исследовании *Pawar A, et al.* [11] была проведена сравнительная оценка частоты встречаемости тяжёлых инфекций при использовании тоцилизумаба в сравнении с другими ГИБП. Исследование было выполнено путём объединения трёх баз данных (MarketScan,

Medicare, IMS). Частота встречаемости различных тяжёлых инфекция в группе тоцилизумаба не отличалась от ингибиторов ФНО-α и абатацепта [11].

Реактивация латентной туберкулёзной инфекции характерная для ГИБП — ингибиторов ФНО-α [11]. Ингибиторы ФНО-α относят в группу препаратов с высоким риском реактивации латентной туберкулёзной инфекции [1]. *Cantini F, et al.* в двух систематических обзорах провели оценку риска развития туберкулёзной инфекции для ГИБП — ингибиторов ФНО-α и ГИБП с другим механизмом действия [12, 13]. Было показано, что большая частота развития туберкулёзной инфекции характерна для ингибиторов ФНО-α и составляет 250 случаев на 100 тыс. пациентов в год [13]. Риск развития туберкулёзной инфекции при применении ГИБП, не относящихся к ингибиторам ФНО-α, сопоставим с популяционным, в том числе в странах с высокими показателями заболеваемости туберкулёзом среди населения [12].

Показатели частоты развития туберкулёзной инфекции, используемые при расчётах приведены в табл. 4.

Таблица 4

Частота развития и стоимость лечения туберкулёзной инфекции

Стратегия терапии	Частота развития туберкулёзной инфекции (случаев на 100 000 пац./год)	Частота развития туберкулёзной инфекции (случаев на 100 пац./год)	Стоимость лечения 1 случая туберкулёза [14, 15]	Затраты на лечение туберкулёза (руб./год)
адалимумаб	250	0,25	345 980,35	86495,08
цертолизумаба пэгол				
этанерцепт				
голимумаб				
тоцилизумаб	0	0		0
канакинумаб	0	0		0

**Стоимость проведения лабораторных и инструментальных методов диагностики**

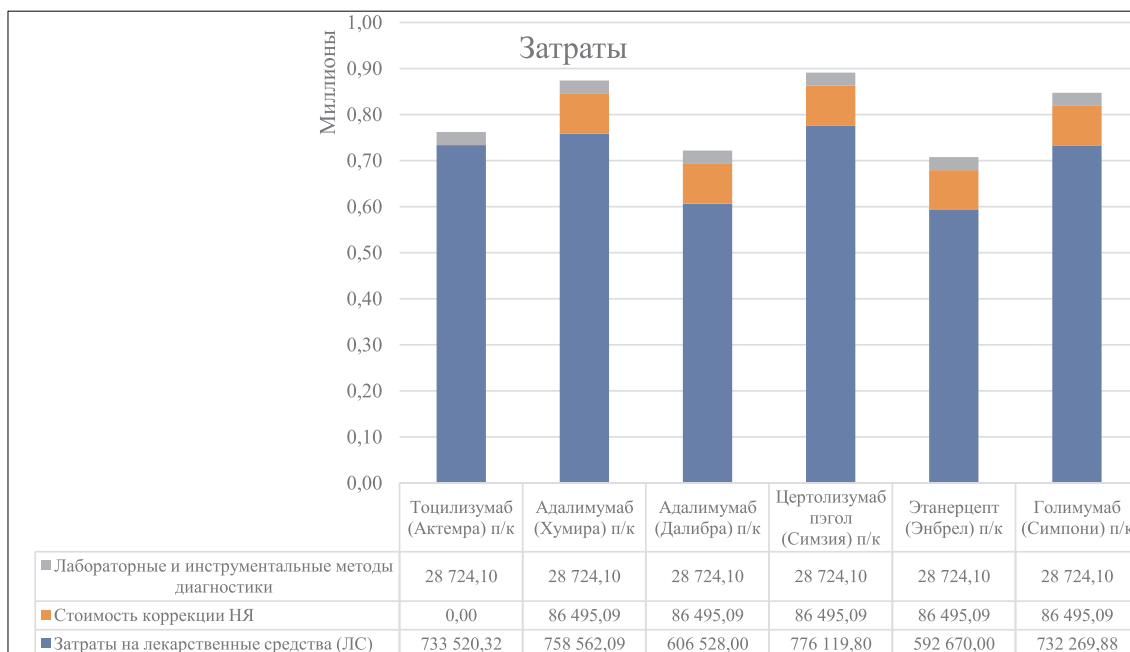
Стоимость проведения амбулаторных и инструментальных методов диагностики для ведения больных РА и сЮА были рассчитаны в соответствии со стандартами терапии и составили 28 724,00 руб./пац./год и 100 700,00 руб./пац./год, соответственно.

**Результаты**

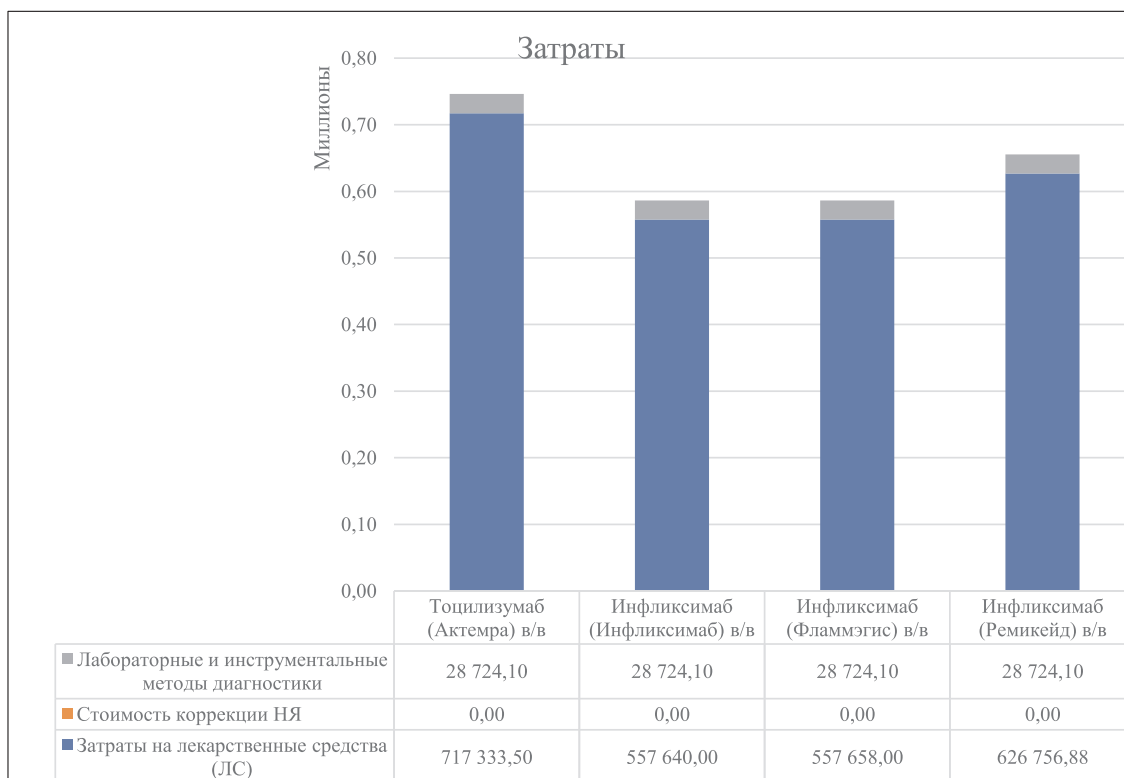
Модель РА

Для всех стратегий сравнения временной горизонт моделирования составлял 1 год. На рис. 1-2 представлены полученные результаты.

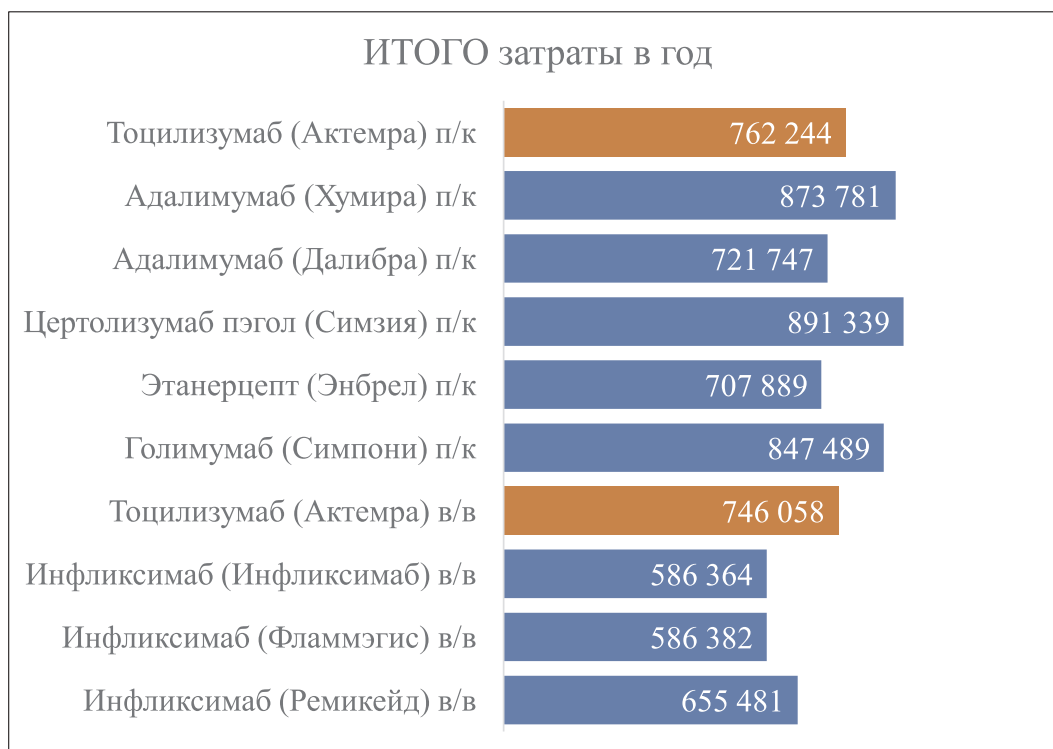
Как видно из данных рис. 1-2, при горизонте моделирования 12 месяцев затраты на тоцилизумаб (в/в)



**Рис. 1а.** Суммарные ПЗ на лечение стратегиями сравнения (п/к формы) в расчёте на одного пациента за 12 месяцев



**Рис. 1б.** Суммарные ПЗ на лечение стратегиями сравнения (в/в формы) в расчёте на одного пациента за 12 месяцев



**Рис. 2.** Суммарные ПЗ на лечение стратегиями сравнения в расчёте на одного пациента за 12 месяцев

были ниже затрат на цертолизумаб пэгол, адалимумаб (Хумира), голимумаб, на 16,3; 14,6; 12 % соответственно.

В структуре затрат в целом процентные соотношения составляющих ПЗ на терапию в группах рассматриваемых ЛП были схожи. Доли затрат на лекарственные средства составляли от 84 % в группе адалимумаба (Далибра) до 96 % в группах тоцилизумаба.

Результаты расчёта показателя анализа минимизации затрат, рассчитанного на одного пациента при горизонте моделирования 12 месяце представлены в табл. 5.

Показатель разницы затрат в пользу тоцилизумаба (в/в) на одного пациента в сравнении со стратегией цертолизумаб пэгол, адалимумаб (Хумира), голимумаб, составил 145 281,39; 127 723,68; 101 431,47 руб.

Разница суммарных затрат при применении тоцилизумаба (в/в) и адалимумаба (Далибра) и этанерцепта оказалась несущественной, т. к. не превышала 10 %, что свидетельствует об отсутствии выраженных различий прямых затрат на эти препараты.

Показатели разницы затрат на одного пациента с РА для тоцилизумаба (подкожная форма введения) в сравнении со стратегией адалимумаба (Хумира), цертолизумаба пэгол, голимумаба составили 111 536; 129 094; 85 244 руб. соответственно в пользу тоцилизумаба. Использование лекарственного препарата тоцилизумаб оказывается дешевле адалимумаба (Хумира), цертолизумаба пэгол, голимумаба и на 12,8; 14,5; 10,0 % соответственно. При сравнении групп тоцилизумаба с адалимумабом (Далибра), этанер-

цептом, инфликсимабом (Ремикейд) показатель разницы затрат составил 40 497; 54 355; 106 763 руб. в пользу препаратов сравнения. Использование лекарственного препарата тоцилизумаб оказывается дороже адалимумаба (Далибра), этанерцепта, инфликсимаба (Ремикейд) на 5,6; 7,7; 16,3 % соответственно.

Результаты вероятностного анализа чувствительности, выполненного путём многократного изменения значения стоимости ЛП, подтверждает выводы основного сценария.

#### Модель сЮА

Для всех стратегий сравнения временной горизонт моделирования составлял 12 месяцев. На рис. 3, 4 представлены полученные результаты.

Как видно из данных рис. 4-5, при горизонте моделирования 12 месяцев наибольшие ПЗ были при применении стратегии канакинумаба — 7 002 694 руб. Наименьшие затраты среди рассматриваемых стратегий были в случае применения тоцилизумаба — 467 460 руб., что ниже затрат в группе канакинумаба более чем в 14 раз.

В структуре затрат в целом процентные соотношения составляющих ПЗ на терапию в группах рассматриваемых ЛП несколько отличались. Доли затрат на лекарственные средства составляли от 78 % в группе тоцилизумаба до 80 % в группе адалимумаба, а также 99 % в случае применения канакинумаба. Результаты расчёта показателя минимизации затрат представлены в табл. 6.

Показатель разницы затрат на одного пациента для

Показатели анализа минимизации затрат, рассчитанные на одного пациента при горизонте моделирования 12 месяцев

Терапия сравнения	Разница затрат между тоцилизумабом п/к и альтернативной терапией	Тоцилизумаб п/к в сравнении с альтернативной терапией, %	Разница затрат между тоцилизумабом в/в и альтернативной терапией	Тоцилизумаб в/в в сравнении с альтернативной терапией, %
Тоцилизумаб (Актемра) п/к	-	-	16 186,82	Дешевле на 2,12
Адалимумаб (Хумира) п/к	111 536,86	Дешевле на 12,76	127 723,68	Дешевле на 14,62
Адалимумаб (Далибра) п/к	-40 497,23	Дороже на 5,61	-24 310,41	Дороже на 3,37
Цертолизумаб пэгол (Симзия) п/к	129 094,57	Дешевле на 14,48	145 281,39	Дешевле на 16,3
Этанерцепт (Энбрел) п/к	-54355,23	Дороже на 7,68	-38 168,41	Дороже на 5,39
Голimumаб (Симпони) п/к	85 244,65	Дешевле на 10,06	101 431,47	Дешевле на 11,97
Тоцилизумаб (Актемра) в/в	-16 186,82	Дороже на 2,17	-	-
Инфликсимаб (Инфликсимаб) в/в	-175 880,32	Дороже на 30	-159 693,50	Дороже на 27,23
Инфликсимаб (Фламмегис) в/в	-175 862,32	Дороже на 29,99	-159 675,50	Дороже на 27,23
Инфликсимаб (Ремикейд) в/в	-106 763,44	Дороже на 16,29	-90 576,62	Дороже на 13,82

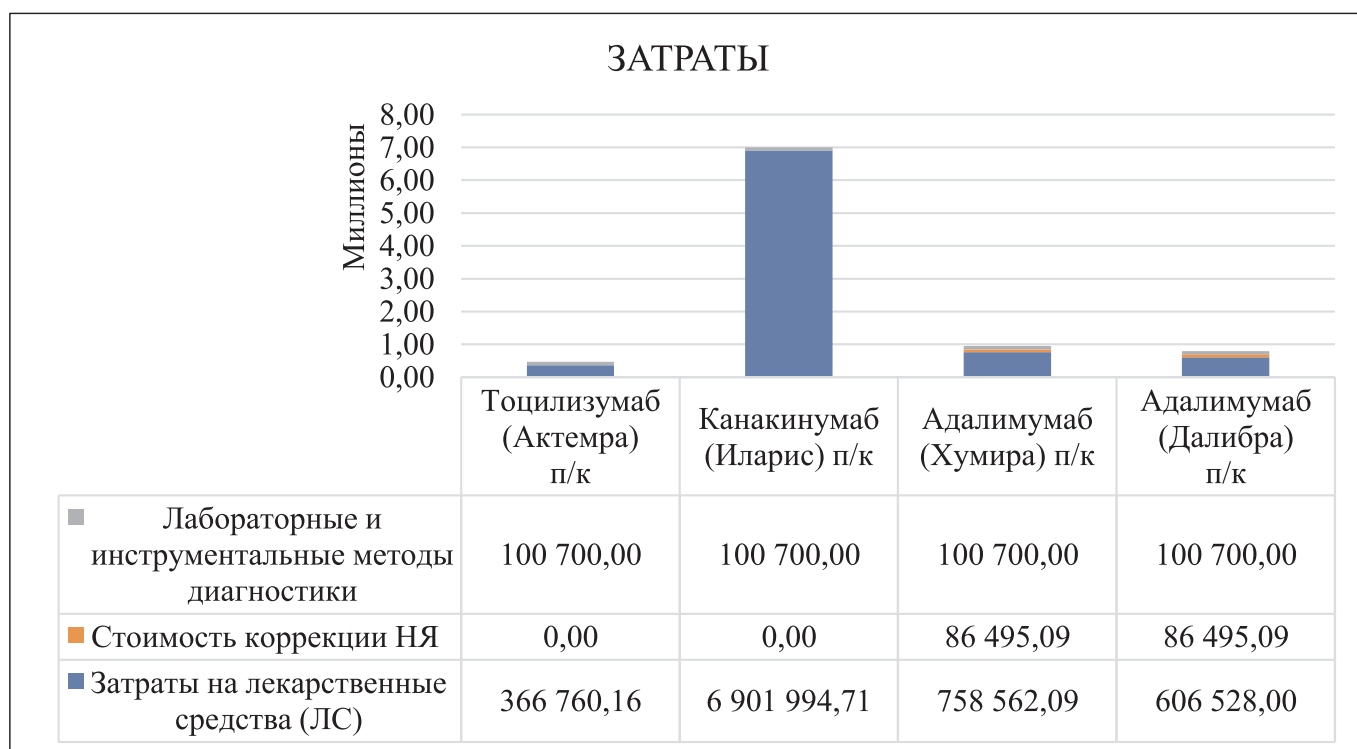


Рис. 3. Суммарные ПЗ на лечение стратегиями сравнения в расчёте на одного пациента за 12 месяцев

тоцилизумаба в сравнении со стратегией канакинумаба и адалимумаба составил 6 535 234 и 478 297 руб. соответственно в пользу тоцилизумаба. Таким образом, использование лекарственного препарата тоцилизумаб оказывается дешевле канакинумаба и адалимумаба (Хумира), адалимумаб (Далибра) на 93,3; 50,5 и 41,1 % соответственно, что подтверждает экономическую целесообразность применения стратегии тоцилизумаба по сравнению с препаратами сравнения у па-

циентов с юношеским артритом с системным началом.

В результате проведённого вероятностного анализа чувствительности получено, что при многократном изменении стоимости ЛП стратегия применения лекарственного препарата тоцилизумаб оставалась менее затратной по сравнению со стратегиями сравнения. Результаты вероятностного анализа чувствительности подтверждают выводы, полученные в основном сценарии.



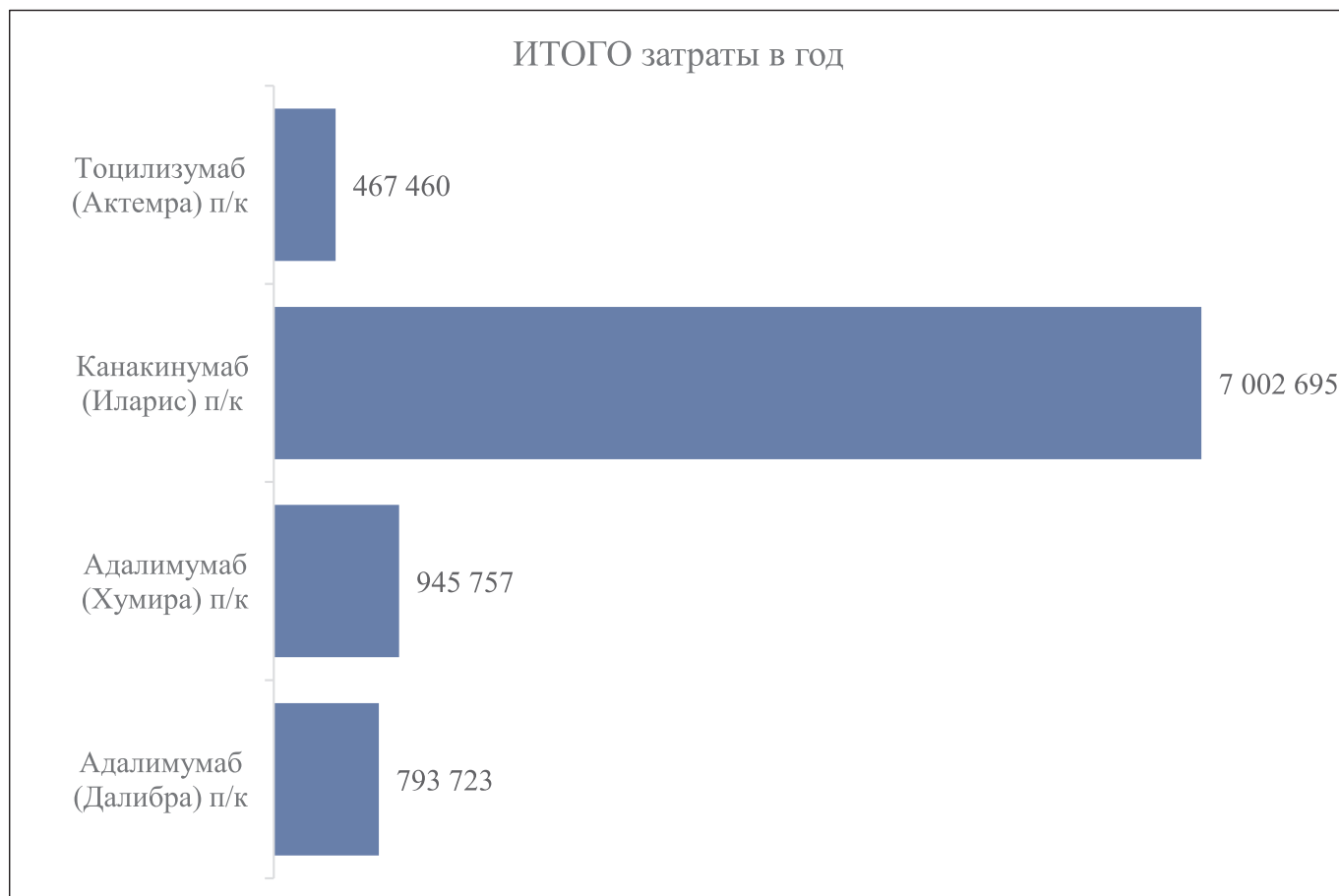


Рис. 4. Суммарные ПЗ на лечение стратегиями сравнения в расчёте на одного пациента за 12 месяцев

Таблица 6

Показатели анализа минимизации затрат, рассчитанные на одного пациента при горизонте моделирования 12 месяцев

Терапия сравнения	Разница затрат между тоцилизумабом п/к и альтернативной терапией	Тоцилизумаб п/к в сравнении с альтернативной терапией, %
Канакинумаб (Иларис) п/к	6 535 234,55	Дешевле на 93,32
Адалимумаб (Хумира) п/к	478 297,02	Дешевле на 50,57
Адалимумаб (Далибра) п/к	326 262,93	Дешевле на 41,11

### Обсуждение

Клинико-экономический анализ тоцилизумаба и других ГИБП для лечения ревматических заболеваний в РФ проводится не впервые [16, 17].

Рудакова А.В. в своем исследовании продемонстрировала большую клинико-экономическую целесообразность адалимумаба в сравнении с тоцилизумабом, что противоречит результатам, полученным нами [16]. Причиной таких разночтений прежде всего, на наш взгляд, является использование различных методов фармакоэкономического анализа, а также существенные изменения цен на лекарственные средства за период с 2012 по 2020 гг. При оценке структуры прямых медицинских затрат в нашем исследовании и в исследовании |

Рудаковой А.В. отмечается, что наибольшую долю прямых медицинских затрат составляют затраты на лекарственные средства.

Горячев Д.В. и соавт. выполнили фармакоэкономическое исследование тоцилизумаба в сравнении ингибиторами ФНО-α методом имитационного моделирования и пришли к выводу, что существенной разницы с точки зрения затратной эффективности использования тоцилизумаба и препаратов из группы ингибиторов ФНО-α не обнаружено. В нашем исследовании суммарные прямые затраты на терапию адалимумабом, цертолизумабом пэгол и голимумабом превосходили таковые для тоцилизумаба на 15, 17 и 11 % соответственно, преимущественно за счёт затрат на купирование нежелательных явлений (реактивация туберкулёзной инфекции) [17].

### Выводы

1. ГИБП демонстрируют сопоставимую эффективность при терапии ревматоидного артрита и ювенильного артрита с системным началом.
2. Использование тоцилизумаба для подкожного введения является экономически более целесообразным по сравнению с адалимумабом (Хумира), цертолизумабом пэгол, голимумабом на 13; 14,5; 10,0 % соответственно.
3. Использование тоцилизумаба для внутривенного введения является экономически более целесообразным по сравнению с адалимумабом (Хумира), цертолизумабом пэгол, голимумабом на 15, 16, 12 % соответственно.
4. При терапии ювенильного артрита с системным началом тоцилизумаб является экономически обоснованной стратегией, т. к. характеризует меньшими суммарными затратами в сравнении с

канакинумабом, адалимумабом (Хумира) и адалимумабом (Далибра) на 93,3; 50,6 и 41,1 % соответственно.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликт интересов:** существует конфликт интересов. Клинико-экономическая оценка выполнена при поддержке компании Рош.

**Участие авторов.** Колбин А.С. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, редактирование, финальное утверждение рукописи; Курьлев А.А. — разработка модели, анализ и интерпретация результатов, написание текста, редактирование; Мишинова С.А. — разработка модели, написание текста; Балыкина Ю.Е. — построение модели, проведение математических расчётов, анализов чувствительности; Проскурин М.А. — проведение математических расчётов, анализов чувствительности, написание текста.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

#### Колбин Алексей Сергеевич

*Автор, ответственный за переписку*

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN-код: 7966-0845

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Россия, Санкт-Петербург

#### Курьлёв Алексей Александрович

ORCID ID: 0000-0003-3031-4572

SPIN-код: 4470-7845

Ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург

#### Мишинова Софья Андреевна

ORCID ID: 0000-0002-9692-2370

Аспирант кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Россия, Санкт-Петербург

#### Балыкина Юлия Ефимовна

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

к. ф-м. н., кафедра процессов управления, факультет прикладной математики, Санкт-Петербургский государственный университет, Россия, Санкт-Петербург

#### Проскурин Максим Александрович

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN-код: 7406-2352

ассистент кафедры математического моделирования энергетических систем, факультет прикладной математики-процессов управления, Санкт-Петербургского государственного университета, Россия, Санкт-Петербург

#### Kolbin Alexey

*Corresponding author*

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

SPIN code: 7966-0845

MD, DrSci, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH, Russia, Saint-Petersburg; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, Saint-Petersburg State University, Russia, Saint-Petersburg

#### Kurylev Alexey

ORCID ID: 0000-0003-3031-4572

SPIN code: 4470-7845

Assistant of professor Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH, Russia, Saint-Petersburg

#### Mishinova Sofya

ORCID ID: 0000-0002-9692-2370

Post-graduate student, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH, Russia, Saint-Petersburg

#### Balykina Yulia

ORCID ID: 0000-0003-2143-0440

PhD in Physico-mathematical sciences, Department of control processes, faculty of applied mathematics, Saint-Petersburg State University, Russia, Saint-Petersburg

#### Proskurin Maksim

ORCID ID: 0000-0002-9468-0953

SPIN code: 7406-2352

assistant of the Department of mathematical modeling of energy systems, faculty of applied mathematics and control processes, Saint-Petersburg State University, Russia, Saint-Petersburg

## Литература / References

1. Клинические рекомендации Ревматоидный артрит, Ассоциация ревматологов России 2018 г. [Электронный ресурс]. [Klinicheskie rekomendacii Revmatoidnyj artrit, Associaciya revmatologov Rossii 2018 [Internet]. (In Russ).] Доступно по: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/173> Ссылка активна на 25.03.2020
2. Клинические рекомендации Юношеский артрит с системным началом, Союз педиатров России 2017 г. [Электронный ресурс]. [Klinicheskie rekomendacii YUnosheskij artrit s sistemnym nachalom, Soyuz pediatrov Rossii 2017 [Internet]. (In Russ).] Доступно по: [http://www.pediatr.ru/sites/default/files/file/kr\\_yuassn.pdf](http://www.pediatr.ru/sites/default/files/file/kr_yuassn.pdf) Ссылка активна на 25.03.2020
3. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Gosudarstvennyj reestr predel'nyh otpusknyh cen. (In Russ).] Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> Ссылка активна на 25.03.2020
4. Фарминдекс.РФ — Российский фармацевтический портал. [Электронный ресурс]. [Pharminindex.ru — Rossijskij farmaceuticheskij portal. (In Russ).] Доступно по: <https://www.pharmindex.ru> Ссылка активна на 25.10.2019 г.
5. Alfonso-Cristancho R, Armstrong N, Arjunji R, et al. Comparative effectiveness of biologics for the management of rheumatoid arthritis: systematic review and network meta-analysis. *Clinical Rheumatology*. 2017;36(1):25. DOI: 10.1007/s10067-016-3435-2
6. Synnott PG, Liu S, Agboola FO, Ollendorf D. Comparative efficacy of targeted immune modulators as mono-therapy and in combination with conventional DMARDs in rheumatoid arthritis. *Value in Health*. 20:5: A140-A141. Elsevier Ltd. (May 2017).
7. Tarp S, et al. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Apr;55(4):669-679. DOI: 10.1093/rheumatology/kev382
8. Otten MH, et al. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1806-12. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201991
9. Биологические препараты. Терапевтические моноклональные антитела с позиции клинической фармакологии. Колбин А.С. и др. — СПб.: ЦОП «Профессия»; 2019. — 80 с. [Biologicheskie preparaty. Terapevticheskie monoklonal'nye antitela s pozicii klinicheskoy farmakologii. Kolbin AS, et al. Saint-Petersburg: COP «Professiya»; 2019. (In Russ).]
10. Kim SC, et al. Risk of malignancy associated with use of tocilizumab versus other biologics in patients with rheumatoid arthritis: A multi-database cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Oct;49(2):222-228. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.03.002
11. Pawar A, et al. Risk of serious infections in tocilizumab versus other biologic drugs in patients with rheumatoid arthritis: a multidatabase cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2019 Apr;78(4):456-464. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214367
12. Cantini F, et al. Risk of tuberculosis reactivation associated with traditional disease modifying anti-rheumatic drugs and non-anti-tumor necrosis factor biologics in patients with rheumatic disorders and suggestion for clinical practice. *Expert Opin Drug Saf*. 2019 May;18(5):415-425. DOI: 10.1080/14740338.2019.1612872
13. Cantini F, et al. Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials, national registries, and postmarketing surveillance. *The Journal of Rheumatology Supplement*. 2014 May;91:47-55. DOI: 10.3899/jrheum.140102
14. Распоряжение Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга от 30 мая 2017 года N 74-р «Об утверждении базовых нормативов затрат на оказание государственных услуг (выполнение работ) по противотуберкулезной медицинской помощи государственными автономными и бюджетными учреждениями здравоохранения Санкт-Петербурга на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов». [Order of the Committee on healthcare of Saint Petersburg of may 30, 2017 N 74-p «On approval of basic standards the cost of providing public services (works) for TB medical care and Autonomous state budget health care institutions of St. Petersburg in 2018 and the planning period of 2019 and 2020». (In Russ).] Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/456071170> Ссылка активна на 25.03.2020
15. Калининская А.А., Горохова Т.А. Дневной стационар как механизм повышения эффективности использования коечного фонда во фтизиатрии // *Электронный научный журнал «Социальные аспекты здоровья населения»*. 01.10.2011 г. [Электронный ресурс]. [Kalinskaya AA, Gorokhova TA. Day hospital as a tool to enhanced efficacy of loading bed facility in phthisiology. *Elektronnyj nauchnyj zhurnal «Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya»*. [Internet]. (In Russ).] [Internet]. 01.10.2011. Доступно по: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/320/30/> Ссылка активна на 25.10.2019 г.
16. Рудакова А.В. Фармакоэкономические аспекты применения биологических препаратов в терапии ревматоидного артрита // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. — 2012. — Т.8. — №2. — С.30-33. [Rudakova AV. Pharmacoeconomic aspects of biologic treatments for rheumatoid arthritis. *Medicinskie tekhnologii. Ocenka i vybor*. 2012;8(2):30-33. (In Russ).]
17. Горячев Д.В., Эрдес Ш.Ф., Насонов Е.Л. Фармакоэкономический анализ применения тоцилизумаба в терапии ревматоидного артрита. Имитационное моделирование // *Научно-практическая ревматология*. — 2010. — № 2. — С.87-102. [Goryachev DV, Erdes ShF, Nasonov EL. Pharmacoeconomic analysis of the use of tocilizumab in therapy for rheumatoid arthritis: Imitation simulation. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2010;(2):87-102. (In Russ).]



# #Моя Жизнь с Актемрой

Терапия ревматоидного артрита:  
10 лет клинической практики в России<sup>1,2</sup>



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Актемра® ВВ от 26.12.2018. Регистрационное удостоверение ЛСР-003012/09 от 16.01.2009 г.  
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Актемра® ПК от 17.10.2018. Регистрационное удостоверение ЛП-0031586 от 08.09.2015 г.

## Краткая информация по медицинскому применению препарата АКТЕМРА®

**АКТЕМРА® (Тоцилизумаб).** Регистрационный номер: ЛП003186. **Лекарственная форма.** Раствор для подкожного введения. **Фармакологическое действие.** Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания.** Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов. Гигантоклеточный артериит у взрослых пациентов. Активный полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 1 года и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе. Активные инфекционные заболевания (в том числе туберкулез). Комбинация с ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО) альфа или применение в течение 1 месяца после лечения антиФНО антителами. Детский возраст до 18 лет для пациентов с ревматоидным артритом и гигантоклеточным артериитом. Детский возраст до 2 лет для пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом. Детский возраст до 1 года для пациентов с системным ювенильным идиопатическим артритом. **Способ применения и дозы.** Ревматоидный артрит: подкожное введение 162 мг 1 раз в неделю. Гигантоклеточный артериит: подкожное введение 162 мг 1 раз в неделю. Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит: подкожное введение 162 мг 1 раз в 3 недели для пациентов с массой тела <30 кг и 162 мг 1 раз в 2 недели для пациентов с массой тела ≥30 кг. Системный ювенильный идиопатический артрит: подкожное введение 162 мг 1 раз в 2 недели для пациентов с массой тела <30 кг и 162 мг 1 раз в неделю для пациентов с массой тела ≥30 кг. **Побочное действие.** Очень часто (≥1/10) – инфекции верхних дыхательных путей, гиперхолестеринемия, реакции в месте введения; часто (≥1/100 и <1/10) – флегмона, пневмония, инфекции, вызванные Herpes simplex 1 типа и Herpes zoster, боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит, сыпь, зуд, крапивница, головная боль, головокружение, повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение массы тела, повышение общего билирубина, повышение АД, лейкопения, нейтропения, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, кашель, одышка, конъюнктивит; нечасто (≥1/1000 и <1/100) – дивертикулит, стоматит, язва желудка, перфорация желудочнокишечного тракта, гипертриглицеридемия, анафилактические реакции, нефролитиаз, гипотиреоз. **Условия хранения:** хранить при температуре 28°C в защищенном от света и недоступном для детей месте, не замораживать. **Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Актемра®.**

**АКТЕМРА® (Тоцилизумаб).** Регистрационный номер: ЛСР003012/09. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл. **Фармакологическое действие.** Тоцилизумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6. **Показания.** Ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности у взрослых как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами, в том числе для торможения рентгенологически доказанной деструкции суставов. Активный полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. Активный системный ювенильный идиопатический артрит у пациентов в возрасте 2 лет и старше как в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к тоцилизумабу, любому компоненту препарата в анамнезе; активные инфекционные заболевания (в т.ч. туберкулез). Детский возраст до 2 лет для пациентов с полиартикулярным ювенильным идиопатическим артритом и системным ювенильным идиопатическим артритом. Детский возраст до 18 лет для пациентов с ревматоидным артритом. Комбинация с ингибиторами ФНО альфа или применение в течение 1 месяца после лечения антиФНО антителами. **Способ применения и дозы.** Ревматоидный артрит: внутривенно капельно в дозе 8 мг/кг 1 раз в четыре недели. Не рекомендуется увеличение дозы свыше 800 мг на одну инфузию пациентам с массой тела выше 100 кг. Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в четыре недели в дозе 10 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. Системный ювенильный идиопатический артрит: внутривенно капельно 1 раз в две недели в дозе 12 мг/кг пациентам с массой тела <30 кг и 8 мг/кг пациентам с массой тела ≥30 кг. **Побочное действие.** Очень часто (≥1/10) – инфекции верхних дыхательных путей; часто (≥1/100 и <1/10) – флегмона, инфекции, вызванные Herpes simplex 1 типа и Herpes zoster, боли в животе, язвы ротовой полости, гастрит, сыпь, зуд, крапивница, головная боль, головокружение, повышение активности «печеночных» трансаминаз, увеличение массы тела, повышение АД, лейкопения, нейтропения, гиперхолестеринемия, периферические отеки, реакции гиперчувствительности, кашель, одышка, конъюнктивит; нечасто (≥1/1000 и <1/100) – дивертикулит, стоматит, язва желудка, перфорация желудочнокишечного тракта, повышение общего билирубина, гипертриглицеридемия, нефролитиаз, гипотиреоз, анафилактические реакции. **Условия хранения:** хранить при температуре 2–8°C в защищенном от света и недоступном для детей месте, не замораживать. **Подробная информация изложена в инструкции по медицинскому применению препарата Актемра®.**

АО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор  
«Ф.Хоффманн-Ля Рош ЛТд.» (Швейцария)  
107045, Россия, г. Москва  
Трубная площадь, дом 2  
Помещение I, этаж 1, комната 42  
МФК «Галерея Неглинная»  
Тел.: +7 (495) 229-29-99  
www.roche.ru

**АКТЕМРА®**  
тоцилизумаб