

Фармакоэкономический анализ применения препарата Актемра® в первой линии лечения ревматоидного артрита в режимах комбинированной и монотерапии

Зырянов С.К.¹, Чеберда А.Е.², Белоусов Д.Ю.²

¹ — кафедра общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, г. Москва

² — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

Резюме. Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное заболевание, которому присущи сравнительно высокая распространённость среди трудоспособного населения, значительное влияние на показатели качества жизни и трудоспособность, а также высокий риск инвалидизации в случае неэффективного или неадекватного лечения. Появление генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) позволило значительно улучшить прогноз для пациентов с данной патологией, однако на данный момент вопрос о порядке подбора терапии у пациентов с РА остаётся актуальным (особенно у пациентов с РА, резистентным к лечению базисными противовоспалительными препаратами, БПВП), в том числе и с точки зрения фармакоэкономической обоснованности. *Цель.* Оценить фармакоэкономические характеристики терапии препаратом тоцилизумаб (Актемра®) по сравнению с препаратом адалимумаб (Хумира®), в рамках 1-й линии терапии у пациентов, которым показана стандартная комбинированная терапия с назначением метотрексата и ГИБП, а также у пациентов, требующих проведения монотерапии ГИБП в условиях здравоохранения Российской Федерации (РФ). *Методология.* Данный фармакоэкономический анализ проводился с позиции интересов российской системы здравоохранения в рамках системы обязательного медицинского страхования, а также экономики государства в целом, включая влияние на ВВП. Горизонт исследования составил 2 года. В качестве источника данных о клинической эффективности и безопасности использованы результаты рандомизированных клинических исследований, в которых изучалась эффективность, безопасность и переносимость ГИБП. Была построена комплексная модель, в рамках которой с помощью «древа принятия решений» формировались симулируемые когорты для каждого препарата, после чего они переходили в модель Маркова, на основании которой был проведён расчёт затрат системы здравоохранения и исходов лечения. Число пациентов в каждой симулируемой группе составило 1 000 человек. Данная процедура была выполнена отдельно для популяций пациентов, получающих комбинированную терапию и пациентов, получающих монотерапию. Длина цикла в модели Маркова составила 1 неделю. Критерием клинической эффективности было выбрано число пациентов, достигших улучшения клинических показателей по ответу ACR70 ввиду высокой клинической и социальной релевантности этой конечной точки. Это связано с тем, что пациенты, достигшие такого результата, могут вернуться к трудовой деятельности. Далее результаты моделирования были использованы для проведения следующих видов фармакоэкономического анализа: анализ эффективности затрат, анализ «влияния на бюджет». Устойчивость результатов была верифицирована путём однофакторного анализа чувствительности. *Результат.* Тоцилизумаб продемонстрировал наименьший показатель эффективности затрат: 28 525 007 руб. — для тоцилизумаба и 30 898 104 руб. — для адалимумаба из расчёта на 1 000 пациентов в год для пациентов, получающих комбинированную терапию, и 21 564 612 руб. — для тоцилизумаба и 30 970 348 руб. — для адалимумаба из расчёта на 1 000 пациентов в год для пациентов, получающих монотерапию. При этом тоцилизумаб превосходил адалимумаб также в рамках клинической эффективности. Это позволяет говорить о том, что тоцилизумаб сопряжён с достижением ремиссии наибольшим числом пациентов и одновременно демонстрирует наибольшую эффективность затрат. Анализ «влияния на бюджет» показал, что при расчёте на 100 тыс населения с учётом распространённости РА (246 пациентов), применение тоцилизумаба сопряжено со снижением бюджетного бремени на 4,8% по сравнению с адалимумабом для пациентов, получающих комбинированную терапию, и 3,98% для пациентов, получающих монотерапию. Это соответствует экономии 35 575 400 руб. и 28 835 840 руб. за 2 года, соответственно (с учётом коэффициента дисконтирования, равного 3,5% в год). Анализ чувствительности показал, что результаты исследования устойчивы к изменению цены вплоть до 20% в рамках комбини-

рованной терапии и более 25% в рамках монотерапии, что является благоприятным результатом. *Вывод.* Полученные в ходе моделирования результаты демонстрируют, что применение тоцилизумаба фармакоэкономически целесообразно и сопряжено с большей эффективностью использования ресурсов здравоохранения как в случае пациентов, получающих комбинированную терапию, так и в популяции пациентов, которым необходимо проведение монотерапии ГИБП. Использование тоцилизумаба также привлекательно с позиции анализа «влияния на бюджет», поскольку связано со снижением бюджетного бремени по сравнению с адалимумабом. При этом экономия бюджетных средств достигает 4,8%, что является существенным для терапии такой дорогостоящей и социально значимой патологии, как РА. Вышеприведённые результаты указывают на целесообразность применения тоцилизумаба в терапии устойчивых к лечению форм РА в РФ, и его приоритизации в контексте соответствующих каналов закупок.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, тоцилизумаб, адалимумаб, фармакоэкономика, анализ эффективности затрат, анализ влияния на бюджет

Pharmacoeconomic analysis of Actemra® in first-line treatment of rheumatoid arthritis in the modes of combination and monotherapy

Zyryanov S.K.¹, Cheberda A.E.², Belousov D.U.²

¹ — Peoples' Friendship University of Russia, Department of general and clinical pharmacology, Moscow

² — LLC «Center for pharmacoeconomics research», Moscow

Abstract. Rheumatoid arthritis (RA) is a severe, autoimmune disorder characterized by relatively high prevalence among working-age adult population, significant quality of life and work performance impact, as well as high risk of complete disability in case of inadequate or ineffective treatment. The creation of Biologic Disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs) has allowed to significantly improving prognosis for many RA patients, however, the issue of choosing therapy for patients with RA, especially in case of resistance to methotrexate treatment remains problematic, especially in terms of pharmacoeconomic justification of bDMARD choice. Ongoing improvement of clinical understanding of bDMARDs also ensures the significance of further investigating the pharmacoeconomic qualities of these drugs. *Aim.* To perform the pharmacoeconomic analysis (PHe) of therapy using tocilizumab, adalimumab, as first-line bDMARD therapy in patients with RA receiving standard combination therapy with methotrexate, as well as in patients who require bDMARD monotherapy due to methotrexate resistance, methotrexate nonresponse, or other issues within context of Russian healthcare *Methodology.* This PHe is conducted from societal perspective which includes interests of Russian healthcare system within context of Obligatory Medical Insurance system and interests of Russian economic system as a whole, including impact on. The time horizon for this research was 2 years. Randomized controlled clinical trials investigating safety and efficacy of these drugs when used in combination with methotrexate and as monotherapy were used as data source on safety and efficacy. A complex PHe model consisting of a «decision tree» (used to form simulated cohorts of patients for each investigated drug, 1 000 simulated patients per cohort) and a Markov model for evaluating treatment outcomes was constructed. Cycle length for the Markov component of the model was 1 week. Clinical improvement of ACR70 was chosen as efficacy end-point because of its high clinical and social relevance. Patients achieving ACR70 can return to workforce. The results of this modelling were used to perform cost-effectiveness analysis (CEA) and budget impact analysis (BIA). Result stability was confirmed by performing sensitivity analyses (SA). *Result.* During CEA, tocilizumab dominated in terms of cost-effectiveness ratio (CER). CER was 28 525 007 rub. for tocilizumab, 30 898 104 rub. for adalimumab per 1 000 simulated per year in patients receiving standard combination therapy and 21 564 612 rub. for tocilizumab, 30 970 348 rub. for adalimumab per 1 000 simulated per year in patients receiving monotherapy), as well as in terms of clinical effectiveness (as expressed with number of patients achieving ACR70) and with highest healthcare resource utilization effectiveness. BIA indicates that tocilizumab is associated with 4,8% reduction in budget burden compared to adalimumab (estimated per 100 000 per 2 years of Russian population (246 patients), accounted for RA prevalence) in case of standard combination therapy and a 3,98% reduction of budget burden in patients receiving monotherapy. That amounts to 35 575 400 rub. and 28 835 840 rub. respectively (taking into consideration 3,5% discounting factor). SA confirms result robustness to price fluctuations up to 20%.for patients receiving combination therapy and more than 25% for patients receiving monotherapy. Additional sensitivity analysis investigating possible effects of assuming strict safety and efficacy equivalence between the investigated drugs confirms tocilizumab advantage even under such assumption. *Conclusion.* Modelling results indicate that tocilizumab is pharmacoeconomically rational which is associated with higher effectiveness of healthcare resource utilization. Tocilizumab treatment is also attractive in terms of budget impact as it is associated with up to 4,8% budget burden reduction within scope of 2 years, which is a significant result in context of treating an expensive, potentially debilitating pathology such as RA. Aforementioned results demonstrate that tocilizumab is attractive, pharmacoeconomically effective option for treating patients with in the RF. Prioritization of tocilizumab within context of relevant purchasing channels is thus highly recommended.

Keywords: rheumatoid arthritis, tocilizumab, adalimumab, pharmacoeconomics, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis

Автор, ответственный за переписку:

Чеберда Алексей Евгеньевич — к.м.н., MBA, исполнительный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва; e-mail: aecheberda@healthconomics.ru; www.HealthEconomics.ru

Введение

Ревматоидный артрит (РА) является одним из самых распространённых аутоиммунных и социально значимых заболеваний.

При распространённости от 0,5 до 1% [38] данное заболевание, при отсутствии ранней адекватной терапии, способно привести к инвалидизации в течение первых пяти лет с момента установления диагноза [36]. В Российской Федерации (РФ) на 100 тыс населения приходится 245,6 больных РА, при этом среди лиц трудоспособного возраста это значение достигает 436,3 на 100 тыс населения [31, 34, 36, 38, 43]. Хотя РА подвержены все возрастные группы, пик заболеваемости приходится на 30—55 лет [37, 38, 43]. Данное обстоятельство дополнительно усугубляет неблагоприятные социальные последствия РА, поскольку это заболевание характеризуется хроническим эрозивным артритом (синовитом), как правило, вовлекающим пять и более суставов, а также развитием системного поражения внутренних органов. Со временем, данные процессы приводят к разрушению сустава и необратимым функциональным нарушениям [43]. Для пациентов характерны снижение индекса массы тела (ИМТ) [12], а также пониженная трудоспособность и значительное снижение качества жизни [23].

В настоящее время большое внимание уделяется вопросам ранней диагностики РА и контроля за эффективностью проводимой терапии [20, 39].

Основная цель лечения — сохранить качество жизни и трудоспособность пациентов в течение максимально возможного времени за счёт подавления воспаления и клинических симптомов, предотвращения разрушения суставов, нормализации и сохранения функции конечностей, что позволяет, в конечном итоге, обеспечить адекватную социализацию пациента. Принципы и задачи лечения РА определены в рекомендациях, опубликованных в 2010 г. и получивших название «Treat to Target» (T2T), или «Лечение до достижения цели» [18].

Непосредственная цель медикаментозной терапии — это снижение активности патологического процесса вплоть до достижения ремиссии. Пока не будет достигнута эта цель, необходимо регулярно оценивать показатели активности РА, такие как DAS, DAS28, CDAI и SDAI (ежемесячно при умеренной или высокой активности), структурные изменения и нарушения функции суставов, и пересматривать проводимую лекарственную терапию [20, 23, 36].

Хотя существует несколько возможных определений ремиссии при РА [22], как правило, достижение улучшения показателей по ACR на 70% (ответ ACR70) и сохранение этого результата в течение 6 мес является достаточным для признания достижения функциональной ремиссии [1].

В современных рекомендациях указано, что всем без исключения больным РА показано лечение базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), которые следует назначать как можно раньше — в течение 3—6 мес. после появления симптомов заболевания. Нестероидные противовоспалительные препараты могут применяться для улучшения субъективного состояния пациента и купирования болевого синдрома, однако они не влияют на прогрессирование деструктивных изменений [20, 23, 36].

Глюкокортикостероиды в низких или средних дозах, как правило, лишь дополняют терапию БПВП и выступают в качестве *bridge* (от англ. мост) терапии, предназначенной для того, чтобы улучшить состояние пациента до того, как начнут действовать БПВП.

Препаратом первой линии в лечении РА остаётся метотрексат (МТ) в стартовой дозе 10—15 мг/нед, которую увеличивают каждые 2—4 нед до 25—30 мг/нед в зависимости от эффективности и переносимости.

Лечение генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) рекомендуется начинать при недостаточной эффективности (т.е. при сохранении умеренной или высокой активности) монотерапии МТ или комбинированной терапии МТ и другими БПВП, которые должны применяться в адекватных дозах в течение, по крайней мере, 3 мес. [20, 23, 36]. Эффективность ГИБП изучалась в многочисленных клинических исследованиях и регистрах. Обращает на себя внимание наличие когорты пациентов, для которых применение комбинированной терапии невозможно (ввиду непереносимости БПВП, включая МТ и т.д.) [3, 5]. Проблема оптимального подбора препаратов для таких пациентов пока изучена недостаточно [15, 26].

Одним из современных ГИБП, хорошо зарекомендовавших себя как в рамках стандартной комбинированной терапии, так и в рамках монотерапии, является **тоцилизумаб** [5] — Актемра® (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.), однако вопрос о фармакоэкономической эффективности этого препарата по сравнению с другими зарегистрированными ГИБП в условиях российского здравоохранения остаётся актуальным. Представляет особый интерес сравнение данного препарата с препаратом адалимумаб, поскольку последний занимает лидирующее положение среди ГИБП в плане продаж, по данным IMS Health Russia (более 45% за 2015 г.) [29]. Данный вопрос актуален ввиду высокой социальной и экономической значимости РА (как в случаях комбинированной терапии, так и в случае развития вариантов течения заболевания, при которых невозможно применение БПВП по причинам, отличным от эффективности), и является предметом настоящего анализа.

Цель исследования

Оценить фармакоэкономические характеристики терапии препаратом тоцилизумаб (Акторма®) по сравнению с препаратом адалимумаб (Хумира®), в рамках 1-й линии терапии у пациентов, которым показана стандартная комбинированная терапии с назначением метотрексата и ГИБП, а также у пациентов, требующих проведения монотерапии ГИБП в условиях здравоохранения Российской Федерации.

Задачи исследования

1. Определить современные подходы к лечению пациентов с РА.
2. Провести информационный поиск результатов рандомизированных клинических исследований (РКИ) об эффективности современных методов лечения данной нозологии.
3. Провести информационный поиск проведённых фармакоэкономических исследований лекарственных средств, используемых для лечения данной нозологии.
4. Оценить сравнительную эффективность и безопасность препаратов сравнения.
5. Провести фармакоэкономический анализ лекарственных средств путём моделирования с использованием анализа затрат, анализа эффективности затрат, анализа «влияния на бюджет», анализа «чувствительности» полученных результатов.

Методология исследования

Фармакоэкономический анализ был проведён в соответствии с действующим отраслевым стандартом «Клинико-экономические исследования», применяемым в РФ [41]. При проведении исследования была использована следующая методологическая схема: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержек); определение критериев безопасности; выбор исходов; проведение анализа эффективности затрат; анализа чувствительности; анализа «влияния на бюджет»; анализ минимизации затрат; формирование выводов и рекомендаций.

Методология исследования предполагала проведение поиска научных публикаций, посвящённых РКИ, сетевым мета-анализам и систематическим обзорам применения ГИБП у больных РА. Поиск производился в системах MEDLINE, Cochrane Library, EMBASE. Ключевыми словами были: «clinical trials», «meta-analysis», «economics», «pharmaceutical», «cost», «model», «evaluation», «rheumatology arthritis», «adalimumab», «tocilizumab» и др.

Критерии включения. В анализ вошли публикации, в которых описывались РКИ, изучавшие эффективность и безопасность применения ГИБП при РА.

Критерии исключения. В анализ не вошли исследования, целью которых была только сравнительная экономическая оценка методов терапии РА.

Целевой популяцией являются российские пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом «ревматоидный артрит с умеренной или высокой степенью активности» и недостаточным ответом на базисную противовоспалительную терапию, которым показано проведение комбинированной терапии с использованием ГИБП, а также российские пациенты старше 18 лет с верифицированным диагнозом «ревматоидный артрит со средней или высокой степенью активности», которым показано проведение монотерапии ГИБП.

Количество анализируемых пациентов: в каждой моделируемой альтернативной группе по 1 000 больных.

Перспектива анализа. Данный фармакоэкономический анализ проводится с позиции общественного интереса РФ, что включает интересы российской системы здравоохранения в рамках системы обязательного медицинского страхования (ОМС), а также интересы экономики государства в целом (включая влияние на ВВП).

Основной аудиторией являются терапевты, ревматологи, организаторы здравоохранения, специалисты по экономике здравоохранения.

Временной горизонт. Исследование охватывает период назначения альтернативных схем терапии в течение 104 нед, поскольку предполагается, что в течение этого периода пациенты либо получат максимальную пользу от лечения, либо препарат будет отменён из-за неэффективности или развития нежелательных явлений (НЯ), при этом данный горизонт позволяет адекватно провести дисконтирование.

Препараты сравнения. В рамках данного фармакоэкономического анализа препаратами сравнения выступали:

- тоцилизумаб для в/в введения — 8 мг/кг каждые 4 нед;
- адалимумаб — 40 мг п/к инъекции через неделю;
- метотрексат — назначался в дополнение ко всем вышеперечисленным препаратам сравнения в дозе 20 мг в неделю перорально.

Выбранные режимы дозирования основаны на существующих рекомендациях NICE [13].

Источники данных о сравнительной клинической эффективности: подборка РКИ, мета-анализов, изучавших эффективность и безопасность перечисленных терапевтических альтернатив при РА с умеренной или высокой активностью.

Критерии клинической эффективности:

- доля пациентов, достигших клинического ответа по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR) — ACR20, ACR50, ACR70.

Критерии безопасности:

- частота отказа от терапии из-за развития НЯ;
- частота развития НЯ.

Источник данных о ценах на сравниваемые препараты: оценка производилась на основании данных из перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП) [25].

Параметры использования ресурсов здравоохранения. Были рассчитаны прямые медицинские затраты, включающие следующие компоненты:

- стоимость основной фармакотерапии (на основании данных ПЖНВЛП [33]);
- стоимость введения лекарственных препаратов;
- стоимость коррекции НЯ;
- стоимость вспомогательной фармакотерапии (расчёт проводился на основании данных ПЖНВЛП [33]). При отсутствии препарата в ПЖНВЛП оценка осуществлялась на основании данных IMS Health Russia [29]. В случае отсутствия некоторых упомянутых в Стандарте [45] препаратов в ПЖНВЛП, и отсутствия по ним ценовой информации в IMS, были также использованы данные открытого агрегатора розничных цен artekamos.ru [35];
- стоимость, ассоциированная с визитами в дневной стационар, госпитализациями;
- стоимость ведения пациентов с РА с умеренной или высокой активностью, не относящаяся напрямую к препаратам сравнения, рассчитанная по Стандартам первичной медико-санитарной помощи больным с РА [45].

В качестве цен на диагностику, лабораторные и инструментальные методы исследований были взяты тарифы на медицинские услуги, утверждённые приказом Московского городского ФОМС в 2015 г. [46].

Параметры оценки не прямых затрат:

- затраты, понесённые в связи с утратой трудоспособности, включая потери ВВП [47];
- социальные выплаты, включая выплаты, связанные с инвалидизацией [42, 49].

Обзор клинко-экономической модели. Предполагается, что пациенты изначально поступают в модель «дерево принятия решений», в рамках которой происходит их разделение на симулируемые группы по 1 000 человек для каждой из сравниваемых медицинских технологий (рис. 1). Далее каждая из симулируемых групп переходит в Марковскую модель (рис. 2) для оценки долгосрочной терапии вплоть до окончания горизонта моделирования. Марковская модель, в которую входят прошедшие этап «дерева принятия решений» пациенты, имела длительность цикла равную одной неделе, и была разработана в соответствии с существующей практикой проектирования Марковских моделей для нужд медико-биологического моделирования [17].

В ходе курса терапии для каждого препарата регистрируется набор параметров клинической эффективности и безопасности. Параметры симулируемых моделируемых альтернативных групп учитывают особенности и долгосрочные тенденции состояния здоровья населения РФ [44, 47, 48], а также особенности ИМТ пациентов с резистентным РА с упорным течением и высокой степенью активности [12, 30].



Рис. 1. Этап «дерева принятия решения»

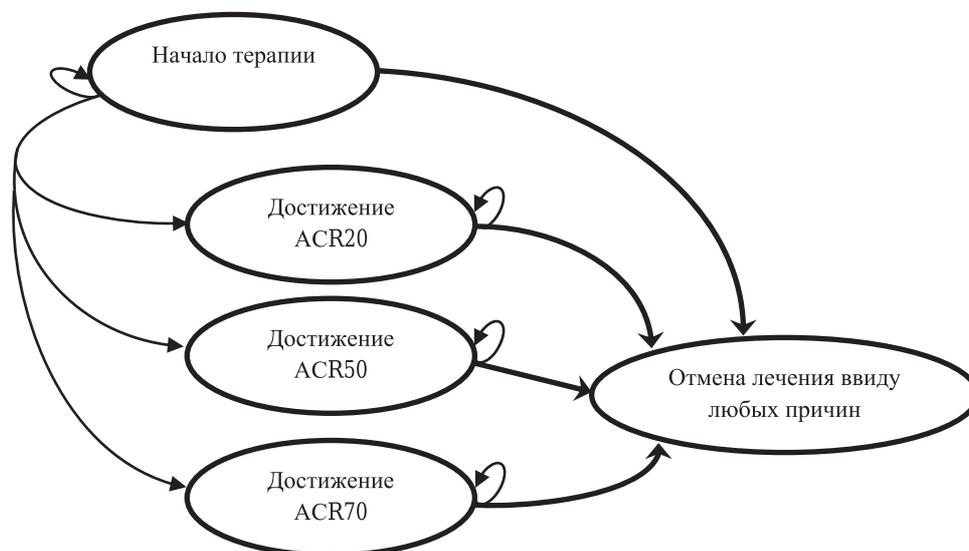


Рис. 2. Модель Маркова

Модель оценивает экономическую эффективность препаратов сравнения и основана на результатах РКИ и мета-анализов. Марковская модель включала пять возможных взаимоисключающих состояний:

- проведение терапии без достижения эффекта равного ACR20 и более;
- достижение ACR20;
- достижение ACR50;
- достижение ACR70;
- отмена терапии по любым причинам.

Ключевые допущения модели

- За период до достижения горизонта моделирования (104 нед) пациенты либо получают максимальную пользу от лечения, либо отменяют препарат ввиду НЯ или неэффективности. Данное допущение является консервативным, поскольку данный горизонт существенно больше срока, на котором регистрировались использованные в исследовании клинические конечные точки (24 нед). Данный горизонт позволяет провести дисконтирование [51].
- Пациенты, достигшие ответа, равного ACR70, возвращаются к труду [1]. Однако в целях более точного отражения клинической ситуации пациентов с РА, требующим назначения ГИБП (ограничений, связанных с НЯ при терапии и т.д.), и увеличения достоверности любых полученных положительных результатов было также сделано дополнительное допущение. Данное допущение состояло в том, что пациенты, достигшие данного результата, продолжают испытывать некоторые симптомы, что приводит к необходимости сокращения типичной трудовой недели до 35 ч и установления отпуска не менее 30 дней в год и соответствует присвоению II группы инвалидности.

Это допущение увеличивает надёжность положительных результатов, полученных при использовании данной модели, поскольку пациенты, вернувшиеся к труду и восстановившие свой вклад в ВВП, всё же получают социальные выплаты (непрямые затраты у пациентов, достигших ACR70, таким образом, сохраняются, хотя и становятся существенно меньше ввиду отсутствия потерь ВВП). Оно также является консервативным допущением (т.к. в клинической практике у большинства пациентов, достигших ACR70, удается добиться полной регрессии симптомов и избежать стойких изменений [1]).

- Пациенты имеют ИМТ, присущий пациентам с тяжёлым, резистентным к лечению РА, при этом средняя масса тела пациента составляет 60 кг [12, 30].
- Пациенты, достигшие определённого клинического ответа, не демонстрируют дальнейшего улучшения показателей с течением времени.

Лечение проводится в режиме комбинированной терапии с метотрексатом.

- Пациенты, не достигшие ответа, равного хотя бы ACR20, до 48-й недели лечения, считаются резистентными к текущему терапевтическому режиму и автоматически переходят в состояние «отмена лечения».
- Показатели трудоспособности пациентов, отменивших препарат, возвращаются к исходному значению.

При оценке фармакоэкономических свойств данных препаратов в условиях монотерапии предполагалось, что различия популяционных характеристик пациентов в исследованиях *S.Gabay*, 2013 [6] и *M.Dougados*, 2013 [4] в отношении характера реакции на МТ не оказывают существенного влияния на показатели эффективности и безопасности назначаемых ГИБП.

На основании моделирования был проведён ряд анализов: анализ эффективности затрат, анализ «влияния на бюджет», анализ чувствительности.

Анализ эффективности затрат (Cost-Effectiveness Analysis / CEA). Для каждой из симулируемых групп был проведён расчёт показателя эффективности затрат (Cost-Effectiveness Ratio / CER). Показатель CER выражает затраты, понесённые системой здравоохранения для достижения определённых показателей эффективности. В рамках данного анализа эффективность (действенность) была выражена с помощью конечной точки, представляющей собой число пациентов, у которых удалось добиться клинического исхода, соответствующего ответу ACR70, поскольку данный показатель отражает число пациентов, достигших ремиссии [1], и, следовательно, добившихся практически полного восстановления трудовых и социальных функций.

Наилучшим в стратегии лечения РА считался препарат, обладающий наименьшим показателем CER. Поскольку анализ проводился с точки зрения как интересов системы здравоохранения РФ, так и общественного интереса в целом, то расчёт показателя CER учитывал непрямые затраты и осуществлялся по следующей формуле [50]:

$$CER = (DC+IC) \div Ef,$$

где: CER — показатель эффективности затрат;
 DC — прямые медицинские затраты;
 IC — непрямые медицинские затраты;
 Ef — эффективность (действенность, efficacy).

Анализ «влияния на бюджет» (budget impact analysis / BIA). Анализ «влияния на бюджет» позволяет определить финансовые последствия для бюджета здравоохранения от замены стандартной терапии на терапию с использованием инновационного или другого (уже существующего) метода лечения. Расчёт проводится по следующей формуле [43].

$$BIA = Cost_1 - Cost_2,$$

где: BIA — результат анализа ««влияния на бюджет»», руб.;

$Cost_1$ — суммарный экономический эффект первого метода лечения, руб.;

$Cost_2$ — суммарный экономический эффект второго метода лечения, руб.

Результат анализа ««влияния на бюджет»» выражается в денежных единицах, которые определяют экономию бюджетных средств или потребность в дополнительных бюджетных средствах при использовании оцениваемой технологии. В случае если стоимости сравниваемых медицинских технологий равны и результат анализа ««влияния на бюджет»» равен нулю, то использование оцениваемого метода лечения может быть охарактеризовано, как не приводящее к увеличению затрат бюджета в сравнении с использованием уже существующего метода лечения.

Анализ «влияния на бюджет» был проведён с учётом полного бюджетного бремени устойчивого к лечению РА. Анализ включал стоимость стойкой нетрудоспособности, рассчитанную в пределах временного горизонта Марковской модели.

Расчёт проводился на 100 тыс населения РФ с учётом распространённости РА [31, 43]. В рамках анализа была осуществлена сравнительная оценка влияния препарата тоцилизумаб на бюджетное бремя при лечении РА.

Анализ чувствительности (SA). Проведён однофакторный анализ чувствительности, направленный на оценку устойчивости полученных результатов к изменениям рыночной конъюнктуры, выраженным в росте цены на препарат тоцилизумаб. Для этого проводилось последовательное увеличение цены на +25% с шагом в 5%. На каждом этапе этого процесса производился повторный расчёт показателя CER.

Также был проведён дополнительный анализ чувствительности, направленный на проверку устойчивости модели к изменениям показателей эффективности и безопасности, использованный при моделировании популяции пациентов, получающих комбинированную терапию (ГИБП + метотрексат). Для этого моделирование было повторно выполнено в условиях действия допущения, что показатели эффективности и безопасности тоцилизумаба и адалимумаба равны. Поскольку в данном случае имеется допущение о равенстве эффективности и безопасности, при проведении данных мероприятий был выполнен анализ минимизации затрат (CMA).

Анализ минимизации затрат (Cost-Minimization Analysis / CMA) — это частный случай анализа эффективности затрат (Cost-Effectiveness Analysis / CEA) [32, 50]

В рамках данного метода происходит сравнение 2 и более медицинских вмешательств, обладающих одинаковой эффективностью и безопасностью.

При данном виде анализа учитываются только прямые медицинские затраты. При этом более благоприятными считаются наименьшие значения CMA, в особенности отрицательные. CMA-анализ использует следующую формулу [32]:

В данном исследовании CMA применялся в рамках одного из дополнительных вариантов анализа чувствительности

$$CMA = DC_1 - DC_2,$$

где: CMA — показатель разницы затрат;

DC_1 — прямые медицинские затраты при применении 1-го метода лечения;

DC_2 — прямые медицинские затраты при применении 2-го метода лечения.

Дисконтирование стоимости медицинских услуг, препаратов, исходов заболевания, НЯ и результатов производится с использованием коэффициента дисконтирования, равного 3,5%. Такой коэффициент дисконтирования является типичным при проведении фармакоэкономических исследований [51].

Непрямые, немедицинские затраты (социальные выплаты и прочее), которые напрямую связаны с эффективностью противоревматической терапии учитываются, и включают социальные выплаты [42, 49], а также влияние утраты трудоспособности на ВВП [47].

Прочее. Все расчёты выполнены на основании цен 2015 г. Окончательные данные выражены в показателях эффективности затрат и экономии бюджета. Все расчёты произведены в MS Excel, доступны и «прозрачны» для анализа.

Результаты исследования

Показатели клинической эффективности и безопасности

В отношении частоты НЯ, имеющиеся на настоящий момент данные не позволяют говорить о том, что между препаратами сравнения имеется статистически значимая разница в частоте возникновения НЯ [2, 4, 14, 19, 22, 27, 28].

Для оценки параметров клинической эффективности, на основании проанализированных клинических исследований была составлена обобщённая таблица вероятности достижения клинического ответа по ACR. Итоговая вероятность достижения клинического ответа по ACR рассчитывалась путём вычисления среднего арифметического вероятностей достижения каждого из вариантов ответа по ACR за 24 нед из соответствующих исследований (отдельно для ACR20, ACR50, ACR70). При этом использовались данные за период в 24 нед. Данный расчёт проводился отдельно для популяции пациентов, которым показана стандартная комбинированная терапия с использованием МТ и ГИБП, и для популяции пациентов, требующих назначения монотерапии с использованием ГИБП.

Данные о вероятности достижения ACR20, ACR50 и ACR70 для каждого из препаратов в популяции пациентов, которым показана комбинированная терапия, представлены в табл. 1.

Следует отметить, что при оценке данных исследования ACT-RAY (Dougados et al [4]) использовались только данные группы пациентов, получавших тоцилизумаб дополнительно к базовой противовоспалительной терапии.

Данные о вероятности достижения ACR20, ACR50 и ACR70 для каждого из препаратов в популяции пациентов, которым показана монотерапия ГИБП, представлены в табл. 2.

Стоимость препаратов сравнения

На основании проведённого моделирования, данных ПЖНВП [33] был произведён расчёт стоимости терапии для всех препаратов сравнения.

Затраты на препараты сравнения, а также на вспомогательную терапию, диагностику и контроль лечения в соответствии с существующими стандартами и характерной для РФ клинической практикой [38, 40, 45] (в пересчёте на одну неделю лечения одного пациента) для пациентов, получающих комбинированную терапию, представлены в табл. 3, для пациентов, получающих монотерапию, представлены в табл. 4

Таблица 1

Вероятность достижения клинических ответов по ACR (комбинированная терапия)

Вероятность достижения данного исхода	Адалимумаб	Тоцилизумаб
ACR20	0,626	0,626
ACR50	0,406	0,406
ACR70	0,194	0,200
Источники данных	Keystone 2004 [7] Weinblatt 2003 [27] van Vollenhoven 2011 [24] Weinblatt 2013 [28] van Vollenhoven 2012 [25]	Shetty 2014 [8] Smolen 2008 [19] Dougados 2013 (ACT-RAY, использовались данные комбинированной терапии) [4]

Таблица 2

Вероятность достижения клинических ответов по ACR (монотерапия)

Вероятность достижения данного исхода	Адалимумаб	Тоцилизумаб
ACR20	0,475	0,675
ACR50	0,25	0,45
ACR70	0,15	0,295
Источники данных	C.Gabay 2013 [6], van de L.Putte 2004 [21]	C.Gabay 2013 [6], M.Dougados 2013 [4]

Таблица 3

Прямые затраты на терапию препаратами сравнения, вспомогательную терапию и контроль лечения на одного пациента (комбинированная терапия)

Препарат	Цена препарата, руб.	Стоимость 1 мг, руб.	Количество мг в мес.	Стоимость терапии в нед*, руб.	Стоимость терапии в мес., руб.
Тоцилизумаб	50 709,48	126,77	480	15 212,84	60 851,36
Адалимумаб	68 000,00	850,00	80	17 000,00	68 000,00
Метотрексат	383,25	0,766	80	15,33	61,28
Вспомогательная терапия по стандарту				3 917,84	15 671,36

Примечание: *в пересчёте на один цикл Марковской модели, т.е. на одну неделю.

Таблица 4

Прямые затраты на терапию препаратами сравнения, вспомогательную терапию и контроль лечения на одного пациента (монотерапия)

Препарат	Цена препарата, руб.	Стоимость 1 мг, руб.	Количество мг в мес.	Стоимость терапии в нед*, руб.	Стоимость терапии в мес., руб.
Тоцилизумаб	50 709,48	126,77	480	15 212,84	60 851,36
Адалимумаб	68 000,00	850,00	80	17 000,00	68 000,00
Вспомогательная терапия по стандарту				3 917,84	15 671,36

Примечание: *в пересчёте на один цикл Марковской модели, т.е. на одну неделю.

Анализ затрат

По результатам моделирования, была рассчитана общая сумма прямых затрат на лечение препаратами сравнения за весь моделируемый период времени (до достижения временного горизонта модели) с учётом коррекции НЯ, затрат на препараты сравнения, вспомогательную терапию, диагностику и контроль лечения. Также был произведён расчёт непрямых немедицинских затрат, включая потери ВВП от утраты трудоспособности и компенсационные выплаты, на основании имеющихся данных [1]. Считалось, что устойчивое достижение клинического ответа, равного ACR70, позволяло пациентам вернуться к трудовой деятельности.

Результаты расчёта прямых медицинских и непрямых затрат приведены в табл. 5 (за 1 год на одно-

го пациента, комбинированная терапия) и табл. 6 (за 1 год на одного пациента, монотерапия).

При оценке прямых затрат учитывался объём и частота предоставления дополнительных медицинских услуг в рамках действующего Стандарта; контроль течения заболевания; стоимость введения препаратов сравнения и вспомогательная фармако-терапия в рамках Стандарта. В ходе анализа непрямых затрат обращает на себя внимание тот факт, что применение тоцилизумаба сопряжено с наименьшим объёмом непрямых немедицинских затрат. Это связано с тем, что в группе данного препарата наибольшее число пациентов достигли улучшения, позволяющего вернуться к трудовой деятельности, в результате, это приводит к значительному снижению потерь ВВП.

Таблица 5

Прямые медицинские и непрямые затраты (на одного пациента, за 1 год, комбинированная терапия)

Прямые медицинские и непрямые затраты (на одного пациента в год), руб.		Тоцилизумаб	Адалимуаб
Прямые затраты, руб.	Стоимость основной фармакотерапии	646 809,9	717 572,0
	Стоимость вспомогательной фармакотерапии, затраты на диагностику и контроль лечения (на основании Стандарта)	155 886,9	155 790,4
	Коррекция НЯ	860,4	884,7
Непрямые затраты, руб.		622 693,1	624 311,0
Затраты суммарно, руб.		1 426 250,3	1 498 558,1

Таблица 6

Прямые медицинские и непрямые затраты (на одного пациента, за 1 год, монотерапия)

Прямые медицинские и непрямые затраты (на одного пациента в год), руб.		Тоцилизумаб	Адалимуаб
Прямые затраты, руб.	Стоимость основной фармакотерапии	651 866,90	693 997,50
	Стоимость вспомогательной фармакотерапии, затраты на диагностику и контроль лечения (на основании Стандарта)	157 907,70	148 960,7р.
	Коррекция НЯ	871,60	845,9р.
Непрямые затраты, руб.		601 835,9	627 287,4р.
Затраты суммарно, руб.		1 412 482,10	1 471 091,50р.

Таблица 7

Обобщённые прямые затраты в неделю (1 цикл модели) в рамках базовой терапии по стандарту с учётом кратности и средней частоты предоставления (руб.)

Дополнительные консультации медицинских специалистов	159,26
Лабораторные методы исследования	10 245,36
Инструментальные методы исследования	1 968,01
Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением (включая введение препаратов)	1 041,11
Хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения, требующие анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения	638,52
Немедикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации	2 193,92

Таблица 8

Обобщённые непрямые затраты в неделю (1 цикл модели) в зависимости от статуса пациента (руб.) с учётом влияния на ВВП и социальных выплат

Пациенты, не достигшие ACR70	13 645
Пациенты, достигшие ACR70 (восстановившие трудоспособность)	1 635,61

Анализ эффективности затрат

На основании данной модели был произведён анализ эффективности затрат, результаты которого для пациентов получающих комбинированную терапию представлены в табл. 9 и на рис. 3., для пациентов получающих монотерапию в табл. 10 и на рис. 4.

Согласно полученным результатам, тоцилизумаб превосходит адалимумаб по показателю CER. Как видно из табл. 9 и 10, тоцилизумаб демонстрирует наименьший показатель эффективности затрат, а также требует наименьшего количества ресурсов системы здравоохранения для достижения единицы эффективности.

Таблица 9

Анализ эффективности затрат (комбинированная терапия, за 1 год)

Показатели	Тоцилизумаб	Адалимумаб
Затраты за 1 год, руб.	1 426 250 327	1 498 558 052
Эффективность (число пациентов с ответом по ACR соответствующим ACR70) на момент остановки модели	50	49
CER, руб.	28 525 007	30 898 104

Таблица 10

Анализ эффективности затрат (монотерапия, за 1 год)

Показатели	Тоцилизумаб	Адалимумаб
Затраты за 1 год	1 412 482 114	1 471 091 547
Эффективность (кол-во пациентов с ответом по ACR соответствующим ACR70) на момент остановки модели	65,5	47,5
CER, руб.	21 564 612	30 970 348



Рис. 3. Анализ эффективности затрат (комбинированная терапия)

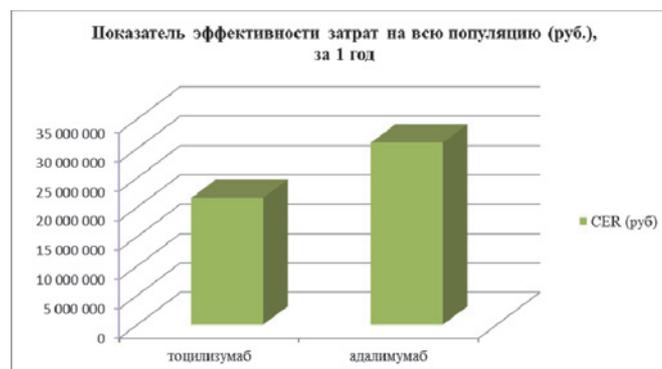


Рис. 4. Анализ эффективности затрат (монотерапия)

Таблица 11

Анализ «влияния на бюджет» (комбинированная терапия)

Показатели	Тоцилизумаб	Адалимумаб
Расходы на одного пациента в месяц, руб.	123 164	129 409
Расходы за два года (с учётом дисконтирования), руб.	701 715 161	737 290 561
Экономия бюджетных средств при использовании тоцилизумаба, руб.	-35 575 400,3 (-4,83%)	
Экономия бюджетных средств в пересчете на 1 год, руб.	- 17 787 700,15	

Таблица 12

Анализ «влияния на бюджет» (монотерапия)

Показатели	Тоцилизумаб	Адалимумаб
Расходы на одного пациента в месяц, руб.	121 976	127 037
Расходы за два года (с учётом дисконтирования), руб.	694 941 200	723 777 041
Экономия бюджетных средств при использовании тоцилизумаба, руб.	-28 835 840,7 (-3,98%)	
Экономия бюджетных средств в пересчете на 1 год, руб.	- 14 417 920,35	

Более того, тоцилизумаб сопряжён с прямой экономией средств системы здравоохранения относительно адалимумаба.

Анализ «влияния на бюджет»

В рамках анализа ВИА была осуществлена оценка полного бюджетного бремени лечения РА на 100 тыс населения РФ с учётом распространённости (246 пациентов). При этом как для пациентов, получающих комбинированную терапию, так и для пациентов получающих монотерапию, было проанализировано два сценария, а именно: лечение с использованием препарата тоцилизумаб и лечение с использованием адалимумаба.

Результаты этого анализа и показатели бюджетного бремени представлены в табл. 11 и 12.

Проведённый анализ «влияния на бюджет» позволяет утверждать, что использование тоцилизумаба сопряжено с меньшим бюджетным бременем и приводит к существенной экономии бюджетных средств, при этом наиболее выраженная экономия наблюдалась при моделировании комбинированной терапии с добавлением метотрексата.

Анализ чувствительности

Для проверки устойчивости результатов моделирования к изменению рыночной обстановки был проведён однофакторный анализ чувствительности. Для этого цена тоцилизумаба поднималась на 1% с последующим перерасчётом показателей СЕА. Анализ чувствительности прекращался после утраты превосходства тоцилизумаба либо после достижения значения увеличения цены в 25%.

Анализ чувствительности выполнялся независимо для пациентов, получающих комбинированную терапию и пациентов, которым показана монотерапия. В результате было установлено, что полученные результаты устойчивы к колебаниям цены на препарат вплоть до 20% в рамках СЕА для сценария комбинированной терапии, и более чем 25% для монотерапевтического сценария. Это является хорошим показателем для дорогостоящих препаратов, и позволяет говорить о сохранении результатов моделирования при изменениях рыночной конъюнктуры.

Дополнительный анализ чувствительности

Для расширенной проверки устойчивости полученных результатов было принято решение выполнить дополнительный анализ чувствительности в отношении пациентов, получающих комбинированную терапию.

Было решено провести оценку фармакоэкономических показателей в данной группе при допущении, что разница показателей эффективности и безопасности между тоцилизумабом и адалимумабом отсутствует.

В данном сценарии вместо ранее описанных анализов выполнялся анализ минимизации затрат (СМА), так как в рамках вышеописанного допущения показатели эффективности и безопасности между препаратами равны.

Результаты представлены в табл. 12, 13.

Как видно из вышеприведённых таблиц, результаты дополнительного анализа чувствительности для пациентов, получающих комбинированную терапию, указывают на то, что превосходство тоцилизумаба сохраняется даже при условии допущения, что разница эффективности и безопасности препаратов полностью отсутствует.

Выводы

Результаты проведённого фармакоэкономического анализа применения различных ГИБП в качестве препаратов 1-й линии для лечения РА, не восприимчивого к терапии метотрексатом или метотрексатом в сочетании с другим БПВП показывает, что:

- в рамках анализа «влияния на бюджет» тоцилизумаб сопряжён со снижением бюджетного бремени относительно препарата адалимумаб при расчёте на 100 тыс населения с учётом распространённости РА (246 пациентов). При этом экономия бюджетных средств достигает 4,83% для комбинированной терапии и 3,98% для монотерапии, что является существенным для терапии такой дорогостоящей и социально значимой патологии, как РА. В номинальном выражении с учётом дисконтирования использование тоцилизумаба позволяет сохранить

Таблица 12

Анализ минимизации затрат (комбинированная терапия, при допущении равенства эффективности и безопасности)

Суммарные прямые медицинские затраты на лечение тоцилизумабом, в год (млн руб.)	805 764 833,1
Суммарные прямые медицинские затраты на лечение адалимумабом, в год (млн руб.)	877 069 326,1
Показатель СМА (отрицательный показатель — экономия), руб.	-71 304 493,0

Таблица 13

Анализ минимизации затрат (монотерапия, при допущении равенства эффективности и безопасности)

Суммарные прямые медицинские затраты на лечение тоцилизумабом, в год (млн руб.)	812 873 299,3
Суммарные прямые медицинские затраты на лечение адалимумабом, в год (млн руб.)	885 102 135,9
Показатель СМА (отрицательный показатель — экономия), руб.	-72 228 836,6

35 575 400 руб. в рамках комбинированной терапии и 28 835 840 руб. в рамках монотерапии (в пределах горизонта моделируемого сценария, равного 2 годам, что соответствует экономии 17 787 700 руб. в год для комбинированной терапии и 14 417 920 руб. для монотерапии в год);

- тоцилизумаб является более привлекательным, чем адалимумаб с позиции эффективности затрат, демонстрируя превосходство по показателю CER;
- тоцилизумаб, в рамках анализа CER, сопряжён не только с наименьшим показателем эффективности затрат, выраженным как количество пациентов, достигших результата равного ACR70, но и с уменьшением затрат в абсолютном выражении, что указывает на высокую фармакоэкономическую целесообразность его применения. Данные выводы являются актуальными как для пациентов, получающих комбинированную терапию, так и для пациентов, получающих монотерапию;
- применение препарата тоцилизумаб сопряжено с наименьшим объёмом не прямых затрат. Это связано с тем, что в группе данного препарата наибольшее число пациентов достигли улучшения, позволяющего вернуться к трудовой деятельности, что приводит к значительному снижению потерь ВВП;
- результаты исследования устойчивы в рамках базового анализа чувствительности, выполненного путём увеличения цены на тоцилизумаб;
- дополнительный анализ чувствительности, проведённый путём введения в модель допущения о равенстве эффективности и безопасности сравниваемых препаратов, с после-

дующим выполнением анализа минимизации затрат показал сохранение превосходства тоцилизумаба как в рамках комбинированной терапии, так и в рамках монотерапии, даже при условии действия вышеописанного допущения.

Перечисленные результаты указывают на целесообразность применения тоцилизумаба при терапии, устойчивых к лечению форм РА в РФ, бюджетную целесообразность его приоритизации в контексте соответствующих каналов закупок.

Ограничения исследования

Представленное фармакоэкономическое исследование имеет ряд ограничений:

- при моделировании было сделано несколько допущений, описанных в соответствующем разделе данной публикации;
- настоящее исследование основано на результатах зарубежных и международных РКИ, лечение в ходе которых могло отличаться от терапевтической практики, характерной для РФ;
- для обеспечения максимальной сопоставимости данных РКИ использовались результаты для временного горизонта в 24 нед, так как не все исследования содержат данные для более продолжительных сроков наблюдения.

Конфликт интересов

Данное фармакоэкономическое исследование было профинансировано фармацевтической компанией ЗАО «Рош-Москва», однако это не оказало влияния на полученные результаты.

Литература

1. *Alivernini S., Laria A., Gremese E., Zoli A., Ferraccioli G.* ACR70-disease activity score remission achievement from switches between all the available biological agents in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Arthritis Research & Therapy*. 2009; 11 (6): R163. doi:10.1186/ar2848.
2. *Bansback N., Brennan A., Ghatnekar O.* Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005; 64 (7): 995—1002. doi:10.1136/ard.2004.027565.
3. *Buch M.H., Conaghan P.G., Quinn M.A., Bingham S.J., Veale D., Emery P.* True infliximab resistance in rheumatoid arthritis: a role for lymphotoxin alpha? *Ann Rheum Dis*. 2004; 63: 1344—1346. doi: 10.1136/ard.2003.014878.
4. *Dougados M., Kissel K., Sheeran T. et al.* Adding tocilizumab or switching to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). *Ann Rheum Dis*. 2013; 72 (1): 43—50.
5. *Emery P. et al.* IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 1516—1523.
6. *Gabay C., Emery P., van Vollenhoven R. et al.* Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. *Lancet*. 2013; 381 (9877): 1541—50.
7. *Keystone E.C., Kavanaugh A.F., Sharp J.T. et al.* Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum*. 2004; 50 (5): 1400—11.
8. *Shetty A., Hanson R., Korsten P., Shawagfeh M., Arami S., Volkov S. et al.* Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis and beyond. *Drug Des Devel Ther*. 2014; 8: 349—64.
9. *Blanco R., Brzosko M., et al.* Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate: results from the double-blind treatment phase of a randomized placebo-controlled trial of tocilizumab safety and prevention of structural joint damage at one year. *Arthritis Rheum*. 2011; 63 (3): 609—21.
10. *MacKinnon G.E. (ed).* Understanding Health Outcomes and Pharmacoeconomics. Burlington MA: Jones & Bartlett Learning, 2013; 183—185.
11. *Moreland L.W., Schiff M.H., Baumgartner S.W. et al.* Etanercept therapy in rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 1999; 130 (6): 478—86.
12. *Munro R., Capell H.* Prevalence of low body mass in rheumatoid arthritis: association with the acute phase response. *Ann Rheum Dis*. 1997; 56: 326—29.

13. NICE technology appraisal guidance TA375: Adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, golimumab, tocilizumab and abatacept for rheumatoid arthritis not previously treated with DMARDs or after conventional DMARDs only have failed [Электронный ресурс]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta375>.
14. Ramiro S., Landewé R., van der Heijde D., Harrison D., Collier D., Michaud K. Discontinuation rates of biologics in patients with rheumatoid arthritis: are TNF inhibitors different from non-TNF inhibitors? RMD Open. 2015; 1 (1): e000155. doi:10.1136/rmdopen-2015-000155.
15. Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M., et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2008; 59: 762—84.
16. Schulman E., Andersen K., Zhang M., Goodman S.M., Lin D., Boire G., Haraoui B., Hitchon C., Jamal S., Keystone E.C., Pope J.E., Tin D., Thorne C., Bykerk V. High Body Mass Index Negatively Impacts Time to Achieving Sustained Remission in Early Rheumatoid Arthritis: Results from a Multicenter Early Arthritis Cohort Study. Arthritis Rheumatol. 2015; 67: Suppl 10.
17. Schwartz R. Biological Modeling and Simulation: A Survey of Practical Models, Algorithms and Numerical Methods. 2008. The MIT Press.
18. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W., Breedveld F.C., Boumpas D., Burmester G. et al; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 631—7.
19. Smolen J.S., Beaulieu A., Rubbert-Roth A. et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet. 2008; 371 (9617): 987—97.
20. Smolen J.S., Landewe R., Breedveld F.C., et al. EULAR Smolen J.S., Landewé R., Breedveld F.C. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 492—509.
21. van de Putte L.B., Atkins C., Malaise M., et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. Ann Rheum Dis. 2004; 63 (5): 508—16.
22. van der Heijde D., Klareskog L., Boers M., et al. Comparison of different definitions to classify remission and sustained remission: 1 year TEMPO results. Ann Rheum Dis. 2005; 64: 1582—7.
23. Van Vilsteren M., Boot C.R., Knol D.L., et al. Productivity at work and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. BMC Musculoskeletal Disorders. 2015; 16: 107. doi:10.1186/s12891-015-0562-x.
24. van Vollenhoven R.F., Kinnman N., Vincent E., Wax S., Bathon J. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase II, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2011; 63 (7): 1782—92.
25. van Vollenhoven R.F., Fleischmann R., Cohen S., Lee E.B., Garça Meijide J.A., Wagner S. et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2012; 367 (6): 508—19.
26. Villeneuve E., Haraoui B. To switch or to change class—the biologic dilemma in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2010; 6: 301—305. doi: 10.1038/nrrheum.2010.45.
27. Weinblatt M.E., Keystone E.C., Furst D.E. et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. Arthritis Rheum. 2003; 48 (1): 35—45.
28. Weinblatt M.E., Schiff M., Valente R. et al. Head-to-head comparison of subcutaneous abatacept versus adalimumab for rheumatoid arthritis: findings of a phase IIIb, multinational, prospective, randomized study. Arthritis Rheum. 2013; 65 (1): 28—38.
29. Аналитическая информация, IMS Россия, 2015 г. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ims.ru/>.
30. Ашихмин Я.И. Вопрос к авторам статьи: Панасюк Е.Ю., Амирджанова В.Н., Авдеева А.С. и др. «Опыт применения тоцилизумаба у больных ревматоидным артритом (по данным многоцентрового исследования ЛОРНЕТ). Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (2): 238.
31. Балабанова Р.М., Эрдеc III.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012—2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (2): 120—124. DOI:10.14412/1995-4484-2015-120-124. <http://rsp.ima-press.net/rsp/article/view/2064/1295>.
32. Белоусов Ю.Б., Белоусов Д.Ю. Учебное пособие «Основы фармакоэкономических исследований», М. 2000 г. Национальный фонд содействия научным и клиническим исследованиям при РГМУ.
33. Государственный реестр предельных отпускных цен. [Электронный ресурс] <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
34. Заболеваемость всего населения России в 2012 году. Москва 2013.
35. Информационный сервис «artekamos.ru» [Электронный ресурс]. URL: <http://artekamos.ru/> (дата обращения: 08.04.2016).
36. Каратеев Д.Е. Современная медикаментозная терапия ревматоидного артрита. Леч. врач. 2007; 2: 40—6.
37. Каратеев Д.Е., Лучихина Е.Л. Современное состояние проблемы раннего артрита. // Научно-практическая ревматология. 2010; 4: прил.2: 27—31.
38. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008; 290—331.
39. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Чичасова Н.В. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита-2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы. Научно-практическая ревматология. 2013; 51 (6): 609—22.
40. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» — 2014 (часть 1). Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (5): 477—94.
41. Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 №163 вместе с ост 91500.14.0001-2002 [Электронный ресурс]. http://www.healthconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=300-q-q&catid=55:2009-05-29-19-56-44&Itemid=104.
42. Приказ Министерства труда и социальной защиты РФ от 29 сентября 2014 г. N 664н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы»
43. Ревматология: клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-медиа, 2010; 752.
44. Российский мониторинг экономического положения и здоровья населения НИУ ВШЭ: Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики» [Электронный ресурс]. <http://www.hse.ru/rf/ms/reg>.
45. Стандарт первичной медико-санитарной помощи при первичном коксартрозе, ревматоидном артрите, подагре с поражением тазобедренных суставов, остеонекрозе и кистах головки бедренной кости. Утверждён приказом МЗ РФ №1132н от 1 февраля 2013 г.
46. Тарифы на медицинские услуги Московского городского фонда ОМС, введенные в действие в 2015 г. [Электронный ресурс]. <http://www.mgfoms.ru>.
47. Федеральная служба государственной статистики, 2015 г. [Электронный ресурс]. [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/accounts/#\(дата обращения: 02.04.2016\)](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/accounts/#(дата обращения: 02.04.2016))
48. Федеральная служба государственной статистики, 2015 г. [Электронный ресурс]. [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#\(дата обращения: 10.04.2016\)](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#(дата обращения: 10.04.2016)). Численность и состав населения в 2015 г.
49. Федеральный закон от 24.11.1995 N 181-ФЗ (ред. от 29.06.2015) «О социальной защите инвалидов в Российской Федерации».
50. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Метелкин И.А. Методология анализа «Затраты —эффективность» при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2012; 4: 3—8.
51. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Сертик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика. 2009; 4: 10—13.