№2 Том4 2016

Фармакоэкономика
теория и практика

www.pharmacoeconom.com

Pharmacoeconomics
theory and practice

№2 Volume4 2016

- МЕТОДОЛОГИЯ АНАЛИЗА ЗАТРАТ
- ОРИГИНАЛЬНЫЕ РОССИЙСКИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
- РЕПОРТАЖ С X НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ "РАЗВИТИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИКИ И ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ" 4-5 апреля 2016 года В НИЖНЕМ НОВГОРОДЕ

www.pharmacoeconom.com

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПРЕДЛАГАЕМОГО ВКЛЮЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА ТЕРИФЛУНОМИД (АБАДЖИО) В ПРОГРАММУ «7 ВЫСОКОЗАТРАТНЫХ НОЗОЛОГИЙ» НА БЮДЖЕТЫ ФЕДЕРАЛЬНЫХ И РЕГИОНАЛЬНЫХ ОРГАНОВ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ВЛАСТИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В СФЕРЕ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЛИЦ, БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Евдошенко Е.П.[1], Солодун И.Ю.[1], Башлакова Е.Е.[1], Холовня М.А.[1], Полякова К.И.[1], Покатило А.Г.[1], Хачанова Н.В.[1], Давыдовская М.В. [1], Скоромец А.А.[2]

[1] Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Центр координации и проведения клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения Департамента здравоохранения города Москвы».
[2] Городской центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний, Санкт-Петербургское Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №31».

www.pharmacoeconom.com

Цель: *Анализ влияния включения препарата терифлуномид в качестве терапии первой линии ПИТРС в перечень для обеспечения пациентов с ремиттирующе-рецидивирующим течением рассеянного склероза в рамках программы «7 высокозатратных нозологий» на бюджеты федеральных и региональных органов государственной власти Российской Федерации в сфере охраны здоровья.*

Методы: *Проведен анализ влияния на бюджет, с перспективы федеральных и региональных органов государственной власти РФ, временной горизонт анализа: 5 лет (затраты на лечение) и 2 года (эффективность). Популяция анализа: больные рецидивирующим-ремитирующим рассеянным склерозом в Российской Федерации. Данные по эффективности препаратов взяты из мета-анализа, проведенного Канадским агентством по оценке медицинских технологий (CADTH, Comparative Clinical and Cost Effectiveness of Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, 2014). В рамках анализа рассматривались два сценария: существующий и новый. В существующем сценарии, препарат терифлуномид не финансируются за счет средств программы «7 высокозатратных нозологий». В этом сценарии, используются препараты включенные в Перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц больных рассеянным склерозом, в соответствии с Распоряжением Правительства РФ N 2724-р: интерферон-β 1a для внутримышечного и подкожного введения, интерферон-β 1b, глатирамер ацетат и натализумаб. В новом сценарии к вышеперечисленным препаратам добавляется терифлуномид с 01.01.2017 г. Общие затраты на ведение пациентов определены как сумма затрат на терапию лекарственными препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), затрат на введение ПИТРС, затрат на диагностику и мониторинг РС, затрат на лечение обострений. Все затраты подсчитаны на основании стандартов МЗ РФ на ведение больных РС, данных по открытым аукционам на закупку ПИТРС в рамках программы «7 высокозатратных нозологий», а также клинических рекомендации (терифлуномид) и тарифов ФОМС. Доли по количеству пациентов с прогрессированием инвалидизации на каждом препарате из группы ПИТРС рассчитаны на основании данных Санкт-Петербургского Центра Рассеянного Склероза. В проведенном анализе влияния на бюджет приняты во внимание изменения в структуре использования разных ПИТРС на основании переключения пациентов с одного препарата на другой.*

Результаты: *В основу моделирования влияния на бюджет было заложено предположение, что в новом сценарии терифлуномид будут получать больные, у которых инвалидизация по шкале EDSS увеличилась в диапазоне от 0,5 до 1,49 баллов. Доля таких пациентов при сравнении среднего значения за 2015 год по сравнению с 2014 годом составила 11,01%. Для натализумаба были выбраны 2 группы пациентов. Первая группа – это больные, у которых EDSS увеличился на 1,5 и больше баллов и было одно и более обострений за год (1,50%). Вторая группа – это больные, у которых EDSS увеличился в диапазоне от 0,5 до 1,49 баллов и было одно и более обострений за год (7,39%). В новом сценарии натализумаб будут получать пациенты из первой группы. В существующий сценарий заложено предположение, что натализумаб будут принимать пациенты из обеих групп. Общие затраты федеральных и региональных органов государственной власти на ведение пациентов в 2016 г. равны 13 235 940 849,78 руб. Отсутствие терифлуномида в программе связано с общими затратами на ведение больных равными 15 148 068 132,89 руб. в 2017 г. и 16 893 811 827,74 руб. в 2018 г. Включение терифлуномида связано с общими затратами на ведение больных: 14 908 830 663,19 руб. (2017 г.) и 16 406 368 100,05 руб. (2018 г.).*

Заключение: *Включение терифлуномида в программу «7 высокозатратных нозологий» приведет к экономии бюджета федеральных органов государственной власти РФ в сфере охраны здоровья в размере 268 666 174,08 руб. и 517 023 249,99 руб. в 2017 г. и 2018 г., соответственно, а общие затраты федеральных и региональных органов государственной власти Российской Федерации в сфере охраны здоровья для обеспечения лиц, больных рассеянным склерозом снизятся на 239 237 469,70 руб. в 2017 г. и на 487 443 727,70 руб. в 2018 г.*

Ключевые слова: *анализ влияния на бюджет, терифлуномид, рассеянный склероз*

Евдошенко Е. П. - тел.: 8499 144 00 28 , e-mail: cct@zdrav.mos.ru

Введение

Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунное прогрессирующее заболевание центральной нервной системы, наблюдаемое у лиц молодого трудоспособного возраста. Данное заболевание характеризуется неуклонным нарастанием необратимого неврологического дефицита, обусловленного двумя основными патологическими процессами: иммунным воспалением и нейродегенерацией.

Распространенность РС в мире составляет 83 случая на 100 тыс. жителей, заболеваемость – 4,3 случаев на 100 тыс. [1]. Данные показатели в России колеблются в зависимости от географической широты и составляют 35–70 случаев на 100 тыс. населения и 1–3 случая на 100 тыс. населения соответственно [2]. Ежегодно в России регистрируется около 5 тыс. новых случаев РС [3], а общее число больных оценивается от 70 до 150 тысяч [2]. Женщины болеют в 1,5-2 раза чаще мужчин [4]. Клинические проявления РС разнообразны, наиболее частыми симптомами в дебюте заболевания являются зрительные нарушения в виде оптических невритов, чувствительные и двигательные расстройства. По мере прогрессирования болезни ведущими неврологическими симптомами, приводящими к стойкой инвалидизации пациентов, становятся нарастающие парезы конечностей, нарушения координации, и расстройства функции тазовых органов. При этом степень выраженности и тяжесть имеющихся у пациентов симптомов заболевания определяется длительностью болезни. В клинической картине болезни принято выделять клинически изолированный синдром (КИС), при котором признаков диссеминации процесса во времени еще нет, ремиттирующее, вторично-прогрессирующее и первично-прогрессирующее течение [5]. В 64,1% случаев рассеянного склероза отмечается ремиттирующий тип течения заболевания с обострениями [6]. Со временем заболевание переходит в фазу вторичного прогрессирования, когда стойкий неврологический дефицит неуклонно нарастает, в то же время возможно сохранение обострений. Через 10 лет от начала заболевания уже 30–37% больных не способны передвигаться самостоятельно, 50% пациентов имеют трудности в выполнении профессиональных обязанностей, 80% больных вынуждены оставить работу вследствие различных проявлений заболевания, причем почти половина из них - в течение первых 3 лет от момента постановки диагноза [7]. Через 15 лет от момента начала заболевания 50% пациентов имеют проблемы с передвижением, 30% - не способны обслуживать себя самостоятельно и нуждаются в посторонней помощи [8].

Смертность от РС составляет 2 случая на 100 тыс. населения в год [9]. В 50% случаев причиной смерти являются инфекции дыхательных путей (пневмонии) и мочевыводящих путей (уросепсис) [9].

Затраты на лечение РС велики: в 2007 г. экономический ущерб, связанный с заболеванием, по данным Международной федерации РС составил $41 334 в год на 1 больного. В США средние затраты на одного пациента с ранним РС составляют $8 500 США в год без учета стоимости иммуномодулирующей терапии, затраты на которую составляют примерно $12 000–$15 000 США в год, а на поздних стадиях болезни – $77 938 США [10]. Затраты на ведение больного с РС прямо пропорциональны степени инвалидизации пациента. Так, в европейских странах стоимость лечения больного с легкой степенью инвалидности составляет €18 000 в год, со средней – €36 500 в год, с тяжелой степенью инвалидности – €70 000 в год [10]. Общие затраты на терапию 1 пациента в течение 2 лет – $72 120, что выше затрат на профилактику рецидива заболевания – $56 594 [10].

Таким образом, прогрессирующий характер заболевания, приводящий к нарастающей выраженной инвалидизации людей трудоспособного возраста, снижению качества жизни, а также к росту медицинских и немедицинских затрат на ведение таких пациентов, определяют медико-социальную значимость РС [11].

Основу современной терапии РС составляет патогенетическая терапия, направленная как на лечение периодов обострений (курсы кортикостероидов, реже в тяжелых случаях – плазмаферез), так и на замедление прогрессирования заболевания с использованием лекарственных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС). Первыми препаратами с доказанной эффективностью при РС стали препараты интерферона-бета (βИФН) и глатирамера ацетат (ГА), которые и сейчас продолжают занимать значимые позиции в спектре терапевтических возможностей. Однако данная инъекционная терапия обладает невысокой эффективностью (30%) и не позволяет полностью подавить активность заболевания у большинства пациентов с РС. По данным литературы низкая эффективность терапии интерфероном бета у некоторых пациентов может быть обусловлена формированием нейтрализующих антител (НАТ), титр которых выявляется уже спустя 12-18 месяцев терапии [14-18]. В зависимости от используемого препарата интерферона бета частота выявления НАТ варьирует от 2 до 45%. Появление высоких титров НАТ приводит к клинической и рентгенологической активации рассеянного склероза, что сопровождается увеличением частоты обострений на 50%, нарастанием площади поражения мозга на 17,6%. Все это сопровождается нарастанием прогрессирования заболевания [15, 19-22].

Другой широко обсуждаемой проблемой, связанной с терапией любыми инъекционными препаратами первой линии является приверженность больных с РС лечению ПИТРС, которая варьирует, по данным различных публикаций, от 70–75% для интерферона бета [23] до 49% для глатирамера ацетата [24]. Среди наиболее распространенных причин отказа пациентов от проводимой терапии являются нежелание использования инъекционных форм (20,4–21,1%) и осложнения, связанные с подкожным или внутримышечным введением препаратов (32–32,9%) [22]. Также в определенном проценте случаев низкая приверженность связана с затруднениями самостоятельного инъекционного введения лекарственного средства [25], что может быть изменено при использовании пероральных таблетированных форм [12]. Плохая приверженность предписанному лечению является ключевым фактором низкой эффективности проводимой терапии, а значит сохраняющейся клинической и радиологической активности болезни.

За последние 5 лет для пациентов с РС были разработаны новые направления терапии, оказывающие эффективное влияние на различные звенья патогенеза. Одним из таких новых препаратов с уникальным механизмом действия является терифлуномид, зарегистрированный в Российской Федерации в 2014 году. В проведенных международных клинических исследованиях терифлуномид продемонстрировал схожий профиль эффективности с препаратами интерферона бета и глатирамера ацетата [12]. В двух крупных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях фазы III (TEMSO и TOWER) доказано подтвержденное в течение 12 недель достоверное замедление прогрессирования неврологического дефицита в отношении терифлуномида в дозе 14 мг по сравнению с плацебо и клинически значимое влияние препарата в дозах 7 и 14 мг на частоту обострений РС [26, 27]. Данные, полученные при МРТ-исследованиях, подтвердили клиническую эффективность терифлуномида. Прямое сравнительное исследование доказало сходную клиническую эффективность терифлуномида в дозе 14 мг и высокодозного ИНФбета-1а для подкожного введения [28]. Обзор кумулятивных данных применения терифлуномида в дозах 7 и 14 мг, в который вошли в общей сложности более 2400 пациентов, подтвердил безопасность препарата и показал его хорошую переносимость [13]. Известно, что к настоящему времени в мире более 30 000 пациентов получили терапию Абаджио® в рамках исследований и реальной клинической практики [29].

Терифлуномид зарегистрирован и включен в ряд международных рекомендаций по лечению РС в качестве препарата первой линии ПИТРС, а также в программы льготного лекарственного обеспечения пациентов с рецидивирующими формами РС в США и ряде европейских стран [12].

Несмотря на высокую степень клинической обоснованности и наличие международных рекомендаций, новые терапевтические возможности, направленные на снижение активности патологического процесса и замедление нарастания неврологического дефицита с целью предотвращения инвалидизации и улучшения качества жизни пациентов, в Российской Федерации используются не в полной мере из-за отсутствия новых лекарственных препаратов в Перечне лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей (далее Перечень). Перечень лекарственных препаратов формируется не реже 1 раза в 3 года и утверждается распоряжением Правительства Российской Федерации. Закупка лекарственных препаратов, включенных в Перечень, финансируется из средств федерального бюджета (программа «7 высокозатратных нозологий»). Включение лекарственного препарата в Перечень делает возможным более широкое применение включенного лекарственного препарата в клинической практике.

Цель настоящего исследования - анализ влияния включения препарата терифлуномид в качестве терапии первой линии ПИТРС в перечень для обеспечения пациентов с ремиттирующе-рецидивирующим течением рассеянного склероза на бюджеты федеральных и региональных органов государственной власти Российской Федерации в сфере охраны здоровья (далее - анализ влияния на бюджет).

Материалы и методы исследования

При проведении анализа влияния на бюджет были использованы принципы Good Research Practices (Надлежащей исследовательской практики) проведения анализа влияния на бюджет, разработанные Международным обществом фармакоэкономических исследований и оценки результатов ISPOR [30]. В рамках исследования применялся анализ стоимости болезни, анализ влияния на бюджет, а также прогнозирование количества больных на основании логарифмической линии тренда.

Точка зрения и временной горизонт анализа

Анализ влияния на бюджет проведен с точки зрения федеральных (Министерство здравоохранения Российской Федерации) и региональных органов исполнительной власти РФ в сфере охраны здоровья (территориальная программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи). Временной горизонт анализа: 5 лет. Анализ затрат на лечение проводился на период с 1 января 2014 года по 31 декабря 2018 года, оценка эффективности – с 1 января 2017 года по 31 декабря 2018 года.

Популяция анализа

Целевую популяцию составляют больные с ремиттирующе-рецидивирующим течением рассеянного склероза (РРС). На основании данных Федеральной службы государственной статистики [31], а также Общероссийской Общественной Организации инвалидов больных рассеянным склерозом (ОООИБРС) о количестве больных в Федеральном регистре лиц, страдающих рассеянным склерозом (82 700 пациентов) рассчитана распространенность РС в Российской Федерации (0,056%, что составляет 56 больных на 100000 населения). Заболеваемость рассеянным склерозом, использованная в экспериментальной модели равна 2 на 100000 населения [9]. Проведен расчет количества пациентов, получающих лекарственную терапию в рамках программы «7 высокозатратных нозологий». Получены данные о том, что препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС) в 2016 г. будут обеспечены около 30 712 (37,1%) больных. С учетом распространенности заболевания равной 0,056% уровень диагностирования заболевания составляет 96%.

Количество пациентов, получающих ПИТРС, включенных в Перечень лекарственных препаратов и предназначенных для обеспечения лиц, больных рассеянным склерозом, в соответствии с Распоряжением Правительства РФ от 26.12.2015 N 2724-р, рассчитано на основании проведенных Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2008–2015 гг. аукционов на закупку лекарственных препаратов для обеспечения пациентов с рассеянным склерозом и опубликованных на Официальном сайте Единой информационной системы в сфере закупок [32], а также плана-графика размещения заказов на поставку товаров, выполнение работ, оказание услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд на 2016 год (заказчик - Минздрав России) и информации, указанной в инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов (таблица 1).

Доли пациентов, которым проведена смена терапии с одного ПИТРС на другой в пределах первой линии терапии (интерферон бета-1а, интерферон бета-1b, глатирамера ацетат) определены на основании данных полученных от Санкт-Петербургского Центра Рассеянного Склероза (далее СПб ГЦРС) за 2014-2015 годы (размер выборки составляет 1596 пациентов). В анализе приняты во внимание возможные изменения в структуре применения разных ПИТРС в 2017 и 2018 годах на основании прогноза переходов пациентов с одного лекарственного препарата первой линии терапии на другой. На основании проведенного анализа определено прогнозируемое количество больных, которые будут получать тот или иной препарат из группы ПИТРС в 2018 году.

Сценарии развития событий

В проводимом анализе рассматривались два сценария развития событий: существующий в настоящее время и новый. В существующем сценарии лекарственное средство терифлуномид не получает доступ к финансированию за счет средств государственной программы «7 высокозатратных нозологий». В данном сценарии для лечения взрослых пациентов с РС в рамках программы «7 высокозатратных нозологий» используются препараты:

- интерферон бета -1а для внутримышечного введения
- интерферон бета -1а для подкожного введения
- интерферон бета -1б для подкожного введения
- глатирамера ацетат
- натализумаб – со второй половины 2016 года.

При формировании заявок субъектов Российской Федерации на централизованную закупку лекарственных препаратов с учетом дополнительной потребности на 2016 год и годовой потребности на 2017 год Министерство здравоохранения Российской Федерации рекомендовало использовать следующие критерии по переводу пациентов с ремиттирующим течением рассеянного склероза на препараты 2 линии (МНН – Натализумаб, ТН ¬ Тизабри):

- развитие двух и более обострений, потребовавших терапию кортикостероидами за последние 12 месяцев
- прогрессирование инвалидизации на 2 и более баллов по шкале EDSS за 12 месяцев
- появление 1 и более активных очагов в Т1 режиме или 2 и более новых очагов в Т2 режиме.

В настоящий момент пациенты, у которых наблюдается неэффективность на препаратах первой линии, но которые не достигают по активности критериев перевода на вторую линию терапии, вынужденно переводятся с одного инъекционного препарата на другой. При этом не всегда удается достигнуть стабилизации процесса и эскалация терапии проводится на более поздних стадиях болезни. Существование препарата первой линии с другим механизмом действия, в данном случае терифлуномида, во многом может способствовать решению данной проблемы. Пациент продолжит терапию препаратом первой линии, но с другим механизмом действия, и при этом не возрастет тяжесть спектра побочных явлений, присущих препаратам второй линии.

Таблица 1. Абсолютное количество пациентов, получающих терапию различными ПИТРС, по данным аукционов за 2008-2017 годы

ПИТРС	Существующие данные									План
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Терифлуномид 14 мг	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Интерферон бета-1а 30 мкг		470	973	1554	1950	2016	1903	3283	2997	2928
Интерферон бета-1b 250 мкг	4872	5400	5946	5193	4894	5060	5518	6853	8090	8404
Глатирамера ацетат	3836	4774	6020	7189	9175	10838	12788	12800	13246	13355
Интерферон бета-1а 44 мкг	1322	1615	2539	4015	4933	4901	6254	6378	5903	5355
Натализумаб	0	0	0	0	0	0	0	0	476	936
Итого	10030	12259	15478	17951	20952	22815	26463	29314	30712	30977

www.pharmacoeconom.com

Поэтому при моделировании назначения лекарственного препарата терифлуномид, предложено использовать группу пациентов с неполным клиническим ответом на проводимую не менее 2 лет терапию интерферонами бета и глатирамером ацетатом по самому значимому для клинико-экономической оценки критерию - прогрессирование инвалидизации. При моделировании использования лекарственного средства терифлуномид учитывалось предположение, что в новом сценарии препарат будут получать больные на первой линии терапии, у которых причиной неполного ответа на проводимую терапию являются:

- НАТ на терапии бета – интерферонами;
- отсутствует приверженность к иньекционной терапии.

В связи с тем, что на сегодняшний момент объективно оценить количество таких пациентов не представляется возможным, мы предположили, что в силу указанных выше вариантов у этих пациентов может быть отмечено нарастание уровня инвалидизации от 0,5 до 1,49 баллов за год по сравнению с предыдущим годом. Мы использовали среднее значение нарастания уровня инвалидизации по шкале EDSS за год у каждого пациента в связи с тем, что при рассеянном склерозе происходит как увеличение показателя уровня EDSS при повышении активности болезни, так и снижение этого показателя в периоды ремиссии. Диапазон 0,5 – 1,49 баллов выбран в связи с тем, что математически он округляется до единицы, что является критерием к пересмотру терапии пациента.

Предложенная модель назначения натализумаба основана на международных критериях эскалации терапии [33], на основании которых доля пациентов нуждающихся в терапии натализумабом больше, чем в соответствии с критериями Минздрава России. Для моделирования использования лекарственного препарата натализумаб были выбраны 2 группы пациентов, требующих эскалации терапии. Первая группа – больные с агрессивным течением рассеянного склероза, несмотря на проводимую терапию ПИТРС в течение года, у которых отмечалось нарастание инвалидизации по шкале EDSS на 1,5 балла и больше, и зафиксировано одно и более обострений в год. Вторая группа – больные, у которых сочетались два критерия неполного ответа на терапию - величина EDSS увеличилась в диапазоне от 0,5 до 1,49 баллов, и зарегистрировано одно и более обострений в год. Все остальные препараты применялись без изменений, в соответствии с построенным прогнозом.

Затраты

Затраты на лекарственную терапию с использованием различных лекарственных средств рассчитывались путем суммирования затрат на лекарственный препарат, его введение и мониторинг за терапией, лекарственную терапию обострений (амбулаторное и стационарное ведение пациента). Затраты на терапию препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза, взяты с официального сайта Единой информационной системы в сфере закупок, а для терифлуномида и натализумаба - определены с учетом предельных отпускных цен на эти препараты, опубликованных в Государственном реестре предельных отпускных цен [34] в связи с тем, что цена на эти препараты была зарегистрирована в 2015 году для натализумаба и в 2016 году для терифлуномида, и аукционы на закупку этих препаратов Министерством здравоохранения Российской Федерации еще не проводились. Затраты на годовой курс терапии по каждому лекарственному препарату рассчитывались как произведение количества упаковок годовой потребности в лекарственном препарате, умноженного на цену одной упаковки, полученной на основании ориентировочной начальной цены контракта, указанной в плане-графике размещения заказов на поставку товаров, выполнение работ, оказание услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд на 2016 год. Общие затраты на ведение больных с рассеянным склерозом рассчитаны согласно Стандарту первичной медико-санитарной помощи, утвержденному приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 декабря 2012 г. № 1542н (далее Стандарту). Затраты на ведение 1 пациента с рассеянным склерозом в стадии ремиссии рассчитывались путем суммирования медицинских затрат на амбулаторное ведение больного (затраты на лабораторно-инструментальные методы исследования, затраты на консультации специалистов, затраты на другие медицинские услуги), а также затрат на лекарственную терапию в течение отчетного периода – 1 год (365 дней) согласно Стандарту. Расчет затрат на медицинские услуги, оказываемые в амбулаторных условиях, для первичной диагностики и дальнейшего ведения пациента проводился с учетом тарифов на оплату медицинской помощи, оказанной в амбулаторных условиях, утвержденных с 1 апреля 2015 г. Минздравом России, на примере Территориальной программы ОМС Москвы [35]. В модели также учтены изменения затрат на ведение больных в первый год терапии и в последующие годы в связи с необходимостью проведения более частого клинико-диагностического мониторинга безопасности терапии при начале применения препарата.

Влияние на бюджет и эффективность терапии

При моделировании приняты во внимание данные об эффективности различных ПИТРС, полученные из мета-анализа, проведенного Канадским агентством по оценке медицинских технологий [12]. Из данного анализа взяты показатели ежегодной частоты обострений для разных препаратов (таблица 2), а также данные по прогрессированию инвалидизации (таблица 3).

Таблица 2. Ежегодная частота обострений при использовании ПИТРС

ПИТРС	Ежегодная частота обострений [доверительный интервал]
Терифлуномид 14 мг	0,68 [0,56, 0,83]
Интерферон бета-1a 30 мкг	0,87 [0,76, 0,98]
Интерферон бета-1b 250 мкг	0,67 [0,59, 0,77]
Глатирамера ацетат	0,67 [0,60, 0,74]
Интерферон бета-1a 44 мкг	**0,67 [0,59, 0,76]**
Натализумаб	0,32 [0,26, 0,38]

Отношение рисков, доверительный интервал (ДИ) 95%.

Таблица 3. Прогрессирование инвалидизации при использовании ПИТРС

ПИТРС	Прогрессирование инвалидизации по сравнению с плацебо [доверительный интервал]
Терифлуномид 14 мг	0.80 [0.50, 1.15]
Интерферон бета-1a 30 мкг	0.87 [0.67, 1.09]
Интерферон бета-1b 250 мкг	0.74 [0.50, 0.97]
Глатирамер ацетат	0.83 [0.65, 1.02]
Интерферон бета-1a 44 мкг	0.84 [0.61, 1.08]
Натализумаб	0.67 [0.40, 1.01]

Отношение рисков, доверительный интервал (ДИ) 95%.

На основании полученных данных построена модель влияния на бюджет, в которой рассчитаны затраты для обоих сценариев: затраты на лекарственные препараты, их введение, мониторинг за терапией, терапию обострений (амбулаторное и стационарное ведение). Также проведен расчет общих затрат на терапию пациентов, включенных в программу «7 высокозатратных нозологий». Для сравнения результатов обоих сценариев была определена разница в затратах между обоими сценариями. Во исполнение постановления Правительства Российской Федерации от 28 августа 2014 № 871 “Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи” проведена количественная оценка клинико-экономической эффективности лекарственного препарата. Для этого проведен расчет отклонения показателя снижения затрат на терапию ПИТРС с включением терифлуномида от затрат на ведение пациентов без его применения.

Данный показатель рассчитан по формуле: [Затраты на ведение больных на натализумабе в существующем сценарии в 2017 году - Затраты на ведение больных на терифлуномиде в новом сценарии в 2017 году/ (Затраты на ведение больных на натализумабе в существующем сценарии в 2017 году)]*100%.

Результаты

На основании полученных данных об аукционах, проведенных Минздравом России и плана-графика закупок, а также построенного прогноза были рассчитаны количества и доли пациентов, получающих лечение

различными ПИТРС в 2016-2017 годах. Полученные результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4. Доля пациентов, получающих различные ПИТРС, по данным аукционов за 2008-2016 гг., а также по плану-графику закупок МЗ РФ (2017 г.) и прогнозу потребления (2018 г.)

ПИТРС	Аукционы									План	Прогноз
	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Терифлуномид 14 мг	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Интерферон бета-1а 30 мкг	0,00%	3,83%	6,29%	8,66%	9,31%	8,84%	7,19%	11,20%	9,76%	9,45%	9,06%
Интерферон бета-1b 250 мкг	48,57%	44,05%	38,42%	28,93%	23,36%	22,18%	20,85%	23,38%	26,34%	27,13%	28,31%
Глатирамера ацетат	38,25%	38,94%	38,89%	40,05%	43,79%	47,50%	48,32%	43,67%	43,13%	43,11%	40,16%
Интерферон бета-1а 44 мкг	13,18%	13,17%	16,40%	22,37%	23,54%	21,48%	23,63%	21,76%	19,22%	17,29%	18,94%
Натализумаб	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	1,55%	3,02%	3,53%
Итого	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

www.pharmacoeconom.com

Количество пациентов, которые будут получать натализумаб, и доля пациентов при приеме различных ПИТРС с нарастанием среднего значения инвалидизации по шкале EDSS в 2015 году по сравнению с 2014 годом рассчитаны на основании данных, полученных из Санкт-Петербургского Центра Рассеянного Склероза. Для анализа применения натализумаба были определены 2 группы пациентов. Первая группа – больные, у которых показатель EDSS увеличился на 1,5 балла и больше, и зафиксировано одно и более обострений в год (1,5%). Вторая группа – больные, у которых величина EDSS увеличилась в диапазоне от 0,5 до 1,49 баллов, и зарегистрировано одно и более обострений в год (7,39%). В новом сценарии натализумаб будут получать пациенты из первой группы. В существующем сценарии учтено предположение, что натализумаб будут принимать пациенты из обеих групп (таблица 5).

Количество пациентов, которые в новом сценарии будут получать терифлуномид, и доля пациентов при приеме различных ПИТРС с нарастанием среднего значения инвалидизации по шкале EDSS в 2015 году по сравнению с 2014 годом рассчитаны на основании данных, полученных из Санкт-Петербургского Центра Рассеянного Склероза. На основании общего количества больных, получающих терапию ПИТРС в рамках программы «7 высокозатратных нозологий» в 2016 году было рассчитано количество пациентов, которые в новом сценарии будут принимать терифлуномид в 2017-2018 году – 3380 пациентов в России.

В соответствии с данными о переводе с одного препарата ПИТРС на другой, были определены доли пациентов на разных ПИТРС в существующем и новом сценариях. В модели предположено, что переход на терифлуномид и натализумаб будет проходить постепенно из-за необходимости снабжения медицинских учреждений оборудованием, а также овладения медицинским персоналом соответствующими знаниями и опытом. При моделировании использовалось предположение, что в 2017 году терифлуномид будет назначен 50% пациентов от рассчитанного количества, а в 2018 году все 100% пациентов (3380) будут переведены на терифлуномид. В свою очередь, на натализумаб будут переведены 33% пациентов 2 группы в 2017 году и 66% пациентов 2 группы в 2018 году от общего количества пациентов 2 группы, нуждающихся в назначении натализумаба.

Таблица 5. Доли пациентов при применении различных ПИТРС в существующем сценарии

ПИТРС	2014	2015	2016	2017	2018
Терифлуномид 14 мг	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Интерферон бета-1а 30 мкг	7,19%	11,20%	9,76%	9,27%	8,73%
Интерферон бета-1b 250 мкг	20,85%	23,38%	26,34%	26,61%	27,37%
Глатирамера ацетат	48,32%	43,67%	43,13%	41,97%	38,09%
Интерферон бета-1а 44 мкг	23,63%	21,76%	19,22%	16,69%	17,86%
Натализумаб	0,00%	0,00%	1,55%	5,46%	7,96%

В новом сценарии к стандартной терапии с 1 января 2017 года предполагается добавить препарат терифлуномид (таблица 6):

Таблица 6. Доли пациентов при применении различных ПИТРС в новом сценарии

ПИТРС	2014	2015	2016	2017	2018
Терифлуномид 14 мг	0,00%	0,00%	0,00%	5,46%	9,91%
Интерферон бета-1а 30 мкг	7,19%	11,20%	9,76%	8,79%	7,85%
Интерферон бета-1b 250 мкг	20,85%	23,38%	26,34%	25,96%	26,19%
Глатирамера ацетат	48,32%	43,67%	43,13%	40,58%	35,56%
Интерферон бета-1а 44 мкг	23,63%	21,76%	19,22%	16,20%	16,96%
Натализумаб	0,00%	0,00%	1,55%	3,02%	3,53%

Затраты

Затраты на годовой курс терапии терифлуномидом рассчитаны на основании зарегистрированной цены на препарат терифлуномид 14 мг № 28 в Государственном реестре предельных отпускных цен [34], которая составляет 43 358,00 руб. без учета НДС (с учетом НДС - 47 693,80 руб.). Максимальная цена контракта на поставку препарата в целях планирования затрат на обеспечение 1 пациента годовым курсом терапии равна 620 019,40 руб.

Проведен расчет затрат на ведение пациентов на разных ПИТРС. Наименьшие показатели общих затрат и затрат на лекарственную терапию отмечались при использовании Интерферона бета-1b (п/к) - 270 288,56 руб. и 218 334,60 руб. соответственно, максимальные – для натализумаба (в/в) – 1 337 232,00 руб. и 1 284 153,00 руб.

Общие затраты на ведение 1 пациента за отчетный период, 365 дней, с применением терифлуномида составили 671 973,36 руб. При расчете затрат на ведение больных с использованием этого лекарственного средства были учтены также дополнительные затраты, рекомендуемые производителем препарата (инструкция по медицинскому применению препарата) [35], а также экспертами секции демиелинизирующих заболеваний Всероссийского общества неврологов и исполкома совета Российского комитета исследователей рассеянного склероза (РОКИРС) [36], которые составили 14 301,50 руб, таблица 7. Таким образом, суммарные затраты на ведение больных в течение 365 дней составили 686 274,86 руб.

Таблица 7. Затраты на дополнительные методы обследования и консультации специалистов с целью контроля за безопасностью терапии, (руб.)

Наименование	Затраты, руб.
Лабораторные методы исследования	12820,95
Инструментальные методы исследования	870,36
Консультации специалистов	610,19
Общие затраты на ведение пациента, руб	14301,5

Расчет затрат на ведение 1 пациента с рассеянным склерозом в стадии обострения без госпитализации (дневной стационар) проводился с учетом тарифов на оплату медицинских услуг, оказываемых в условиях дневного стационара в рамках Территориальной программы ОМС города Москвы и Приложения №6 и 10 к Тарифному соглашению на 2016 год от 25.12.2015 г. [37], включая лекарственную терапию метилпреднизолоном 1000 мг/сут в/в в течение 5 дней (средний показатель продолжительности лечения), составили 10 547,7 руб.

Затраты на ведение больных с рассеянным склерозом в стадии обострения с госпитализацией (стационар) согласно тарифам на оплату медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях по законченным случаям лечения заболевания в рамках Территориальной программы ОМС города Москвы на 2016 год, включая лекарственную терапию метилпреднизолоном 1000 мг/сут в/в в течение 9 дней (средний показатель продолжительности госпитализации), составили 64 641 руб., согласно Приложению №8.1 к Тарифному соглашению на 2016 год от 25.12.2015 [37].

Общие затраты на ведение пациентов с рассеянным склерозом в амбулаторных условиях на различных ПИТРС представлены в таблице 8.

Затраты на ПИТРС в 2016 году в обоих сценариях составили 11 457 225 174,87 руб.; в 2017 году для сценария без включения терифлуномида - 13 253 905 219,70 руб., с включением терифлуномида - 12 985 239 045,62 руб.; в 2018 году без включения терифлуномида - 14 884 667 527,32 руб., с включением терифлуномида - 14 367 644 277,33 руб.

Экономия затрат федерального бюджета на использование ПИТРС в случае включения терифлуномида в программу «7 высокозатратных нозологий» составит 268 666 174,08 руб. в 2017 г. и 517 023 249,99 руб. в 2018 году.

Общие затраты на ведение пациентов, включая затраты на лекарственную терапию ПИТРС. затраты на введение препаратов и мониторинг за терапией, а также затраты на лекарственную терапию обострений на амбулаторном и стационарном этапах ведения пациента) в 2016 году составляют 13 235 940 849,78 руб. Отсутствие терифлуномида в терапии связано с затратами на ведение больных равными 15 148 068 132,89 руб. в 2017 году и 16 893 811 827,74 руб. в 2018 году. Включение терифлуномида в программу «7 высокозатратных нозологий» связано с затратами на терапию, равными 14 908 830 663,19 руб. в 2017 году и 16 406 368 100,05 руб. в 2018 году. Следовательно, включение терифлуномида

Таблица 8. Затраты на ведение пациентов с рассеянным склерозом в амбулаторных условиях, (руб.)

Наименование	Лекарственные препараты					
	Терифлуномид, таб.	ИНФ В-1а (в/м)	ИНФ В-1в (п/к)	Глатирамера ацетат (п/к)	ИНФ В-1а (п/к)	Натализумаб (в/в)
Затраты на лабораторные методы исследования, руб.	4 985,6	4 985,6	4 985,6	4 985,6	4 985,6	4 985,6
Затраты на инструментальные методы исследования, руб.	12 751,5	12 751,5	12 751,5	12 751,5	12 751,5	12 751,5
Затраты на консультации специалистов, руб.	2 468,86	2 468,86	2 468,86	2 468,86	2 468,86	2 468,86
Затраты на лекарственную терапию, руб.	620 019,40	223 735,20	218 334,60	400 982,40	533 950,56	1 284 153,00
Затраты на другие медицинские услуги, руб.	31 748,00	31 748,00	31 748,00	31 748,00	31 748,00	32 873,04
Общие затраты на ведение 1 пациента за отчетный период 365 дней, руб.	671 973,36	275 689,16	270 288,56	452 936,36	585 904,52	1 337 232,00
Затраты на дополнительные мероприятия, рекомендуемые производителем, руб.	14 301,50					
Общие затраты на ведение 1 пациента за отчетный период 365 дней с учетом дополнительных затрат (по мнению эксперта и изготовителя), руб.	686 274,86	275 689,16	270 288,56	452 936,36	585 904,52	1 337 232,00

приведет к экономии на 239 237 469,70 руб. и 487 443 727,70 руб. в 2017 и 2018 годах соответственно (таблица 9).

Таблица 9. Сравнительная оценка затрат нового и существующего сценариев

Затраты на лекарственные препараты, руб.	**2014**	**2015**	**2016**	**2017**	**2018**
С терифлуномидом	10 091 514 586,77	10 474 094 197,06	11 457 225 174,87	12 985 239 045,62	14 367 644 277,33
Без терифлуномида	10 091 514 586,77	10 474 094 197,06	11 457 225 174,87	13 253 905 219,70	14 884 667 527,32
Разница	0,00	0,00	0,00	268 666 174,08	517 023 249,99
Затраты на введение препарата, руб.	**2014**	**2015**	**2016**	**2017**	**2018**
С терифлуномидом	0,00	0,00	593 429,47	1 234 342,59	1 533 224,88
Без терифлуномида	0,00	0,00	593 429,47	2 231 995,32	3 456 334,79
Разница	0,00	0,00	0,00	997 652,73	1 923 109,92
Затраты на мониторинг терапии, руб.	**2014**	**2015**	**2016**	**2017**	**2018**
С терифлуномидом	1 374 025 243,26	1 481 288 441,10	1 588 628 095,22	1 720 927 303,63	1 823 487 340,79
Без терифлуномида	1 374 025 243,26	1 481 288 441,10	1 588 628 095,22	1 696 377 777,58	1 803 148 499,79
Разница	0,00	0,00	0,00	24 549 526,05	20 338 841,00
Затраты на терапию обострений, руб.	**2014**	**2015**	**2016**	**2017**	**2018**
С терифлуномидом	169 857 966,82	181 577 578,07	189 494 150,22	201 429 971,35	213 703 257,05
Без терифлуномида	169 857 966,82	181 577 578,07	189 494 150,22	195 553 140,28	202 539 465,85
Разница	0,00	0,00	0,00	5 876 831,06	11 163 791,21
Общие затраты, руб.	**2014**	**2015**	**2016**	**2017**	**2018**
С терифлуномидом	11 635 397 796,84	12 136 960 216,23	13 235 940 849,78	14 908 830 663,19	16 406 368 100,05
Без терифлуномида	11 635 397 796,84	12 136 960 216,23	13 235 940 849,78	15 148 068 132,89	16 893 811 827,74
Разница	0,00	0,00	0,00	239 237 469,70	487 443 727,70

www.pharmacoeconom.com

Отклонение показателя снижения затрат на терапию ПИТРС с включением терифлуномида от затрат на лечение пациентов без его применения рассчитано по формуле:

[Затраты на терапию натализумабом в существующем сценарии в 2017 году - Затраты на терапию терифлуномидом в новом сценарии в 2017 году/ (Затраты на терапию натализумабом в существующем сценарии в 2017 году)]*100% =

[(1693 человек * 1 284 135 руб.) - (1690 человек * 620 019,40 руб.) / 1693 человек * 1 284 135 руб.)]*100% = **51,80%.**

Анализ чувствительности

При учете снижения цен на все препараты, кроме терифлуномида, на 10%:

При учете скидки, равной 10%, на все препараты, кроме терифлуномида, включение терифлуномида в программу «7 высокозатратных нозологий» для применения в популяции анализа предполагает экономию на закупку лекарственных препаратов 131 488 032,01 руб. в 2017 году и 252 467 812,95 руб. в 2018 году федерального бюджета и экономию в объемах 102 059 327,62 руб. и 222 888 290,66 руб., соответственно, бюджетов федеральных и региональных органов государственной власти Российской Федерации в сфере охраны здоровья.

При учете снижения цен на все препараты, кроме терифлуномида, на 17,5%:

При учете скидки, равной 17,5%, на все препараты, кроме терифлуномида, включение терифлуномида в программу «7 высокозатратных нозологий» для применения в популяции анализа предполагает экономию на закупку лекарственных препаратов 28 604 425,45 руб. в 2017 году и 54 051 235,18 руб. в 2018 году федерального бюджета и экономию в объемах 24 471 712,88 руб. в 2018 году бюджетов федеральных и региональных органов государственной власти Российской Федерации в сфере охраны здоровья. В таком случае, в 2017 году применение терифлуномида окажется дороже на 824 278,93 руб.

Обсуждение

Впервые в российских условиях был проведен анализ влияния включения препарата терифлуномид (Абаджио) на бюджеты федеральных и региональных органов государственной власти Российской Федерации в сфере охраны здоровья для обеспечения пациентов с ремиттирующе-рецидивирующим рассеянным склерозом в качестве терапии первой линии. Сравнивались два сценария:

- существующий (без применения терифлуномида), когда всем больным на первой линии терапии, у которых показатель инвалидизации по шкале EDSS увеличился в диапазоне от 0,5 до 1,49 баллов и зарегистрировано минимум одно обострение и больным, у которых отмечалось нарастание показателя EDSS на 1,5 балла и больше и зафиксировано одно и более обострений в год, назначался натализумаб;
- новый, когда терифлуномид назначался пациентам, у которых EDSS увеличился в диапазоне от 0,5 до 1,49 баллов, а натализумаб больным, у которых показатель EDSS увеличился на 1,5 балла и больше, и зафиксировано у них одно и более обострений в год.

Затраты на лекарственную терапию с использованием различных лекарственных средств рассчитывались путем суммирования затрат на: лекарственный препарат, его введение и мониторинг за терапией, лекарственную терапию обострений (амбулаторное и стационарное ведение пациента). В результате было показано, что затраты на ПИТРС в 2016 году в обоих сценариях составили 11 457 225 174,87 руб., в 2017 году для сценария без включения терифлуномида - 13 253 905 219,70 руб., с включением терифлуномида - 12 985 239 045,62 руб.; в 2018 году без включения терифлуномида - 14 884 667 527,32 руб., с включением терифлуномида - 14 367 644 277,33 руб. Затраты на ведение пациентов, включая затраты на лекарственную терапию ПИТРС, в 2016 году составляют 13 235 940 849,78 руб. Отсутствие терифлуномида в терапии связано с затратами на ведение больных, равными 15 148 068 132,89 руб. в 2017 году и 16 893 811 827,74 руб. в 2018 году. Включение терифлуномида в программу «7 высокозатратных нозологий» связано с затратами на терапию, равными 14 908 830 663,19 руб. в 2017 году и 16 406 368 100,05 руб. в 2018 году.

Выводы

1. Включение терифлуномида в программу «7 высокозатратных нозологий» и его применение у пациентов с рассеянным склерозом, EDSS которых увеличился в диапазоне от 0,5 до 1,49 баллов, является бо-

лее экономически выгодным, чем его отсутствие в данной программе.
2. Экономия затрат на использование ПИТРС в случае включения терифлуномида в программу «7 высокозатратных нозологий» составит 268 666 174,08 руб. в 2017 г. и 517 023 249,99 руб. в 2018 г.
3. Включение терифлуномида приведет к экономии общих затрат 239 237 469,70 руб. и 487 443 727,70 руб. в 2017 и 2018 году соответственно.
4. Отклонение показателя снижения затрат на терапию ПИТРС с включением терифлуномида от затрат на ведение пациентов без его применения равно 51,80%.

Ограничения модели

Представляя результаты данного исследования необходимо принимать во внимание ограничения модели:

1. Данные по эффективности были взяты из канадского мета-анализа в связи с наиболее полным представлением результатов сравнительной оценки всех анализируемых препаратов. В мета-анализ не были включены данные исследования TOWER, в котором терифлуномид 14 мг показал большую эффективность по показателям Среднегодовой Частоты Обострений и Стойкого Прогрессирования Инвалидизации в течение 12 недель. В мета-анализе не учитывалось, что в исследовании TEMSO только 91% пациентов были с ремиттирующим рассеянным склерозом, а 9% пациентов были с вторично-прогрессирующим РС или первично-прогрессирующим РС, в результате данные эффективности (Среднегодовой Частоты Обострений и Стойкого Прогрессирования Инвалидизации в течение 12 недель) терифлуномида 14 мг могут получиться ниже, чем в популяции исследуемых без вторично-прогрессирующего РС и первично-прогрессирующего РС.
2. Затраты на ведение больных рассчитывались на основании данных Московского фонда ОМС. В других регионах эти затраты могут быть ниже, что существенно не влияет на результаты анализа.
3. Доли пациентов и затраты рассчитывались на основании данных 2016-2018 гг. (популяция: 3380 пациентов).
4. В модели не учитывалась инфляция и дисконтирование. Предположено также, что стоимость медицинских услуг останется прежней для 2017 и 2018 гг., а популяция Российской Федерации и заболеваемость рассеянным склерозом в России не изменится.

Список литературы

1. Мирошникова В.В., Саранов А.А., Аракелян А.С., Рыбак В.А. Современная терапия рассеянного склероза // Лекарственный вестник. – 2013. – № 1 (49). – Т. 7.
2. Бойко А.Н. Сравнительный анализ клинико-демографических параметров РС с ранним дебютом в двух популяциях (Москва, Россия и Ванкувер, Канада) I А.Н. Бойко, О.В. Быкова, С.Н. Федосова и др. II Нейроиммунология. — 2003. №1. — С. 38—44.
3. Электронный ресурс URL: http://www.center-hc.ru/diseases/multiple_sclerosis/epidemiology_of_multiple_sclerosis.htm. (дата обращения: 29.02.2016)
4. Шмидт Т.Е., Яхно Н.Н. Рассеянный склероз: руководство для врачей. – М: МЕДпресс-информ, 2010.
5. Lublin F., Reingold S.C., Cohen J.A. et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. Neurology 2014; 83:278-286.
6. Электронный ресурс URL: http://www.dissercat.com/content/epidemiologiya-i-klinicheskaya-kharakteristika-rasseyannogo-skleroza-v-g-irkutske. (дата обращения: 29.02.2016)
7. Global economic impact of multiple sclerosis. Literature Review Prepared for Multiple Sclerosis International Federation London, United Kingdom.
8. Munschauer F. et al. Rationale for early treatment with interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis Clin Ther. 1997;19:868.
9. Завалишин И.А., Пирадов М.А., Бойко А.Н., Никитин С.С., Спирин Н.А., Переседова А.В. «Аутоиммунные заболевания в неврологии» том 1. РООИ «Здоровье человека», Москва 2014.
10. Лихачев С.А., Буняк А.Г. Фармакоэкономические исследования препаратов иммуномодулирующего действия при лечении рассеянного склероза // Медицинские новости. – 2012. – №1. – С. 45-49.
11. Шварц Г.Я. Фармакоэкономическое обоснование применения лекарственных препаратов превентивного ряда в лечении больных рассеянным склерозом I Г.Я. Шварц II Неврологический журнал. — 2001. №1. — С. 43—47.
12. CADTH Therapeutic Review: Comparative Clinical and Cost-Effectiveness of Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, October 2013 Volume 1, Issue 2B Updated March 2014.
13. Leist T, Freedman MS, Kappos L et al. Pooled safety data from three placebo-controlled teriflunomide studies. Mult Scler 2013; 19: 74 P633.
14. Bertolotto A., Capobianco M., Amato M.P. et al. Guidelines on the clinical use for the detection of neutralizing antibodies (Nabs) to IFN beta in multiple sclerosis therapy: report from the Italian Multiple Sclerosis Study group // Neurol. Sci (2014) 35:307-316.
15. Sorensen P.S., Deisenhammer F., Duda P., Hohlfeld R., Myhr K.M., Palace J., Polman C., Pozzilli C., Ross C. (2005) Guidelines on use of anti-IFN beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis. Eur J Neurol 12:817–827.
16. Polman C.H., Bertolotto A., Deasenhammer F., Giovannoni G., Hartung H.P., Hemmer B., Killestein J., McFarland H.F., Oger J., Pachner A.R., Petkau J., Reder A.T., Reingold S.C., Schellekeng H., Sorensen P.S. (2010) Recommendations for clinical use of data on neutralizing antibodies to interferon-beta therapy in multiple sclerosis. Lancet Neurol 9(7):740–750.
17. Paolicelli D., D'Onghia M., Pellegrini F., Direnzo V., Iaffaldano P., Lavolpe V., Trojano M. (2013) The impact of neutralizing antibodies on the risk of disease worsening in interferon b-treated relapsing multiple sclerosis: a 5 year post-marketing study. J Neurol 260(6):1562–15687.
18. R.A. Farrel, G. Giovannoni. Current and future role of Interferon beta in therapy of Multiple Sclerosis. J Int Cyt Res 2010; 30 (10): 715-726.
19. Hartung H., Munshauer F. Assessment and management of neutralizing antibodies in patients with multiple sclerosis // J. Neurol. – 2004. – Vol. 251 (Suppl. 2). – P. 40-42.
20. Rudick R., Simonian N., Alam J. et al. Incidence and significance of neutralizing antibodies to interferon beta-1b in MS// Neurology. – 1998. – Vol. 50. – P. 1266-1272.
21. Sorensen P., Ross C. et al. Clinical importance of neutralizing antibodies against interferon beta in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis // Lancet. – 2003. – Vol.362. – P.1184-1191.
22. Vartanian T., Sorensen P., Rice G. Impact of neutralizing antibodies on the clinical effect of interferon beta in multiple sclerosis // J. Neurol. – 2004. – Vol. 251 (Suppl. 2). – P.25-30.
23. Devonshire V., Lapierre Y., Macdonell R., Ramo-Tello C., Pattie F., Fontoura P., Suchet L., Hyde R., Balla I., Frohman E.M., Kieseier B.C. The Global Adherence Project (GAP): a multicenter observational study on adherence to disease-modifying therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis // European Journal of Neurology 2010.
24. Oura A., Kovac L., Sasa-Sega. Adherence to disease-modifying therapies and attitudes regardingdisease in patients with multiple sclerosis // Clinical Neurology and Neurosurgery 115S (2013) S6– S11.
25. Сидоренко Т.В. Приверженность длительной терапии препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.13 – нервные болезни/ Сидоренко Татьяна Валерьевна. – М., 2009. – 22с.
26. O'Connor P., Li D., Freedman M. et al. A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. Neurology. 2006; 66(6): 894-900
27. O'Connor P., Wolinsky J.S., Confavreux C. et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. The New England Journal of Medicine. 2011;365(14):1293-1303
28. Tallantyre E., Evangelou N., Constantinescu C.S. Spotlight on teriflunomide. The International MS Journal 2008; 15: 62-68
29. Press release Genzyme to Feature Multiple Sclerosis Pipeline and Present New Data on Aubagio and Lemtrada at ECTRIMS 2014. September 8, 2014
30. Sullivan S., Mauskopf J., Augustovski F., Penna P., Barrios J.M., Shau W.Y. Budget Impact Analysis – Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force // Value in Health 17 (2014) 5-14.
31. Электронный ресурс URL: http://www.gks.ru/ (дата обращения: 1.03.2016).
32. Электронный ресурс URL: http://zakupki.gov.ru/ (дата обращения: 1.03.2016).
33. Gold R et al. Therapeutic goals of platform and escalation therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis. Aktuel Neurol. 2012;39 (7): 342-350.
34. Электронный ресурс URL: http://grls.rosminzdrav.ru (дата обращения: 3.03.2016).
35. Инструкция по медицинскому применению препарата Абаджио (терифлуномид). Электронный ресурс URL: https://health.mail.ru/drug/abadzhio/ (дата обращения: 1.03.2016).
36. Электронный ресурс URL: http://ructrims.itdevelopers.ru/ (дата обращения: 29.02.2016).
37. Электронный ресурс URL: http://www.mgfoms.ru (дата обращения: 1.03.2016).

www.pharmacoeconom.com