№3 Том3 2015

Фармакоэкономика
теория и практика

www.pharmacoeconom.com

Pharmacoeconomics
theory and practice

№3 Volume3 2015

- ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОРОГА «ГОТОВНОСТИ ПЛАТИТЬ» ПРИ ОДОБРЕНИИ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В УСЛОВИЯХ РОССИЙСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, РАССЧИТАННОГО НА ОСНОВЕ ПАРИТЕТА ПОКУПАТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ

- ОРИГИНАЛЬНЫЕ РОССИЙСКИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

www.pharmacoeconom.com

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НА БЮДЖЕТ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНЫХ ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ VIII У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ А

Мелик-Гусейнов Д.В.

НП «Центр социальной экономики», г. Москва

Резюме: *появление современных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VIII позволило перевести качество и безопасность оказываемой пациентам с гемофилией А помощи на более высокий уровень. До 2015 года в рамках федеральной программы льготного лекарственного обеспечения «7 нозологий» пациенты имели доступ только к полноцепочечным рекомбинантным факторам свертывания крови VIII (МНН октоког альфа), а в 2015 году также получили доступ к впервые включенному в программу фактору VIII с удаленным В-доменом (МНН мороктоког альфа). В ходе проведенной нами оценки клинических и экономических характеристик данных препаратов было выявлено, что затраты на терапию пациентов с использованием полноцепочечных факторов ниже, чем при факторах с удаленным В-доменом, что обусловлено более низкой вероятностью образования ингибиторов и клинически доказанным снижением частоты кровотечений при проведении профилактической терапии при использовании полноцепочечных факторов, а также более высоким потреблением факторов с удаленным В-доменом для эффективной профилактики кровотечений. Как следствие, клинически необоснованный перевод пациентов с полноцепочечных препаратов на препараты с удаленным В-доменом требует повышения бюджета программы «7 нозологий» по сравнению с 2014 годом.*

Ключевые слова: *гемофилия А, программа «7 нозологий», рекомбинантные факторы свертывания крови, полноцепочечный фактор крови VIII, фактор крови VIII с удаленным В-доменом, влияние на бюджет, прямые затраты.*

Гемофилия А — это тяжелое наследственное заболевание, характеризующееся нарушением процесса свертываемости крови, обусловленным снижением или отсутствием синтеза фактора свертывания крови VIII (далее – фактора VIII) [1]. Отсутствие или недостаток фактора VIII приводит к продолжительным кровотечениям, возникающим при хирургических вмешательствах, а также при незначительных травмах или спонтанно. Наиболее часто кровоизлияния происходят в суставы (гемартрозы) и мышцы, приводя к дегенеративным изменениям, снижая качество жизни пациентов и их трудоспособность. Возможны также жизнеугрожающие кровотечения, в частности, в головной мозг и другие жизненно важные органы, что повышает риск летального исхода [2].

Частота гемофилии А в мире по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) колеблется от 5 до 10 случаев на 100 тыс. новорожденных мальчиков [3]. На долю гемофилии приходится до 95% всех наследственных расстройств свертывания крови в РФ, требующих терапии, при этом гемофилия А (МКБ 10 – D 66.0) встречается чаще, чем гемофилия В, и составляет 80 – 85% от общего числа случаев [4]. В настоящее время в России зарегистрировано 6 793 пациента с гемофилией, из них 5 801 – с гемофилией А [4].

Тяжелая форма гемофилии, которая характеризуется снижением уровня фактора свертываемости крови менее 1%, выявляется в раннем детском возрасте и характеризуется посттравматическими и спонтанными кровоизлияниями в суставы, мышцы, внутренние органы, частота которых может достигать 20 – 30 в год. Данная форма гемофилии встречается наиболее часто (около 70% всех случаев) и чаще всего приводит к инвалидизации пациентов при недостаточной терапии.

По данным исследований, среднетяжелая форма (уровень фактора от 1 до 5%) гемофилии встречается в 4% всех случаев и для нее характерно развитие умеренно выраженного геморрагического синдрома с кровоизлияниями в суставы и мышцы. Диагноз устанавливается в подростковом возрасте и позже.

При легкой форме гемофилии, встречающейся менее чем в 30% случаев, уровень фактора превышает 5%, а для клинического течения характерны редкие и менее интенсивные кровотечениями, которые развиваются после травмы или оперативного вмешательства [1, 2].

На данный момент единственным терапевтическим подходом к ведению пациентов с гемофилией А является пожизненная заместительная гемостатическая терапия плазматическими или рекомбинантными факторами свертывания крови VIII (уровень убедительности доказательств А), относящимися к АТХ-группе «B02BD Факторы свертывания крови» и представленными в РФ четырьмя международными непатентованными наименованиями (МНН) и более чем 15 торговыми наименованиями (ТН) [2]. Данные препараты назначаются в режимах «по требованию» и «профилактика» взрослым пациентам и пациентам детского и подросткового возраста в зависимости от тяжести течения заболевания [1, 5].

Одним из самых тяжелых осложнений заместительной терапии при гемофилии А является выработка в организме человека ингибиторов к фактору VIII, что приводит к неэффективности терапии препаратами фактора VIII. Для ингибиторной формы заболевания характерно развитие длительных трудно купируемых кровотечений, в том числе и жизнеугрожающих, обусловленных абсолютной неэффективностью терапии концентратами фактора VIII. Для этих пациентов существенно меняются подходы к терапии, что сопровождается значимым увеличением затрат [6].

В соответствии с Боннским протоколом, пациентам с высоким титром ингибитора назначается режим лечения, включающий высокие дозы препаратов фактора VIII; данный режим называется индукцией иммунной толерантности (ИИТ) и, при успешном завершении данного курса лечения, пациенты возвращаются на заместительную терапию препаратом фактора VIII. Купирование и профилактика кровотечений у пациентов с ингибиторной формой гемофилии проводится только препаратами с шунтирующим механизмом действия. На данный момент, на российском фармацевтическом рынке присутствует несколько ЛС, обладающих шунтирующим механизмом действия: антиингибиторный коагулянтный комплекс (АИКК) и эптаког альфа [активированный] [5].

В связи с тем, что дебют заболевания часто приходится на детский возраст, суммарные расходы на каждого отдельного пациента на протяжении его жизни обуславливают значительное экономическое влияние. Вместе с этим, пожизненная заместительная терапия факторами свертывания крови является единственным терапевтическим подходом на данный момент, а раннее начало лечения наряду с реализацией профилактической модели лечения позволяют пациентам вести полноценный образ жизни, продолжительность которой приближается к продолжительности жизни в здоровой популяции.

Мелик-Гусейнов Д.В. - тел.: 8(495)984-06-22, e-mail: davidm-g@mail.ru

www.pharmacoeconom.com

Исходя из вышесказанного, проблему выбора медицинских технологий для лечения гемофилии А в современном здравоохранении следует рассматривать с позиции клинической и экономической эффективности.

Изначально терапия пациентов с гемофилией А осуществлялась только с использованием плазматических факторов свертывания крови, полученных из плазмы доноров, и только в начале 2000-ых годов на международном фармацевтическом рынке были представлены первые рекомбинантные препараты факторов свертывания крови. Преимуществом применения рекомбинантных препаратов является более высокая безопасность в связи с отсутствием в их составе компонентов донорской плазмы крови. До настоящего времени в рамках программы «7 нозологий» пациенты имели доступ как к плазматическим препаратам фактора свертывания крови VIII, так и к рекомбинантному препарату октоког альфа. В 2014 году состоялся пересмотр программы «7 нозологий», в ходе которого список рекомбинантных препаратов для терапии гемофилии А был дополнен препаратом мороктоког альфа. Включение новой молекулы в данную федеральную программу повлекло за собой необходимость проведения фармакоэкономической оценки.

Фармакоэкономическая модель оценки влияния на бюджет применения рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови VIII, использованная в ходе представленного анализа, была разработана в 2013 году и одобрена Национальным институтом здоровья и клинического совершенства (NICE, Великобритания). Данная модель имеет положительный международный опыт применения и может использоваться для оценки экономической эффективности программ лекарственного обеспечения пациентов с гемофилией А.

Исследование проведено в соответствии с данными по популяции больных с гемофилией А, эффективности и безопасности назначаемых технологий и их стоимости в РФ. Приоритетным источником данных о популяции пациентов, эффективности и безопасности терапии являлись отечественные опубликованные клинические исследования и другие официальные источники информации; при отсутствии локальных данных были использованы зарубежные данные с ориентиром на наиболее достоверные источники – мета-анализы и систематические обзоры литературы.

Была проведена оценка затрат на годовой курс терапии пациентов с гемофилией А в режимах «по требованию» и «профилактика» полноцепочечным рекомбинантным фактором VIII (full-length recombinant factor VIII – FL-rFVIII, МНН октоког альфа) и фактором VIII с удаленным В-доменом (B-domain deleted recombinant factor – BDD-rFVIII, МНН мороктоког альфа) с учетом их эффективности и безопасности, представленной частотой кровотечений при обоих режимах терапии, и вероятностью развития ингибиторной формы гемофилии. На основании оцененных годовых курсов терапии был проведен анализ влияния на бюджет с учетом популяции пациентов, получающих рекомбинантные препараты в РФ.

Структура модели, представленная на рисунке 1, подразумевает, что существует популяция пациентов детского и взрослого возраста, которые получают терапию рекомбинантными факторами VIII в режимах «по требованию» или «профилактика». Данная терапия длится в течение всего анализируемого года и прерывается только в случае появления ингибиторов к факторам свертывания крови. В этом случае пациенты переводятся на ИИТ вплоть до элиминации ингибитора или до признания ИИТ неэффективной. В случае элиминации ингибитора пациенты переходят на терапию рекомбинантными факторами VIII в профилактическом режиме, а в случае неудачи – на терапию шунтирующими препаратами в режимах «по требованию» и «профилактика».

В ходе проведенного исследования, эффективность и безопасность, используемые в дальнейшей оценке затрат, были выражены частотой кровотечений при профилактическом режиме и режиме «по требованию», а также вероятностью развития ингибиторной формы гемофилии.

Полученные затраты на годовой курс фармакотерапии препаратами полноцепочечного фактора VIII и фактора VIII с удаленным В-доменом были непосредственно использованы в дальнейшем анализе влияния на бюджет, в то время как итоговые затраты на ИИТ и терапию шунтирующими препаратами были пересчитаны с учетом вероятности возникновения ингибиторов и необходимости назначения шунтирующей терапии.

В ходе анализа затрат были оценены следующие статьи, затраты на которые были положены в основу анализа влияния на бюджет:

1. Терапия рекомбинантными препаратами полноцепочечного фактора VIII и фактора VIII с удаленным В-доменом в режимах «по требованию» и «профилактика»;
2. Терапия в режиме ИИТ;
3. Терапия шунтирующими препаратами: АИКК и эптаког альфа.

Полученные данные анализа влияния на бюджет были экстраполированы на всю популяцию пациентов с гемофилией А, получающих терапию рекомбинантными препаратами, и позволили оценить экономическое влияние переключения пациентов с одной технологии на другую.

Проведенный в рамках представленного исследования анализ эффективности и безопасности позволил выявить и сформулировать ряд основных различий между изучаемыми препаратами с точки зрения фармакокинетики, потребления и иммуногенности. Полученные результаты представлены на рисунке 2.

www.pharmacoeconom.com

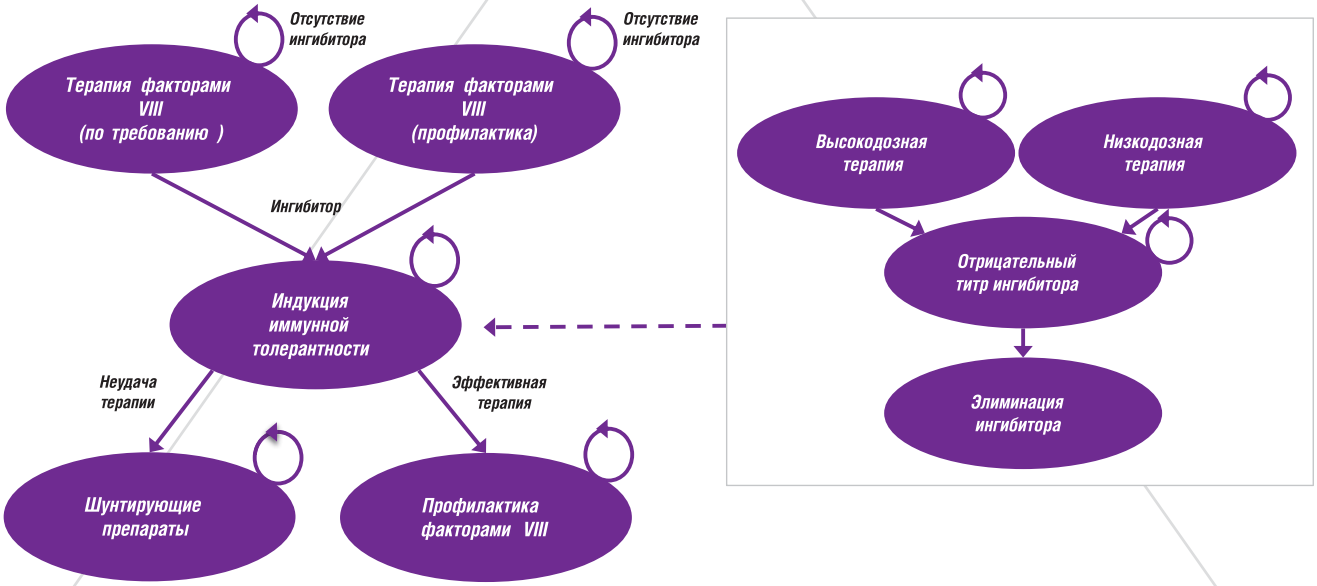

Рисунок 1. Структура модели оценки влияния на бюджет применения рекомбинантных факторов VIII у пациентов с гемофилией А.

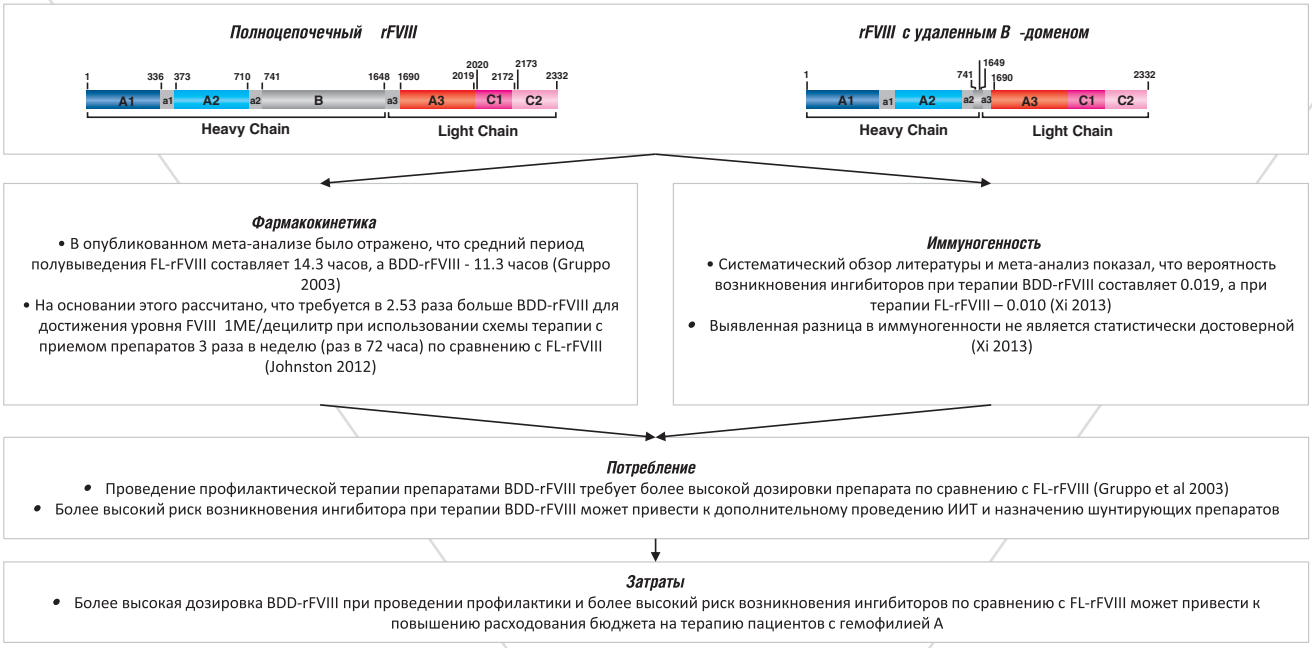

Рисунок 2. Результаты анализа эффективности и безопасности полноцепочечных рекомбинантных факторов и рекомбинантных факторов с удаленным В-доменом.

С точки зрения фармакокинетики, непосредственно влияющей на клинические свойства препарата, были выявлены следующие особенности:

• В опубликованном мета-анализе было отражено, что средний период полувыведения полноцепочечных факторов составляет 14.3 часов, а факторов с удаленным В-доменом – 11.3 часов [13]

• На основании этого рассчитано, что требуется в 2.53 раза больше факторов с удаленным В-доменом для достижения уровня фактора VIII 1МЕ/децилитр при использовании схемы терапии с приемом препаратов 3 раза в неделю (раз в 72 часа) по сравнению с полноцепочечными факторами [14]

С точки зрения иммуногенности были выявлены следующие основные различия:

• Систематический обзор литературы и мета-анализ показал, что вероятность возникновения ингибиторов при терапии факторами с удаленным В-доменом составляет 0.019, а при терапии полноцепочечными факторами – 0.010 в год в популяции ранее леченных пациентов [15]

• Данный показатель в месяц составил 0.000837 и 0.001597 для полноцепочечных факторов и факторов с удаленным В-доменом соответственно

• Выявленная разница в иммуногенности не является статистически достоверной [15]

Также данные препараты были рассмотрены с точки зрения особенностей применения, к которым были отнесены следующие:

• Проведение профилактической терапии препаратами фактора VIII с удаленным В-доменом требует более высокого потребления препарата по сравнению с полноцепочечными факторами [13]

• Более высокий риск возникновения ингибитора при терапии факторами с удаленным В-доменом требует дополнительного проведения ИИТ и назначения шунтирующих препаратов

Показателями эффективности, включенными в проведенный нами анализ, являлись частота кровотечений при режимах терапии «по требованию» и «профилактика» при применении препаратов сравнения, а показателями безопасности - вероятность развития ингибиторов для каждой из технологий. Критерии эффективности и безопасности, а также источники данных, представлены в таблице 1.

Анализ литературы выявил, что частота кровотечений при терапии по требованию между изучаемыми технологиями не отличается. В то же время при профилактическом режиме терапии частота кровотечений отличается: для полноцепочечных факторов она составляет 0.55 в месяц, а для факторов с удаленным В-доменом – 1.4 в месяц (исходя из 6.6 и 16.8 кровотечений в год соответственно) [13].

Таблица 1. **Показатели эффективности и безопасности, использованные в ходе проведения исследования.**

Показатель	Рекомбинантные факторы свертывания крови VIII		Источник данных	Уровень доказательности и убедительности
	полноцепочечные	с удаленным В-доменом		
Частота кровотечений в месяц (режим по требованию)	2.7	2.7	Ежегодная частота кровотечений, равная 32.3*	
Частота кровотечений в месяц (профилактика)	0.55	1.4	Gruppo RA et al. [13]	IA
Вероятность появления ингибиторов у ранее нелеченых пациентов, в месяц	0.007934	0.007934	Iorio A et al. [16]	IA
Вероятность появления ингибиторов у ранее леченых пациентов, в месяц	0.000837	0.001597	Xi M et al. [15]	IA

*Среднее число кровотечений у одного больного с тяжелой формой гемофилией А было рассчитано на основании результатов 4 крупных исследований (Miners AH et al 1998, Schramm W et al 2002, Tagliaferri A et al 2008 и Valentino LA 2012) и составило около 32,3 в год.

Вместе с этим следует отметить, что в мета-анализе Gruppo RA et al. установлено, что проведение в течение года профилактической терапии препаратами с удаленным В-доменом ведет к увеличению потребления препарата на 36% по сравнению с полноцепочечными препаратами, что также оказывает влияние на общий бюджет терапии пациентов с гемофилией А [13].

Параметры популяции пациентов и назначение препаратов в различных режимах терапии, использованные в ходе анализа, представлены в таблице 2. Первый столбец таблицы отображает параметр, второй столбец – его базовое числовое выражение.

Таблица 2. **Параметры популяции пациентов и назначаемой терапии, использованные в ходе анализа затрат (на основании открытых данных федеральной статистики и Министерства Здравоохранения РФ, а также исходя из данных экспертов).**

Параметр	Базовый показатель
Параметры популяции пациентов	
Взрослые пациенты, %	50.0
Пациенты детского и подросткового возраста, %	50.0
Ранее не леченые пациенты, %	5.7
Ранее леченые пациенты, %	94.3
Вес взрослого пациента, кг	70.0
Вес ребенка, ранее получавшего лечение, кг	35.0
Вес ребенка, ранее не получавшего лечение, кг	14.0
Параметры назначения препаратов FVIII	
Взрослые пациенты, терапия по требованию, %	59.0
Взрослые пациенты, профилактика, %	41.0
Дети и подростки, терапия по требованию, %	30.0
Дети и подростки, профилактика, %	70.0
Шунтирующая терапия	
Эптаког альфа, %	50
Антиингибиторный коагулянтный комплекс, %	50

Все приведенные параметры использовались для анализа затрат и позволили выявить средние итоговые затраты на ведение пациента с использованием полноцепочечных препаратов и препаратов с удаленным В-доменом с учетом локальных особенностей.

При оценке затрат на месячный и годовой курсы терапии пациентов с гемофилией А были использованы средние дозировки препаратов согласно инструкциям по применению, указанные в таблице 3.

Таблица 3. **Дозировки препаратов, использованные в исследовании.**

Режим терапии	Дозировка
По требованию	
FL-rFVIII по требованию - МЕ/кг массы тела	30
BDD-rFVIII по требованию - МЕ/кг массы тела	30
FL-rFVIII по требованию - число введений на кровотечение	1.25
BDD-rFVIII по требованию - число введений на кровотечение	1.25
FL-rFVIII по требованию - частота кровотечений в месяц	2.7
BDD-rFVIII по требованию - частота кровотечений в месяц	2.7
Профилактика	
FL-rFVIII профилактика - потребление (МЕ/кг/месяц)	260
BDD-rFVIII профилактика - % повышения дозы [14]	36.0%
BDD-rFVIII профилактика - потребление (МЕ/кг/месяц)	354
FL-rFVIII профилактика - частота кровотечений в месяц [14]	0.55
BDD-rFVIII профилактика - частота кровотечений в месяц	1.4

Согласно инструкциям препаратов МНН октоког альфа (ТН Адвейт, Рекомбинат, Когенэйт ФС) и мороктоког альфа (ТН Октофактор, Рефакто АФ), дозировка на купирование одного кровотечения для всех этих препаратов сопоставима и рассчитывается исходя из следующих данных: легкое кровотечение 20-40 МЕ/кг и гемартроз - 30-60 МЕ/кг. Таким образом, в качестве среднего значения было принято 30 МЕ/кг.

Необходимость повышения дозировки препаратов с удаленным В-доменом при проведении профилактической терапии основывалась на данных мета-анализа Gruppo RA et al. [13].

Представленные параметры эффективности и безопасности технологий были использованы для оценки общей стоимости терапии пациентов и дальнейшей оценки влияния на бюджет. Полученные средние затраты на ведение одного среднестатистического пациента в год представлены в таблице 4.

Таблица 4. **Затраты на ведение одного среднестатистического пациента с использованием рекомбинантных препаратов в год.**

Препарат	Полноцепочечные факторы свертывания крови VIII	Факторы свертывания крови с удаленным В-доменом
Стоимость 1 МЕ*	11.86 руб.	11.27 руб.
Рекомбинантные факторы VIII	1 369 357 руб.	1 723 650 руб.
ИИТ	213 594 руб.	393 188 руб.
Шунтирующие препараты	0 руб.**	0 руб.**
ИТОГ	1 582 951 руб.	2 116 838 руб.

*в анализе использовалась финальная цена федерального тендера 2015 года без НДС для формы выпуска 1 000 МЕ как наиболее часто потребляемой в РФ.
**допущение - в рамках горизонта, равного 1 году, в популяции пациентов, равной 1 200, терапия ИИТ будет эффективна в 100% случаев.

С целью определения влияния на бюджет системы здравоохранения переключения пациентов с одного рекомбинантного препарата на другой нами были смоделированы 2 ситуации:

- бюджет программы «7 нозологий», при котором 100% пациентов получали только полноцепочечные факторы VIII;
- бюджет программы «7 нозологий», в которую был включен фактор с удаленным В-доменом, и при котором определенная доля пациентов была переведены на новую терапию.

Популяция пациентов, получающих терапию рекомбинантными препаратами, составила порядка 1 200 пациентов, из которых 50% приходилось на детей и подростков.

Результаты анализа влияния на бюджет представлены на рисунке 3.

При тендерной стоимости полноцепочечных факторов, равной 11,86 руб. за МЕ, суммарные затраты на моделируемую популяцию пациентов с учетом распределения пациентов по типам терапии, а также с учетом ее эффективности и безопасности при проведении профилактики полноцепочечными факторами в год составили порядка 1 млрд. 900 руб. Моделируемый бюджет с учетом перевода 50% пациентов на факторы с удаленным В-доменом при стоимости МЕ, равной 11,27 руб., в свою очередь превысит бюджет при 100% потреблении полноцепочечных факторов на 17% и составит 2 млрд. 220 млн. руб. Перевод 100% пациентов в свою очередь потребует дополнительных затрат в объеме 640,6 млн. руб. или повышения на 34%.

Таким образом, применение препарата октоког альфа для терапии пациентов с гемофилией А в рамках программы «7 нозологий» как с учетом средней зарегистрированной стоимости 1 международной единицы, так и с учетом истории финальных тендерных цен 2014 года является экономически целесообразным и позволит достичь наиболее оптимального расходования бюджетных средств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Суммарные затраты на ведение одного пациента с использованием полноцепочечного фактора свертывания VIII (МНН октоког альфа) с учетом тендерной стоимости 1 международной единицы 11,86 руб. составляют 1 582 951 руб. в год, а при использовании факторов с удаленным В-доменом (МНН мороктоког альфа) при тендерной стоимости 1 МЕ 11,27 руб. - 2 116 838 руб. в год.

2. Разница стоимости терапии пациентов обусловлена более низкой вероятностью образования ингибиторов и клинически доказанным снижением частоты кровотечений при проведении профилактической

www.pharmacoeconomics.com

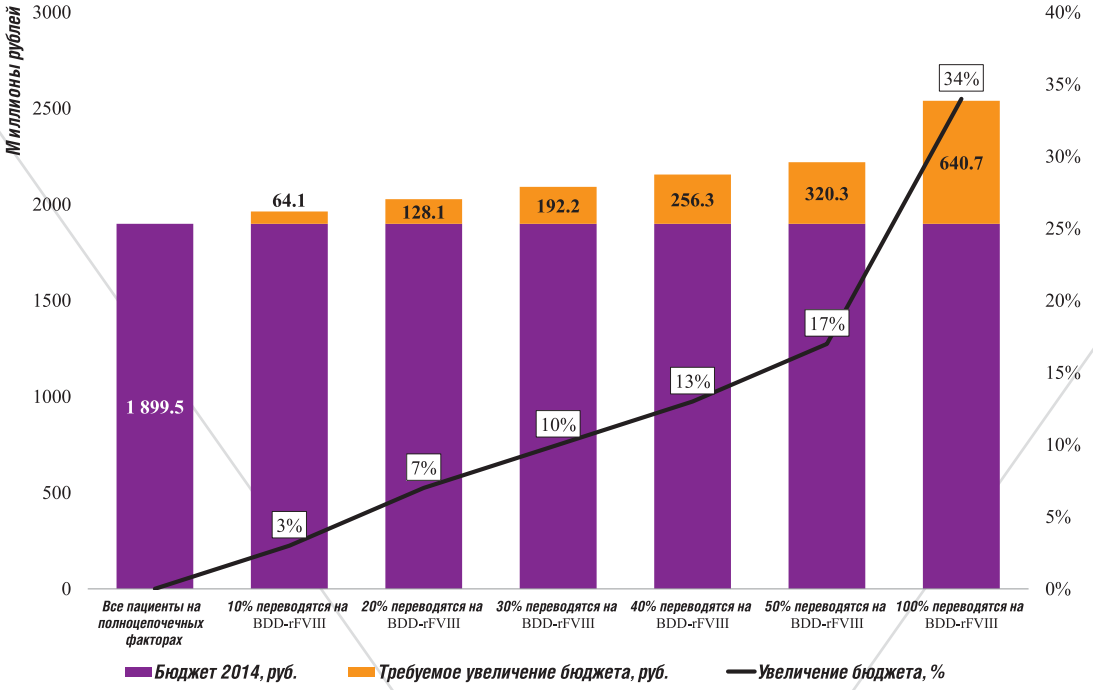

Рисунок 3. Результаты анализа влияния на бюджет с учетом текущего 100% потребления полноцепочечных факторов и перевода различной доли пациентов на включенные в 2014 году в программу «7 нозологий» факторы с удаленным В-доменом.

терапии при использовании полноцепочечных факторов, а также более высоким потреблением факторов с удаленным В-доменом для эффективной профилактики кровотечений.

3. При моделировании бюджета на популяцию 1 200 пациентов, принимающих только полноцепочечные факторы, суммарные затраты составили порядка 1 млрд. 900 млн. руб. при указанной тендерной цене.

4. При моделировании бюджета для лечения этой же популяции с учетом перевода 50% пациентов на терапию факторами с удаленным В-доменом потребуется повышение бюджета до 2 млрд. 220 млн. руб. или на 17%.

5. Перевод 100% пациентов в свою очередь потребует дополнительных затрат в объеме 640,6 млн. руб. или 34% относительно 100% применения полноцепочечных факторов.

Список литературы:

1. «Протокол ведения больных. Гемофилия» (утв. Минздравсоцразвития России 30.12.2005) // Проблемы стандартизации в здравоохранении . — 2006 . — N 3 . — С. 18-74 .
2. Srivastava A. WFH GUIDELINES. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia (2013), 19, e1–e47.
3. Delivery of Treatment for Haemophilia: Report of a Joint WHO/WFH/ISTH Meeting London, United Kingdom, 11–13 February 2002.
4. Открытое письмо Департамента лекарственного обеспечения и регулирования обращения медицинских изделий Минздрава России от 03 апреля 2014 г. №2034503/25-2 «О количестве пациентов с гемофилией, включенных в регистр»
5. Государственный реестр лекарственных средств [http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx].
6. Darby S. C., Keeling D. M., Spooner R. J. et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977–99. J. Thromb Haemost 2004; 2: 1047–54.
7. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Фармакоэкономика: общие сведения, методы исследования // Новая аптека. – 2007. – №9. – С. 73-78
8. Белоусов Ю. Б., Белоусов Д. Ю., Комарова В. П. Основы фармакоэкономических исследований // М.: ООО «Издательство ОКИ», июнь, 2000 г. — 87 стр.
9. Воробьев П. А., Авксентьева М.А., Герасимов В.Б., Сура М.В. Клинико-экономический анализ. – М.: Издательство Ньюдиамед, 2008. – 777с.
10. Ягудина Р. И., Чибиляев В. А. Использование конечных и суррогатных точек в фармакоэкономических исследованиях // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — 2010. — N2. — с.12-18
11. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Литвиненко М.М. QALY: история, методология и будущее метода // Фармакоэкономика. – 2010. – №1. – С. 7-11.
12. Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии Российской Федерации от 14 июня 2014 г. №568-ст ГОСТ «Об утверждении отраслевого стандарта «Оценка медицинских технологий»».
13. Gruppo RA, Brown D, Wilkes MM, Navickis RJ. Comparative effectiveness of full-length and B-domain deleted factor VIII for prophylaxis--a meta-analysis. Haemophilia. 2003 May;9(3):251-60.
14. Johnston A. The relevance of factor VIII (FVIII) pharmacokinetics to TDM and hemophilia a treatment: is B domain-deleted FVIII equivalent to full-length FVIII? Ther Drug Monit. 2012 Feb;34(1):110-7
15. Xi M, Makris M, Marcucci M, Santagostino E, Mannucci PM, Iorio A. Inhibitor development in previously treated hemophilia A patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. J Thromb Haemost. 2013 Sep;11(9):1655-62.
16. Iorio A et al. Rate of inhibitor development in preivously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. J Thromb Haemost 2010;8:1256-65.
17. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 01.2015) [http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx].
18. Прейскурант клинического центра первого МГМУ им. И.М. Сеченова на платные медицинские услуги [http://www.mma.ru/service/].
19. Приказ №36/55.01-06 «Об утверждении Положения об оказании платных медицинских услуг в подразделениях Клинического центра ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России».
20. Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 № 163 об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения» (вместе с ОСТ 91500.14.0001-2002)
21. Тарифное соглашение на медицинские услуги, оказываемые по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов от 25 декабря 2013 года.
22. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

www.pharmacoeconom.com