

Фармакоэкономическая целесообразность применения лекарственного препарата упадацитиниб у пациентов с ревматоидным артритом в системе здравоохранения Российской Федерации

Ли́ла А. М.¹, Зырянов С. К.², Дьяков И. Н.^{3,4}

¹ — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», Россия, Москва

² — ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Россия, Москва

³ — АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Россия, Москва

⁴ — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Россия, Москва

Аннотация. *Цель.* Оценить фармакоэкономическую целесообразность включения препарата упадацитиниб в ограничительные перечни и программы государственного финансирования для обеспечения пациентов с ревматоидным артритом. *Материалы и методы.* Дизайн исследования — ретроспективный анализ данных литературы. Методы фармакоэкономического анализа — не прямое сравнение, клинико-экономический анализ (анализ «затраты—эффективность») с использованием анализа чувствительности; анализ влияния на бюджет с использованием анализа чувствительности. Данные по эффективности анализируемых препаратов взяты из публикаций о проведенных клинических исследованиях сравниваемых препаратов; о стоимости препаратов — из государственного реестра предельных отпускных цен, данных компании-производителя. *Результаты.* По результатам непрямого сравнения в отношении частоты достижения критерия DAS28-СРБ < 2,6 эффективность препаратов тофацитиниб и барицитиниб достоверно не различается — OR=1,275 (0,842; 1,931). При этом препарат упадацитиниб позволяет достигать указанный показатель достоверно эффективнее препаратов барицитиниб — OR=1,529 (1,021; 2,292) и тофацитиниб — OR=1,95 (1,285; 2,960). Затраты на применение упадацитиниба на фоне метотрексата за 52 недели составят 654 983,88 руб. и потребуют на 4,7 % меньше, чем применение тофацитиниба или барицитиниба на фоне применения метотрексата (687 217,53 руб.). При не прямом сравнении упадацитиниб—барицитиниб через общий препарат сравнения адалимумаб, эффективность упадацитиниба в отношении частоты достижения DAS28-СРБ < 2,6 оказалась выше, чем барицитиниба на 32,3 %. При не прямом сравнении упадацитиниб—тофацитиниб при тех же условиях эффективность упадацитиниба выше таковой тофацитиниба на 57,7 %. Анализ влияния на бюджет показал, что при включении препарата упадацитиниб в перечни ЖНВЛП и ОНЛС и постепенном увеличении доли пациентов, получающих упадацитиниб вместо тофацитиниба и барицитиниба, в 1-й год до 15 %, во 2-й год — 30 %, в 3-й год — 45 % для группы 2 318 пациентов за 3 года снижение нагрузки на бюджет составит 1,4 % или 62,8 млн руб. При обеспечении упадацитинибом 100 % пациентов с первого года нагрузка на бюджет за 3 года снизится на 4,7 % или на 213,1 млн руб. в сравнении с текущим режимом. *Заключение.* Препарат упадацитиниб при меньшей курсовой стоимости обладает большей эффективностью в отношении достижения клинической ремиссии, согласно показателю DAS28-СРБ (< 2,6), в связи с чем его применение в условиях системы здравоохранения РФ для лечения пациентов с ревматоидным артритом, наряду с другими ингибиторами JAK, является фармакоэкономически обоснованным и целесообразным.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; ремиссия; DAS28-СРБ; упадацитиниб; барицитиниб; тофацитиниб; адалимумаб; фармакоэкономика; анализ затраты—эффективность; анализ влияния на бюджет

Для цитирования:

Ли́ла А.М., Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Фармакоэкономическая целесообразность применения лекарственного препарата упадацитиниб у пациентов с ревматоидным артритом в системе здравоохранения Российской Федерации // *Качественная клиническая практика.* — 2020. — №3. — С.40-51. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-40-51

Pharmacoeconomic feasibility of using the drug upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis in the healthcare system of the Russian Federation

Lila AM¹, Zyryanov SK², Dyakov IN^{3,4}

¹ — FSBSI «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova», Russia, Moscow

² — RUDN University, Russia, Moscow

³ — Non-profit organization «Scientific and Practical Centre for rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics problems», Russia, Moscow

⁴ — FSBSI «I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera», Russia, Moscow

Abstract. *Aim.* To assess the pharmacoeconomic feasibility of including the drug upadacitinib in restrictive lists and government funding programs to provide patients with rheumatoid arthritis. *Materials and methods.* Study Design — Retrospective Analysis of Literary Data. Pharmacoeconomic analysis methods — indirect comparison, clinical-economic analysis (cost-effectiveness analysis) using sensitivity analysis; budget impact analysis using sensitivity analysis. Data on the effectiveness of the analyzed drugs are taken from publications on clinical studies of the compared drugs; on the cost of drugs — the state register of marginal selling prices, data of the manufacturer's company. *Results.* According to the results of indirect comparison, with respect to the frequency of achievement of the DAS28 test (CRP) <2.6, the effectiveness of the preparations tofacitinib and baricitinib does not significantly differ — OR = 1.275 (0.842; 1.931). At the same time, the preparation upadacitinib allows to achieve this indicator reliably more effective than the baricitinib — OR = 1.529 (1.021; 2.292) and tofacitinib — OR = 1.95 (1.285; 2.960). Costs for the use of upadacitinib against the background of methotrexate for 52 weeks will amount to 654 983.88 rubles, and will require 4.7 % less costs than the use of tofacitinib or baricitinib against the background of the use of methotrexate (687 217.53 rubles). In an indirect comparison of upadacitinib-baricitinib through the general comparator adalimumab, the effectiveness of upadacitinib with respect to the frequency of achievement of DAS28-CRP <2.6 turned out to be higher than baricitinib per 32.3 %. With indirect comparison of upadacitinib-tofacitinib under the same conditions, the efficiency of upadacitinib is 57.7 % higher than that of tofacitinib. Analysis of the impact on the budget showed that with the inclusion of the drug upadacitinib in the lists of VED and ONLS and a gradual increase in the proportion of patients, receiving upadacitinib instead of tofacitinib and baricitinib in the 1st year before 15 %, in the 2nd year — 30 %, in the 3rd year — 45 % for the group of 2.318 patients for 3 years, the reduction in the budget burden will be 1.4 % or 62.8 million rubles. With the provision of upadacitinib, 100 % of patients from the first year, the budget burden for 3 years will decrease by 4.7 % or 213.1 million rubles in comparison with the current regime. *Conclusion.* The drug upadacitinib at a lower course cost has greater effectiveness in achieving clinical remission according to the indicator DAS28-CRP (<2.6), and therefore its use in the conditions of the healthcare system of the Russian Federation for the treatment of patients with rheumatoid arthritis is pharmacoeconomic and expedient.

Keywords: rheumatoid arthritis; remission; DAS28-CRP; upadacitinib; baricitinib; tofacitinib; adalimumab; pharmacoeconomics; cost-effectiveness analysis; budget impact analysis

For citation:

Lila AM, Zyryanov SK, Dyakov IN. Pharmacoeconomic feasibility of using the drug upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis in the healthcare system of the Russian Federation. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;(3):40-51. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-40-51

Введение

Ревматоидный артрит (РА) является аутоиммунным ревматическим заболеванием, для которого характерны прогрессирующая деструкция суставов и поражение внутренних органов [1, 2]. При неадекватной терапии больные РА быстро теряют трудоспособность (в 50 % случаев в течение первых 3—5 лет от момента начала заболевания), а в среднем через 20 лет более 30 % пациентов становятся полными инвалидами. Неконтролируемое системное иммунное воспаление приводит к снижению продолжительности жизни в первую очередь за счёт высокого риска развития коморбидных заболеваний (сердечно-сосудистых, системного остеопороза, тяжёлых инфекций и др.) [3, 4].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению РА, основной целью терапии является достижение ремиссии или низкой активности заболева-

ния (А;1а) [5—8]. Лечение РА следует основывать на стратегии «лечение до достижения цели» (*англ.* treat to target, T2T), которое включает следующие основные принципы: активное назначение противовоспалительной терапии с момента постановки диагноза, тщательный контроль эффективности терапии (каждые 3 мес. до достижения ремиссии, каждые 6 мес. после достижения ремиссии) с использованием объективных стандартизованных количественных методов, изменение схемы лечения при отсутствии приемлемого эффекта терапии [5, 6, 9, 10] (А;1).

Одной из групп препаратов, применяемых в настоящее время при лечении РА являются препараты-ингибиторы Янус-киназы (JAK). Семейство Янус-киназы (JAK-1, JAK-2, JAK-3 и тирозинкиназа 2 — TYK-2), а также семейство STAT (*англ.* signal transducer and activator of transcription) факторов транскрипции играют ключевую роль в цитокин-опосредованном преобразовании внутриклеточных

сигналов [11, 12]. Активность Янус-киназ связана с активностью рецепторов ИЛ-2R, ИЛ-4R, ИЛ-7R, необходимых для активации Т-клеток. Мутации в JAK-3 приводят к тяжёлому Т-клеточно-опосредованному иммунодефициту. JAK также ассоциированы с рецепторами ИЛ-6, INF-I, ИЛ-12 и др. Таким образом, ингибирование JAK-1 и JAK-3 (и в меньшей степени JAK-2 и TYK-2) оказывает противовоспалительное и костно-протективное действие, о чём свидетельствуют исследования на модели грызунов [11].

В России зарегистрировано 3 препарата этой группы: тофацитиниб, барицитиниб и упадацитиниб. Тофацитиниб включён в перечень ЖНВЛП с 25.12.2017 г. и в течение 2 лет был единственным препаратом этой группы, а 26.12.2019 г. в тот же перечень был включён и препарат барицитиниб. Таким образом, упадацитиниб остался единственным из зарегистрированных в РФ ингибиторов Янус-киназ не включённым в перечень. При этом упадацитиниб также показал высокую эффективность в отношении достижения клинической ремиссии у пациентов с РА [13]. Упадацитиниб является селективным обратимым ингибитором JAK-1. При этом угнетение активности изоформы JAK-1 на фоне упадацитиниба выражено сильнее по сравнению с JAK-2 и JAK-3. В исследованиях активности на культурах клеток с целью прогнозирования фармакодинамического ответа *in vivo* упадацитиниб демонстрировал селективность в отношении JAK-1 в 50—70 раз выше, чем в отношении JAK-2, и более чем в 100 раз выше, чем в отношении JAK-3. Приём упадацитиниба (в лекарственной форме с таблетированной формой с пролонгированным высвобождением) у здоровых добровольцев приводил к зависимому от дозы и концентрации ингибированию ИЛ-6-индуцированного (JAK-1/JAK-2) фосфорилирования STAT3 и ИЛ-7-индуцированного (JAK-1/JAK-3) фосфорилирования STAT5 в крови. Максимальное ингибирование наблюдалось через 1 ч после приёма препарата с возвращением значений показателей фосфорилирования до значений, близких к исходному уровню, по окончании применения препарата [14].

Согласно официальной инструкции по применению медицинского препарата, упадацитиниб применяют для лечения ревматоидного артрита умеренной или высокой активности у взрослых пациентов [14]. Барицитиниб является селективным и обратимым ингибитором Янус-киназы 1 и 2 типа (JAK-1 и JAK-2). В исследованиях было показано, что барицитиниб ингибирует активность JAK-1, JAK-2, тирозинкиназы-2 и JAK-3 со значениями IC_{50} (концентрация полумаксимального ингибирования) 5,9; 5,7; 53 и >400 нМ, соответственно [15]. Тофацитиниб представляет собой селективный ингибитор семейства Янус-киназ, обладающий высокой селективностью в отношении прочих киназ генома человека. По результатам исследования киназ, тофацитиниб ингибирует JAK-1, 2, 3 и в меньшей степени — тирозинкиназу-2 [16].

Целью представленного анализа была оценка фармакоэкономической целесообразности включения препарата упадацитиниб в перечни лекарственных препаратов, финансируемых за счёт средств бюджетов субъектов Российской Федерации для терапии пациентов с РА в условиях здравоохранения РФ.

Материалы и методы

Согласно проекту обновлённых клинических рекомендаций по лечению ревматоидного артрита, пациентам, не ответившим на лечение базисными противовоспалительными препаратами, рекомендуется назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или таргетных синтетических базисных противовоспалительных препаратов (тсБПВП) — на данный момент — это класс ингибиторов JAK [6]. Помимо упадацитиниба, в группу тсБПВП входят также препараты тофацитиниб и барицитиниб, все они представляют собой химически синтезированные препараты, выпускаемые в лекарственных формах для ежедневного перорального приёма в амбулаторных условиях, в связи с чем отсутствует риск развития нейтрализующих антител. Считается, что терапия тсБПВП в отличие от терапии ГИБП ассоциируется с меньшим бременем на систему здравоохранения. Препараты группы тсБПВП тофацитиниб и барицитиниб обладают сходным механизмом действия с рассматриваемым лекарственным препаратом упадацитиниб, включены в перечень ЖНВЛП, применяются по тем же показаниям и в той же клинической ситуации, что и рассматриваемый препарат. Учитывая вышеизложенное, тофацитиниб и барицитиниб выбраны в качестве препаратов сравнения с рассматриваемым упадацитинибом.

Использование упадацитиниба в сравнении с тофацитинибом и барицитинибом оценивалось в комбинации с метотрексатом для популяции пациентов с непереносимостью или отсутствием адекватного ответа на терапию одним или несколькими БПВП, которым может быть назначен препарат в соответствии с инструкцией по применению. Форма выпуска и режим применения сравниваемых препаратов приведены в табл. 1 и 2. Сравнимые препараты предназначены для перорального применения и могут применяться пациентами вне медицинского учреждения.

Согласно требованиям к выбору препарата сравнения, для проведения сравнительного клинико-экономического анализа, изложенным в Постановлении Правительства РФ от 28.08.2014 г. № 871 (ред. от 20.11.2018 г.), из имеющихся альтернатив следует выбирать наиболее эффективный препарат, а при равной эффективности — наименее затратный [18]. В связи с этим сопоставляли стоимость и эффективность сравниваемых препаратов.

Наиболее значимым для системы здравоохранения является достижение ремиссии заболевания. В

Таблица 1

Стоимость анализируемых препаратов

МНН	Торговое название	Упаковка	Стоимость упаковки без НДС, руб.	Стоимость упаковки с НДС и ТН, руб.
Тофацитиниб	Яквинус	5 мг, №56	40258,92	49590,13
Барицитиниб	Олумиант	4 мг, №28	40258,92	49590,13
Упадацитиниб	Ранвэк	15 мг, №28	38245,97	47110,62
Метотрексат	—	Раствор для инъекций	44,28*	54,55*

Примечание: * — медиана стоимости 1 мг для раствора для инъекций.

Таблица 2

Режим применения анализируемых препаратов

Препарат	Режим дозирования
Тофацитиниб	5 мг 2 раза в сутки [16]
Барицитиниб	4 мг 1 раз в сутки [15]
Упадацитиниб	15 мг 1 раз в сутки [14]
Метотрексат	Стартовая доза 7,5 мг 1 раз в неделю, максимальная доза — 25 мг 1 раз в неделю. Для расчётов использовали среднюю дозу для всех пациентов 15 мг 1 раз в неделю [17]

связи с этим при выборе критерия эффективности для непрямого сравнения было решено проводить выбор среди критериев, позволяющих оценить достижение клинической ремиссии. Из перечисленных в табл. 3 к таким критериям относятся: SDAI ($\leq 3,3$), CDAI ($\leq 2,8$), DAS28-CPB $< 2,6$, DAS28-COЭ $< 2,6$ и Boolean ремиссия.

Согласно Российским клиническим рекомендациям по лечению ревматоидного артрита [5, 6], рекомендациям Европейской противоревматической лиги (EULAR), Американской коллегии ревматологии (ACR) и Азиатско-тихоокеанской лиги ассоциаций по ревматизму (APLAR) [7—9], целью лечения каждого пациента с ревматоидным артритом (РА) должно быть достижение устойчивой ремиссии или низкой активности заболевания, при этом следует использовать подход «лечение до достижения цели».

Достижение ремиссии как терапевтического исхода ценно само по себе и приобретает ещё большую значимость, учитывая, что оно ассоциируется с выраженным снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Снижение индекса активности РА (CDAI) на 10 пунктов ассоциируется с 21 % снижением сердечно-сосудистого риска [19, 20].

Согласно клиническим рекомендациям по ревматоидному артриту 2018 г. [5], в качестве основного метода оценки активности воспаления при РА рекомендуется применять индекс DAS28 (англ. disease activity score). Ремиссию диагностируют при значении DAS28 $< 2,6$.

Общепризнанный метод оценки эффективности терапии РА основан на оценке исходного индекса DAS28 и динамики этого показателя на фоне терапии (критерии EULAR) [5]. Для оценки достижения ремиссии могут использоваться индексы: DAS28-CPB, DAS28-COЭ, CDAI (англ. clinical disease

activity index) — клинический индекс активности болезни, SDAI (англ. simplified disease activity index) — упрощённый индекс активности болезни [5].

Было показано, что достижение ремиссии по индексам CDAI или DAS28-CPB ассоциируется с улучшением качества жизни [21, 22], функционального статуса [22], работоспособности [22, 23], снижением потребности в оперативном лечении [24] и уменьшением прямых и непрямых медицинских расходов [22].

Учитывая приведённые выше данные, было принято решение использовать в качестве критерия эффективности для проведения непрямого сравнения показатель DAS28-CPB ($< 2,6$), и в качестве единицы эффективности был выбран процент пациентов, достигших DAS28-CPB ($< 2,6$) через 1 год терапии. При проведении сравнения было сделано допущение, что исследования 48 и 52 недели являются сопоставимыми по длительности.

Для проведения сравнительной оценки был выполнен информационный поиск публикаций по результатам рандомизированных клинических исследований сравниваемых препаратов. Прямые сравнения упадацитиниба с тофацитинибом и/или барицитинибом не проводились. В связи с чем в рамках проводимого анализа выполняли не прямое сравнение анализируемых лекарственных препаратов.

Согласно гипотезе исследования, сравниваемые лекарственные препараты применяются в комбинации с метотрексатом при лечении активного ревматоидного артрита у пациентов с неадекватным ответом на предшествующее лечение метотрексатом.

Временной горизонт анализа определяли исходя из продолжительности клинических исследований, использованных для проведения сравнения [13, 25,

26], который составил 52 недели (с учётом допущения, что результаты для препарата уадацитиниб, полученные за период 48 недель могут быть экстраполированы на период 52 недели).

Затраты на терапию пациентов рассчитывали с учётом режимов применения сравниваемых лекарственных препаратов. Стоимость препаратов сравнения была взята из ресурса Государственный реестр предельных отпускных цен (дата обращения 25.01.2020 г.). Для препарата уадацитиниб использовали цену, планируемую к регистрации (получена от компании производителя). Использовали цены без НДС и торговой надбавки. Стоимость анализируемых препаратов и режимы дозирования сравниваемых препаратов приведены в табл. 1 и 2. Затраты на сравниваемые препараты рассчитывали с учётом комбинации с метотрексатом.

Были отобраны сравнительные клинические исследования применения сравниваемых препаратов в комбинации с метотрексатом против единого препарата сравнения, проведённые на сходных популяциях пациентов (пациенты с активным ревматоидным артритом с неадекватным ответом на предшествующее лечение метотрексатом) с использованием одинаковых контрольных точек [13, 25, 26]. В табл. 3 перечислены критерии эффективности, учтённые в указанных исследованиях, использованных при проведении сравнения.

В рамках непрямого сравнения рассчитывали скорректированные значения эффективности для сравниваемых препаратов. Для этого использовали значения частоты достижения показателя DAS28-CPB (<2,6) для сравниваемых препаратов и единого

препарата сравнения, выраженные в процентах. Использовали значения показателей эффективности, представленные в клинических исследованиях с прямым сравнением анализируемых препаратов с общим препаратом сравнения (см. табл. 1 и 2) [13, 25, 26]. Для проведения коррекции показателей эффективности сравниваемых препаратов рассчитывали коэффициент коррекции, который определяли как отношение среднего значения показателей эффективности препаратов сравнения к показателю эффективности для препарата сравнения в каждом из сравнения. В каждом из не прямых сравнений в качестве препарата сравнения выступал адалимумаб:

$$K_1 = Ef_{\text{АдаСР}} / Ef_{\text{Ада1}}; \quad K_2 = Ef_{\text{АдаСР}} / Ef_{\text{Ада2}}$$

где: K_1 и K_2 — коэффициенты коррекции для препарата 1 и препарата 2;

$Ef_{\text{Ада1}}$ — значение показателя эффективности для единого компаратора (адалимумаба) в сравнении с препаратом 1 (по данным клинического исследования);

$Ef_{\text{Ада2}}$ — значение показателя эффективности для единого компаратора (адалимумаба) в сравнении с препаратом 2 (по данным клинического исследования);

$Ef_{\text{АдаСР}}$ — среднее значение показателей эффективности для единого компаратора в сравнениях с препаратами 1 и 2.

Расчёт собственно скорректированных значений показателей эффективности проводили, умножая коэффициент коррекции на значение эффективности для сравниваемых препаратов:

Таблица 3

Критерии эффективности, учтённые в исследованиях, использованных в анализе [13, 25, 26]

Критерий		<i>Fleischmann RM et al.</i> (2019) [13] (уадацитиниб)	<i>Fleischmann RM et al.</i> (2017) [25] (тофацитиниб)	<i>Taylor PC et al.</i> (2017) [26] (барицитиниб)
Ответ по критериям ACR	ACR20	+	+	+
	ACR50	+	+	+
	ACR70	+	+	+
Низкая активность заболевания	DAS28-CPB ≤3,2	+	+	+
	DAS28-COЭ ≤3,2	-	+	+
	SDAI (≤11)	+	+	+
	CDAI (≤10)	+	+	+
Клиническая ремиссия	DAS28-CPB <2,6	+	+	+
	DAS28-COЭ <2,6	-	+	+
	SDAI (≤3,3)	+	+	+
	CDAI (≤2,8)	+	+	+
	булево определение ремиссии	+	+	+
Физическое функционирование	HAQ-DI	+	+	+

$$Ef_{1\text{корр}} = K_1 \times Ef_1; Ef_{2\text{корр}} = K_2 \times Ef_2$$

где: K_1 и K_2 — коэффициенты коррекции для препарата 1 и препарата 2;

$Ef_{1\text{корр}}$ — скорректированное значение показателя эффективности для препарата 1;

$Ef_{2\text{корр}}$ — скорректированное значение показателя эффективности для препарата 2;

Ef_1 — значение показателя эффективности для препарата 1 (по данным клинического исследования);

Ef_2 — значение показателя эффективности для препарата 2 (по данным клинического исследования).

При проведении сравнения эффективности анализируемых препаратов использовали скорректированные значения эффективности для каждого непрямого сравнения. В качестве единого препарата сравнения использовали препарат адалимумаб, учитывая результаты приведённых выше исследований [13, 25, 26]. Непрямое сравнение проводили с использованием программы Канадского агентства по лекарственным средствам и технологиям здравоохранения (англ. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) Indirect treatment comparison (ITC) в соответствии с требованиями Методических рекомендаций по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов ФГБУ «ЦЭКМП» [27].

Для проведения непрямого сравнения рассчитывали отношение шансов (англ. Odds Ratio, OR) для каждого прямого сравнения, затем проводили не прямое сравнение полученных значений OR:

- для непрямого сравнения упадацитиниб—барицитиниб OR определяли в направлении упадацитиниб → адалимумаб → барицитиниб;
- для непрямого сравнения упадацитиниб—тофацитиниб OR определяли в направлении упадацитиниб → адалимумаб → тофацитиниб;
- для непрямого сравнения барицитиниб—тофацитиниб OR определяли в направлении барицитиниб → адалимумаб → тофацитиниб.

OR рассчитывали по формуле, приведённой ниже:

	Исход есть (1)	Исход нет (2)	Всего
Фактор риска есть (1)	A	B	A + B
Фактора риска нет (0)	C	D	C + D
Всего	A + C	B + D	

где: $OR = (A \times D) / (B \times C)$

95 % ДИ для рассчитанного OR определяли по формулам:

для верхней границы $e^{\ln(OR)+1,96 \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$

для нижней границы $e^{\ln(OR)-1,96 \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$

В приведённой выше формуле значения A и B соответствовали числу пациентов, достигших целевого уровня DAS28-СРБ (<2,6), а значения C и D — числу пациентов, не достигших его. A и C представляли собой значения для препарата 1, а B и D — для препарата 2. Результаты непрямого сравнения представляли в виде OR с 95 % ДИ.

Учитывая, что препарат упадацитиниб показал большую клиническую эффективность и имеет меньшую стоимость (см. результаты), чем препараты сравнения, результаты клинико-экономического анализа представляли в виде разницы затрат и разницы клинической эффективности.

Анализ чувствительности результатов клинико-экономического анализа проводили при многократном изменении входных параметров — стоимости и эффективности препаратов сравнения.

Анализ влияния на бюджет проводили для тех же показаний и с использованием той же гипотезы, что и клинико-экономический анализ. Горизонт исследования составил 3 года. В открытом доступе данные о числе пациентов, соответствующих гипотезе исследования, в РФ отсутствуют. В то же время препараты тофацитиниб и барицитиниб в настоящее время в России применяются только для лечения пациентов с ревматоидным артритом. В связи с этим для расчёта размера целевой популяции было решено использовать данные об объёмах закупок за счёт бюджетных средств препаратов тофацитиниб и барицитиниб. Число пациентов, обеспечиваемых терапией, рассчитывали как отношение общего объёма закупленного препарата на потребность в препарате на 1 пациента за 1 год. Данные по объёму препаратов (число упаковок и дозировка), закупленных в 2019 г., были получены с официального портала государственных закупок (дата обращения 10.02.2020) [28].

Расчёт проводили по следующей формуле:

$$N = (n_{\text{уп}} \times C_{\text{уп}}) / D_{\text{год}}$$

где: N — число пациентов (размер целевой группы); $n_{\text{уп}}$ — число упаковок, закупленных за счёт бюджетных средств;

$C_{\text{уп}}$ — количество препарата в упаковке (дозировка * число таблеток);

$D_{\text{год}}$ — потребность в препарате на 1 пациента за 1 год. Результаты округляли вверх до целых значений.

Текущая практика подразумевала применение у пациентов только барицитиниба и тофацитиниба.

Таблица 4

Частота достижения клинической ремиссии (DAS28-CPB<2,6) при сравнении применения уадацитиниба и адалимумаба на фоне приёма метотрексата [13]

Сравнение уадацитиниб — адалимумаб [13]				
Показатель	Уадацитиниб + метотрексат		Адалимумаб + метотрексат	
	Число пациентов	%	Число пациентов	%
Достигли DAS28-CPB<2,6	247	38,00	92	28,00
Не достигли DAS28-CPB<2,6	404	62,00	235	72,00
Всего	651	100	327	100
Сравнение барицитиниб — адалимумаб [26]				
Показатель	Барицитиниб + метотрексат		Адалимумаб + метотрексат	
	Число пациентов	%	Число пациентов	%
Достигли DAS28-CPB<2,6	195	40,00	129	39,00
Не достигли DAS28-CPB<2,6	292	60,00	201	61,00
Всего	487	100	330	100
Сравнение тофацитиниб — адалимумаб [25]				
Показатель	Тофацитиниб + метотрексат		Адалимумаб + метотрексат	
	Число пациентов	%	Число пациентов	%
Достигли DAS28-CPB<2,6	114	30,32	136	35,23
Не достигли DAS28-CPB<2,6	262	69,68	250	64,77
Всего	376	100	386	100

При постепенной замене барицитиниба и тофацитиниба на уадацитиниб в первый год уадацитиниб будут получать 15 % пациентов, во второй 30 % и в 3-й — 45 %. Изменение нагрузки на бюджет рассчитывали, как разницу в нагрузке на бюджет при включении препарата уадацитиниб в ЖНВЛП и замене (постепенной или полной с 1-го года) на него барицитиниба и тофацитиниба и нагрузки на бюджет при текущем соотношении препаратов. При оценке затрат учитывали только прямые затраты на лекарственные препараты на применение препаратов сравнения и метотрексата с дисконтированием, начиная со второго года, на 5 % в год. Поскольку курсовая стоимость препаратов барицитиниб и тофацитиниб одинаковая, затраты на оба эти препарата учитывали вместе.

Анализ чувствительности результатов анализа влияния на бюджет проводили при одновременном многократном изменении входных параметров — стоимости препаратов сравнения и размера целевой популяции, обеспечиваемых терапией.

Результаты

Непрямое сравнение, выбор препаратов сравнения и метода клинико-экономического анализа

Выбор критерия эффективности, использованного для сравнения — DAS28-CPB<2,6, был подробно обоснован в разделе «Материалы и методы». В табл. 4 приведены данные по частоте достижения этого показателя, полученные в клинических исследованиях, использованных в анализе. Учитывая эти

данные для каждого сравнения, было рассчитано отношение шансов (OR) с 95 % ДИ (табл. 5).

Таблица 5

Рассчитанные (скорректированные) значения OR и 95 % ДИ

Сравнение	OR	Нижняя граница 95 % ДИ	Верхняя граница 95 % ДИ
Уадацитиниб → адалимумаб	1,56	1,17	2,08
Барицитиниб → адалимумаб	1,04	0,78	1,38
Тофацитиниб → адалимумаб	0,8	0,59	1,08

Непрямые сравнения проводили с использованием рассчитанных значений OR в направлениях: уадацитиниб → барицитиниб, уадацитиниб → тофацитиниб и барицитиниб → тофацитиниб. Результаты приведены в табл. 6.

Таблица 6

Результаты непрямого сравнения анализируемых препаратов OR и 95 % ДИ

Направление сравнения	OR	Нижняя граница 95 % ДИ	Верхняя граница 95 % ДИ
Уадацитиниб → барицитиниб	1,529	1,021	2,292
Уадацитиниб → тофацитиниб	1,950	1,285	2,96
Барицитиниб → тофацитиниб.	1,275	0,842	1,931

Как видно из полученных данных по частоте достижения критерия DAS28-СРБ<2,6, препарат упадацитиниб достоверно эффективнее препаратов барицитиниб и тофацитиниб. В обоих случаях OR<1 и 95 % ДИ не пересекает 1. В то же время, эффективность барицитиниба и тофацитиниба достоверно не различается: 95 % ДИ пересекает 1. В связи с этим было решено проводить сравнение как с барицитинибом, так и с тофацитинибом.

Клинико-экономический анализ

При оценке курсовой стоимости учитывали только прямые лекарственные затраты на сравниваемые лекарственные препараты и метотрексат. Результаты расчёта курсовой стоимости приведены в табл. 7. Как видно из представленных данных, комбинации

барицитиниб+метотрексат и тофацитиниб+метотрексат имеют одинаковую курсовую стоимость, в то же время комбинация упадацитиниб+метотрексат имеет наименьшую курсовую стоимость и требует на 4,7 % или на 32 233,65 руб. на 1 пациента в год меньше затрат, чем препараты сравнения.

Второй показатель, рассчитываемый в рамках клинико-экономического анализа в случае, если рассматриваемый препарат характеризуется большей эффективностью и меньшей стоимостью, чем препараты сравнения — разница в эффективности сравниваемых лекарственных препаратов. Для расчёта использовали скорректированные значения эффективности для сравниваемых препаратов, рассчитанные как указано в разделе «Материалы и методы». Результаты представлены в табл. (8—10).

Таблица 7

Затраты на применение анализируемых препаратов при назначении на фоне метотрексата

Препараты	Затраты на препарат в год, руб.	Затраты на метотрексат в год, руб.	Суммарные затраты в год, руб.	Разница затрат	
<i>Сравнение упадацитиниб — тофацитиниб</i>					
Тофацитиниб	644 671,72	42 545,81	687 217,53	-32 233,65	-4,7 %
Упадацитиниб	612 438,07	42 545,81	654 983,88		
<i>Сравнение барицитиниб — тофацитиниб</i>					
Барицитиниб	644 671,72	42 545,81	687 217,53	-32 233,65	-4,7 %
Упадацитиниб	612 438,07	42 545,81	654 983,88		

Таблица 8

Расчёт скорректированных значений эффективности (достижение DAS28(CRP)<2,6) при непрямом сравнении упадацитиниба и барицитиниба через единый препарат сравнения адалимумаба

Препарат	Исходные значения, %	Корректирующие коэффициенты, рассчитанные по значениям эффективности на основе единого препарата сравнения (адалимумаба)	Скорректированные значения критерия эффективности, %
<i>Fleischmann RM et al. (2019) [13]</i>			
Упадацитиниб	38,00	1,20	45,46
Адалимумаб	28,00		33,50
<i>Taylor PC et al. (2017) [26]</i>			
Барицитиниб	40,00	0,86	34,36
Адалимумаб	39,00		33,50

Таблица 9

Расчёт скорректированных значений эффективности (достижение DAS28(CRP)<2,6) при непрямом сравнении упадацитиниба и тофацитиниба через единый препарат сравнения адалимумаба

Препарат	Исходные значения, %	Корректирующие коэффициенты, рассчитанные по значениям эффективности на основе единого препарата сравнения (адалимумаба)	Скорректированные значения, %
<i>Fleischmann RM et al. (2019) [13]</i>			
Упадацитиниб	38,0	1,13	42,9
Адалимумаб	28,0		31,6
<i>Fleischmann R et al. (2017) [25]</i>			
Тофацитиниб	30,3	0,90	27,2
Адалимумаб	35,2		31,6

Разница в эффективности сравниваемых препаратов

Препараты	Эффективность препарата (скорректированные значения), %	Разница затрат, %	
		Абсолютные значения	Относительные значения
<i>Сравнение упадацитиниб—барицитиниб</i>			
Упадацитиниб	45,5	11,1	32,3
Барицитиниб	34,4		
<i>Сравнение упадацитиниб—тофацитиниб</i>			
Упадацитиниб	42,9	15,7	57,7
Тофацитиниб	27,2		

Как видно из приведённых данных в отношении критерия эффективности (процента пациентов, достигших показателя DAS28-СРБ<2,6), препарат упадацитиниб на 32,3 % эффективнее барицитиниба и на 57,7 % эффективнее тофацитиниба.

Результаты анализа чувствительности оказались неустойчивы к колебаниям стоимости сравниваемых препаратов. При этом анализ чувствительности в отношении изменения эффективности показал, что при сравнении упадацитиниба с барицитинибом полученные результаты устойчивы к одностороннему снижению эффективности упадацитиниба на 20 %, одностороннему повышению эффективности барицитиниба на 30 % и одновременному снижению эффективности упадацитиниба на 10 % и повышению эффективности барицитиниба на 10 %; при сравнении упадацитиниба с тофацитинибом полученные результаты устойчивы к одностороннему снижению эффективности упадацитиниба на 30 %, одностороннему повышению эффективности барицитиниба на 50 % и одновременному снижению эффективности упадацитиниба на 20 % и повышению эффективности барицитиниба на 20 %.

Анализ влияния на бюджет

Размер целевой группы рассчитывали, как указано в разделе «Методика анализа влияния на бюджет». Данные по объёму закупленных препаратов были получены из базы данных Единой системы государственных закупок [28]. Согласно этим данным, за 2019 г. в РФ закупался преимущественно тофацитиниб (табл. 11). В этой же таблице приведены результаты расчёта числа пациентов, которых можно обеспечить терапией закупленным количеством препаратов.

Анализ влияния на бюджет проводился для 3 сценариев:

- 1) при текущем соотношении доли пациентов, получающих ингибиторы JAK;
- 2) при постепенном увеличении доли пациентов, получающих упадацитиниб по 15 % в год;
- 3) при обеспечении всех пациентов упадацитинибом вместо барицитиниба и тофацитиниба с первого года.

При постепенном увеличении доли пациентов, получающих упадацитиниб, было сделано допущение, что пропорция пациентов, получавших барицитиниб и тофацитиниб будет сохраняться.

Результаты расчёта влияния на бюджет приведены в табл. 12—14. В табл. 15 представлен расчёт изменения нагрузки на бюджет при применении упадацитиниба вместо других ингибиторов JAK. Как видно из результатов расчётов, обеспечение пациентов упадацитинибом, вместо применяемых в настоящее время ингибиторов JAK, позволит снизить нагрузку на бюджет. При включении препарата упадацитиниб в перечни ЖНВЛП и ОНЛС и постепенном увеличении доли пациентов, получающих упадацитиниб вместо тофацитиниба и барицитиниба снижение составит в 1-й год — 15 %, во 2-й год — 30 %, в 3-й год — 45 %. Для группы 2 318 пациентов за 3 года снижение нагрузки на бюджет составит 1,4 % или 62,8 млн руб. При обеспечении упадацитинибом 100 % пациентов с первого года нагрузка на бюджет за 3 года снизится на 4,7 % или на 213,1 млн руб. в сравнении с текущим режимом.

Анализ чувствительности результатов анализа влияния на бюджет показал, что снижение стоимости упадацитиниба позволит добиться большей экономии бюджетных средств, однако повышение стоимости на 10 % нивелирует рассчитанные значения снижения нагрузки на бюджет. При увеличении размера популяции пациентов, получающих ингибиторы JAK на 50 %, полная замена ингибиторов JAK на упадацитиниб приведёт к снижению нагрузки на бюджет на 319,7 млн руб. Сокращение целевой популяции на 50 % при полной замене ингибиторов JAK на упадацитиниб приведёт к снижению нагрузки на бюджет на 106,6 млн руб.

Заключение

Применение ингибиторов Янус-киназ при ревматоидном артрите является общепринятой клинической практикой, при этом наряду с клиническими показаниями учитывается и их фармакоэкономическая характеристика. Установлено, что стоимость года терапии пациентов с РА упадацитинибом в ком-

Таблица 11

Количество препаратов ингибиторов JAK, закупленных в 2019 г. и число пациентов, которых можно обеспечить таким объёмом препаратов

Препарат	Дозировка	№	Число закупленных упаковок в 2019 г.	Годовая потребность в препарате, мг	Число пациентов
Тофацитиниб	10 мг	56	73	3 640	2 310
Тофацитиниб	5 мг	56	14 943		
Барицитиниб	4 мг	28	40	1 456	8
Суммарно					2 318

Таблица 12

Анализ влияния на бюджет при текущем соотношении ингибиторов JAK

Период	% пациентов на УПА	Число пациентов, получающих сравнимые препараты в комбинации с МЕТ			Затраты, млн руб.				
		УПА	ТОФ	БАР	МЕТ	УПА	ТОФ	БАР	Суммарно
Год 1	0	0	2 310	8	98,6	0,0	1 489,2	5,2	1 593,0
Год 2	0	0	2 310	8	93,7	0,0	1 414,7	5,2	1 513,6
Год 3	0	0	2 310	8	89,0	0,0	1 344,0	5,2	1 438,2
Суммарно за 3 года	—				281,3	0,0	4 247,9	15,5	4 544,7

Примечания: УПА — упадацитиниб; ТОФ — тофацитиниб; БАР — барицитиниб; МЕТ — метотрексат.

Таблица 13

Анализ влияния на бюджет при постепенном увеличении доли упадацитиниба по 15 % в год

Период	% пациентов на УПА	Число пациентов, получающих сравнимые препараты в комбинации с МЕТ			Затраты, млн руб.				
		УПА	ТОФ	БАР	МЕТ	УПА	ТОФ	БАР	Суммарно
Год 1	15	348	1 964	6	98,6	213,1	1 266,1	3,9	1 581,8
Год 2	30	696	1 617	5	93,7	404,9	990,3	3,2	1 492,2
Год 3	45	1 043	1 271	4	89,0	576,5	739,5	2,6	1 407,6
Суммарно за 3 года	—				281,3	1 194,6	2 995,9	9,7	4 481,5

Примечания: УПА — упадацитиниб; ТОФ — тофацитиниб; БАР — барицитиниб; МЕТ — метотрексат.

Таблица 14

Анализ влияния на бюджет при обеспечении 100 % пациентов упадацитинибом вместо тофацитиниба и барицитиниба с первого года

Период	% пациентов на УПА	Число пациентов, получающих сравнимые препараты в комбинации с МЕТ			Затраты, млн руб.				
		УПА	ТОФ	БАР	МЕТ	УПА	ТОФ	БАР	Суммарно
Год 1	100	2 318	0	0	98,6	1 419,6	0,0	0,0	1 518,3
Год 2	100	2 318	0	0	93,7	1 348,6	0,0	0,0	1 442,3
Год 3	100	2 318	0	0	89,0	1 281,2	0,0	0,0	1 370,2
Суммарно за 3 года	—				281,3	4 049,5	0,0	0,0	4 330,8

Примечания: УПА — упадацитиниб; ТОФ — тофацитиниб; БАР — барицитиниб; МЕТ — метотрексат.

Изменение нагрузки на бюджет при обеспечении пациентов уадацитинибом вместо других ингибиторов JAK

Период	Текущее соотношение ингибиторов JAK, млн руб.	Постепенное увеличение доли пациентов, получающих УПА по 15 % в год, млн руб.	Обеспечение 100 % пациентов УПА вместо ТОФ и БАР с первого года, млн руб.
Год 1	1 593,0	1 581,8	1 518,3
Год 2	1 513,3	1 492,0	1 442,3
Год 3	1 437,7	1 407,3	1 370,2
Суммарно за 3 года	4 543,9	4 481,1	4 330,8
Изменение нагрузки на бюджет в сравнении с текущим режимом, млн руб.	0,0	-62,8	-213,1
Изменение нагрузки на бюджет в сравнении с текущим режимом, %	0,0	-1,4	-4,7

Примечания: УПА — уадацитиниб; ТОФ — тофацитиниб; БАР — барицитиниб.

бинации с метотрексатом на 4,7 % ниже стоимости года терапии тофацитинибом или барицитинибом в сочетании с метотрексатом. Поскольку уадацитиниб при меньшей курсовой стоимости обладает большей эффективностью в отношении достижения клинической ремиссии согласно показателю DAS28-СРБ (<2,6), то включение препарата уадацитиниб в ограничительные перечни и программы государственного финансирования для лечения пациентов с

ревматоидным артритом является фармакоэкономически обоснованным и целесообразным.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. Ли́ла А.М. — экспертная оценка, рецензирование публикации; Зырянов С.К., Дьяков И.Н. — проведение анализа, подготовка публикации.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ли́ла Александр Михайлович

д. м. н., профессор, директор ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой, Россия, Москва

Зырянов Сергей Кенсаринович

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN-код: 2725-9981

д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО РУДН, Россия, Москва

Дьяков Илья Николаевич

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN-код: 1854-0958

к. б. н., Генеральный директор АНО «Научно-практический центр исследования проблем рациональной фармакотерапии и фармакоэкономики», Россия, Москва; зав. лабораторией ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Россия, Москва

Lila Alexander M.

D. Sci. in Medicine, professor, the Head of RIR named after V.A. Nasonova, Russia, Moscow

Zyryanov Sergey K.

ORCID ID: 0000-0002-6348-6867

SPIN code: 2725-9981

D. Sci. in Medicine, professor, Head of the Department of General and Clinical Pharmacology, RUDN University, Russia, Moscow

Dyakov Ilya N.

Corresponding author

e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

SPIN code: 1854-0958

PhD in Biology, General Director of Non-profit organization “Scientific and Practical Centre for rational pharmaceutical management and pharmacoeconomics”, Russia, Moscow; Head of the Laboratory of I. Mechnikov NIIVS, Russia, Moscow

Литература / References

1. Насонов ЕЛ, Каратеев ДЕ, Балабанова РМ. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонов, В.А. Насоновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. — С.290—331. [Nasonov EL, Karateev DE, Balabanova RM. Rheumatoid arthritis. In: Nasonov EL, Nasonova VA, editors. Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTARMedia; 2008. 290—331 (In Russ).]

2. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016; 22;388(10055):2023—2038. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8

3. Firestein GS. Kelley and Firestein’s Textbook of Rheumatology. 10th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. 2016;1115—66

4. Cutolo M, Kitas GD, van Riel PLCM. Burden of disease in treated rheumatoid arthritis patients: going beyond the joint. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(4):479—488. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.08.004

5. Клинические рекомендации. Ревматоидный артрит. 2018. [Klinicheskie rekomendacii. Revmatoidnyj artrit. 2018. (In Russ).] Доступно по: <http://sr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/173/>. Ссылка активна на 17.03.2020.
6. Проект клинических рекомендаций по лечению ревматоидного артрита. 2020. [Proekt klinicheskikh rekomendacij po lecheniyu revmatoidnogo artrita. 2020. (In Russ).] Доступно по: https://rheumatolog.su/media/media/2019/12/11/proekt_kr_ra_1.pdf. Ссылка активна на 17.03.2020.
7. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(4):631–637. DOI: 10.1136/ard.2009.123919
8. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):3–15. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-20
9. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2016;68:1–26. DOI: 10.1002/art.22783
10. Daien CI, Hua C, Combe B, Landewe R. Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD Open*. 2017 Jan 5;3(1):e000404. DOI: 10.1136/rmdopen-2016-000404
11. Miossec P. Kinase inhibition in rheumatoid arthritis: a big advance? *The Lancet*. 2013;381, (9865):429–431. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61722-X
12. Giles J, Bathon JM. Management of rheumatoid arthritis: synovitis. *Rheumatology*. 2010;1:95563.
13. Fleischmann RM, Genovese MC, Enejosa JV, et al. Safety and effectiveness of upadacitinib or adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis over 48 weeks with switch to alternate therapy in patients with insufficient response. *Ann Rheum Dis*. 2019 Nov;78(11):1454–1462. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215764
14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Ранвэк (упадацизиниб). [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo sredstva RINVOQ™ (upadacitinib). (In Russ).] Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=46482d22-59ab-45de-bb33-1db07f96b110&t= Ссылка активна на 17.03.2020
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Олуминат (барицитиниб). [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo sredstva Olumiant (baricitinib). (In Russ).] Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6e78e3ed-51b3-415a-a79c-3b06b503555f&t= Ссылка активна на 17.03.2020
16. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Яквинус (тофацитиниб). [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo sredstva Jakvinus (tofacitinib). (In Russ).] Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=de07b23b-ab5b-4899-92f4-f0636ec7c7bd&t= Ссылка активна на 17.03.2020
17. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Медак (метотрексат). [Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo sredstva Medak (methotrexate). (In Russ).] Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=26658a16-becc-4241-9146-9ac26d93aa08&t= Ссылка активна на 08.04.2020
18. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 (ред. от 20.11.2018) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». [Resolution of the Government of the Russian Federation of 28.08.2014 N 871 (ed. from 20.11.2018). “Ob utverzhdenii Pravil formirovaniya perechnej lekarstvennykh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobhodimyyh dlya okazaniya medicinskoj pomoshchi” (In Russ).]
19. Jagpal A, Navarro-Millán I. Cardiovascular co-morbidity in patients with rheumatoid arthritis: a narrative review of risk factors, cardiovascular risk assessment and treatment. *BMC Rheumatol*. 2018;2:10. DOI: 10.1186/s41927-018-0014-y
20. Solomon DH, Reed G, Kremer JM, et al. Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Cardiovascular Events. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(6):1449–1455. DOI:10.1002/art.39098
21. Linde L, Sorensen J, Ostergaard M, et al. Does clinical remission lead to normalization of EQ-5D in patients with rheumatoid arthritis and is selection of remission criteria important? *J Rheumatol*. 2010;37(2):285–290. DOI:10.3899/jrheum.090898
22. Mjaavatten MD, Radner H, Yoshida K, et al. Inconsistent treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: a longitudinal data analysis. *J Rheumatol*. 2014;41(12):2370–2378. DOI:10.3899/jrheum.140306
23. Codreanu C, Popescu CC, Mogoşan C. Area of Residence and Socioeconomic Factors Reduce Access to Biologics for Rheumatoid Arthritis Patients in Romania. *Biomed Res Int*. 2018;7458361. Published 2018 May 8. DOI:10.1155/2018/7458361
24. Nikiphorou E, Norton S, Young A, et al. Association between rheumatoid arthritis disease activity, progression of functional limitation and long-term risk of orthopaedic surgery: combined analysis of two prospective cohorts supports EULAR treat to target DAS thresholds. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):2080–2086. DOI:10.1136/annrheumdis-2015-208669
25. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Jul 29;390(10093):457–468. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31618-5
26. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D., et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):652–662. DOI: 10.1056/NEJMoa1608345
27. Методические рекомендации по проведению не прямых сравнений лекарственных препаратов. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России, 2017. [Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu nepryamykh sravnenij lekarstvennykh preparatov. FGBU «CEKKMP» Minzdrava Rossii, 2017. (In Russ).]
28. Единая информационная система в сфере закупок. [Edinaya informacionnaya sistema v sfere zakupok. (In Russ).] Доступно по: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html> Ссылка активна на 17.03.2020