

ВЫСШАЯ ШКОЛА ЭКОНОМИКИ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

*Е.Г. Потапчик, Л.Д. Попович,
В.А. Малиевский*

**ОЦЕНКА ЭКОНОМИЧЕСКОЙ
ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ИНВЕСТИЦИЙ
В ПРОГРАММУ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ
И ЛЕЧЕНИЯ ЮНОШЕСКОГО
(ЮВЕНИЛЬНОГО) АРТРИТА**

Препринт WP8/2015/02
Серия WP8
Государственное
и муниципальное управление

Москва
2015

УДК 330.32:61
ББК 65.495
П64

Редакторы серии WP8
«Государственное и муниципальное управление»
А.В. Клименко, А.Г. Барабашев

Потапчик, Е. Г., Попович, Л. Д., Малиевский, В. А.

П64

Оценка экономической целесообразности инвестиций в программу раннего выявления и лечения юношеского (ювенильного) артрита [Текст] : препринт WP8/2015/02 / Е. Г. Потапчик, Л. Д. Попович, В. А. Малиевский ; Нац. исслед. ун-т «Высшая школа экономики». – М. : Изд. дом Высшей школы экономики, 2015. – (Серия WP8 «Государственное и муниципальное управление»). – 40 с. – 125 экз.

Пациенты с юношеским (ювенильным) артритом (ЮА) составляют относительно небольшую часть больных детей с патологией костно-мышечной системы и соединительной ткани. Однако эта группа заболеваний является наиболее тяжелой, рано и часто приводящей к временной и стойкой нетрудоспособности как в детском возрасте, так и в дальнейшем по достижении этими детьми взрослого возраста.

За прошедшие 15 лет с момента практического применения новых инновационных препаратов – генно-инженерных биологических препаратов для лечения детей с ЮА – накоплен ряд доказательств их высокой клинической результативности в краткосрочной и среднесрочной перспективе. Вместе с тем стоимость лечения больных с ЮА по этой схеме многократно превосходит стоимость так называемого «золотого стандарта» лечения, включающего в себя метотрексат. В связи с этим встает вопрос сопоставления не только клинической результативности этих препаратов, но и их экономической эффективности, вопрос, позволяющий определить, является ли применение генно-инженерных биологических препаратов экономически оправданным.

Целью исследования является расчет потенциального возврата на инвестиции в программу лечения детей с ЮА с помощью инновационных медикаментозных схем, учитывающего отдаленные результаты лечения. Проведенный экономический анализ показал потенциал генно-инженерных биологических препаратов с точки зрения экономической эффективности их применения. По мере появления новых клинических данных об отдаленных результатах лечения с помощью биологических препаратов (функциональная недееспособность, социальная жизнь, занятость, качество жизни) могут быть проведены более детальные оценки их эффективности с точки зрения экономических выгод, получаемых государством и обществом в целом.

УДК 330.32:61
ББК 65.495

**Препринты Национального исследовательского университета
«Высшая школа экономики» размещаются по адресу: <http://www.hse.ru/org/hse/wp>**

© Потапчик Е. Г., 2015
© Попович Л. Д., 2015
© Малиевский В. А., 2015
© Оформление. Издательский дом
Высшей школы экономики, 2015

Содержание

Резюме.....	4
Введение	9
1. Инновационные лекарственные препараты, используемые для лечения ЮА	10
2. Доказательства клинической результативности лечения с точки зрения отдаленных результатов: ограниченность и неоднозначность	12
3. Модель расчета показателя на инвестиции	24
4. Расчет показателя возврата на инвестиции в программу раннего лечения ЮА.....	26
Заключение	31
Литература.....	34

Резюме

Целью исследования является обоснование существенной важности лечения детей с юношеским (ювенильным) артритом (ЮА), в первую очередь при использовании новых медикаментозных схем с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

В исследовании приводится расчет потенциального возврата на инвестиции в программу лечения детей с ЮА с помощью ГИБП, учитывающего отдаленные результаты лечения. Именно результаты такого расчета, сделанные в соответствии с мировыми методологическими подходами и учитывающие весь сложный спектр мнений относительно накопленных за последние годы данных, положены в основу выводов о целесообразности включения в терапию современных лекарств, поскольку в среднесрочной и тем более отдаленной перспективе такое вмешательство позволяет существенным образом повлиять на социально-экономическую ситуацию в стране.

Несмотря на то, что пациенты с юношеским (ювенильным) артритом (ЮА) составляют относительно небольшую часть больных детей с патологией болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани, именно эта группа больных несет риск наиболее тяжелых последствий, рано и часто приводящих к временной и стойкой нетрудоспособности. Болезнь в ее развитии оказывает существенное влияние на судьбу не только больных детей, но и практически всех членов их семьи. Более того, достаточно большое число больных ЮА детей по достижении ими взрослого возраста сталкиваются с возможным продолжением болезни, высоким риском развития стойкой потери трудоспособности. Таким образом, экономический груз болезни накапливается с годами и играет все более значительную роль для общества. Несомненно, это обстоятельство предопределяет важность более глубокого изучения возможностей для раннего выявления и купирования негативных последствий заболевания.

В последние годы были достигнуты значительные успехи в лечении юношеского (ювенильного) артрита, которые в значительной степени обусловлены внедрением новых медикаментозных схем с применением генно-инженерных биологических препаратов.

Краткий период применения генно-инженерных биологических препаратов для лечения детей с юношеским (ювенильным) артритом, не превышающий 15 лет с момента регистрации первого препарата, объективно обуславливает крайнюю ограниченность данных об отдаленной результативности их применения. В России, где первые ГИБП были официально зарегистрированы для лечения детей с ЮА лишь в 2009 г., данные об отдаленных результатах лечения пока еще не могут быть получены, поэтому исследовательские цели достигались путем глубокого анализа и экстраполяции данных, полученных зарубежными учеными.

Абсолютное большинство зарубежных и отечественных исследований направлены на выявление доказательств результативности этих инновационных препаратов в краткосрочном периоде. При этом исследователи используют в качестве показателей улучшение состояния здоровья и качества жизни.

Экономические оценки эффективности применения ГИБП для лечения ЮА у детей, необходимые для подкрепления выводов клиницистов, достаточно малочисленны. Это связано с ограниченностью данных о результативности применения ГИБП. Кроме того, важно отметить неоднозначность и противоречивость существующих доказательств такой результативности.

Еще более ограничены данные об отдаленных результатах лечения ЮА с применением инновационных схем. Доступные на сегодняшний день краткосрочные клинические результаты не позволяют их корректно экстраполировать на более длительный период. Опубликованные единичные исследования по отдаленным результатам свидетельствуют о неоднозначности, а часто и отсутствии внимания к таким показателям, как частота и длительность ремиссий, включая немедикаментозные клинические ремиссии, длительность лечения с помощью ГИБП, наличие или отсутствие связи между длительностью лечения и частотой и длительностью ремиссий и др.

Отсутствие необходимых для проведения детального экономического анализа данных привело к необходимости разработки имитационной экономической модели, позволяющей оценивать показатель возврата на инвестиции в условиях ряда предположений о возможной отдаленной результативности применения новых схем медикаментозного лечения ЮА, включающих в себя ГИБП.

Были проведены сценарные расчеты показателя возврата на инвестиции, которые отражают монетарный выигрыш общества на каждый вложенный рубль. В соответствии с общепринятой практикой оценки ре-

зультатов показателя возврата на инвестиции, считается, что при уровне возврата на инвестиции, равном нулю, вложения и эффект для общества равны. Положительные значения показателя свидетельствуют о наличии выгодного обществу экономического эффекта от вложений.

Созданная модель, являясь имитационной, тем не менее опиралась на верифицированные результаты исследований, в максимально возможной степени соответствующих принципам доказательной медицины. В этой связи полученные результаты могут служить достаточно корректными аргументами для рассмотрения вопросов целесообразности вложений в терапию ГИБП.

Расчеты по разработанной экономической имитационной модели показали, что положительный уровень возврата на инвестиции в лечение детей, больных юношеским (ювенильным) артритом, может быть достигнут уже при условии, что лечение с применением ГИБП сможет обеспечить частоту возникновения долгосрочных стойких нефармакологических ремиссий на уровне 12%. При этом необходимым условием является достаточно краткосрочный (в течение двух лет) курс лечения ГИБП для возникновения этих ремиссий. Если уровень отдаленной результативности лечения детей, больных ЮА, будет выше, это приведет к существенному возрастанию показателя возврата на инвестиции. Увеличение продолжительности курса лечения ГИБП, необходимого для достижения долгосрочных стойких немедикаментозных ремиссий, приводит к некоторому сокращению показателя возврата на инвестиции за счет увеличения суммы финансовых вложений. Для обеспечения положительного уровня этого показателя при длительном курсе лечения (шесть лет), частота возникновения долгосрочных ремиссий должна составлять не менее 42%.

В табл. 1 представлены результаты сценарных расчетов¹ показателя возврата на инвестиции, которые отражают монетарный выигрыш общества на каждый вложенный рубль.

Расчеты стоимости годового курса лечения ГИБП показали, что сложившаяся в 2012 г. стоимость годового курса лечения ГИБП может обеспечить положительный уровень возврата на инвестиции. Главным усло-

¹ В основу определения возможных сценарных значений показателей средней длительности лечения и частоты возникновения длительных стойких ремиссий положены опубликованные данные исследований (см. раздел 2 «Доказательства клинической результативности лечения с точки зрения отдаленных результатов: ограниченность и неоднозначность»).

Таблица 1. Сценарные расчеты показателя возврата на инвестиции

Средняя длительность лечения (лет)	Частота возникновения длительных стойких ремиссий (30 лет после установления диагноза)				
	59%	42%	27%	12%	11%
2 года	3,951	2,524	1,266	0,007	-0,077
3 года	2,201	1,279	0,465	-0,349	-0,403
6 лет	0,437	0,023	-0,342	-0,708	-0,732

вием достижения положительного экономического эффекта будет возникновение долгосрочной ремиссии у 19% пролеченных в детстве больных с ЮА, лечение которых продолжалось в течение трех лет. При снижении частоты возникновения стойких долгосрочных ремиссий до уровня 10% стоимость годового курса должна сократиться почти в 2 раза. Однако при возрастании частоты возникновения стойких долгосрочных ремиссий, например, до уровня 41%, стоимость годового курса лечения ГИБП в 2 раза ниже, чем могла бы быть для достижения положительно-го уровня возврата на инвестиции (табл. 2).

Таблица 2. Расчет стоимости годового курса ГИБП, способной обеспечить положительный возврат на инвестиции (сценарий с трехгодовым курсом лечения)

Уровень долгосрочных ремиссий после трех лет лечения ГИБП		41%	27%	19%	18%	12%	10%
Объем потенциальных выгод (тыс. руб.)		6660,3	4386,1	3086,5	2924,1	1949,4	1624,5
Предельная стоимость годового курса ГИБП, обеспечивающего положительный RoI (тыс. руб.)		2108,3	1388,4	977,0	925,6	617,1	514,2
Стоимость годового курса ГИБП в 2012 г. (тыс. руб.)	947,8						
Возможное изменение предельной стоимости годового курса (раз)		2,2	1,5	1,0	0,98	0,65	1,8

Таким образом, проведенный экономический анализ показал значительный потенциал генно-инженерных биологических препаратов с точки зрения экономической эффективности для общества. По мере появления новых клинических данных об отдаленных результатах лечения (функциональная недееспособность, социальная жизнь, занятость, качество жизни) детальные оценки эффективности ГИБП будут усилены дополнительными аргументами с точки зрения экономических выгод, получаемых государством и обществом в целом.

Введение

Пациенты с юношеским (ювенильным) артритом (ЮА)² составляют относительно небольшую часть больных детей с патологией костно-мышечной системы и соединительной ткани. Однако эта группа заболеваний является наиболее тяжелой, рано и часто приводящей к временной и стойкой нетрудоспособности. Все еще достаточно большое число больных ЮА детей по достижении ими взрослого возраста сталкиваются с возможным продолжением болезни, высоким риском развития стойкой потери трудоспособности.

В последнее время были достигнуты значительные успехи в лечении этого заболевания, которые по большей части обусловлены внедрением новых медикаментозных схем с применением генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Генно-инженерные биологические препараты применяются для лечения ЮА относительно недавно. В США и Евросоюзе первые препараты этой группы стали применяться для лечения детей с юношеским артритом с начала 2000-х годов, в России – с конца 2000-х годов.

За прошедшие 15 лет с момента практического применения ГИБП для лечения детей с ЮА накоплен ряд доказательств высокой клинической результативности этой группы препаратов в краткосрочной и среднесрочной перспективе. Внедрение в практику лечения этих инновационных препаратов позволяет ставить новые цели лечения, достижение полной клинической ремиссии все в большей степени становится реалистичной целью лечения. Повышение частоты и длительности ремиссий в результате лечения с помощью ГИБП позволяет снизить риск развития инвалидности.

Вместе с тем стоимость лечения больных ЮА с применением ГИБП многократно превосходит стоимость так называемого «золотого стандарта» лечения, включающего в себя метотрексат. В связи с этим встает вопрос сопоставления не только клинической результативности этих пре-

² В настоящем исследовании в рассматриваемый круг заболеваний включаются все заболевания по группе M08 «Юношеский (ювенильный) артрит» по МКБ-10: M08.0 Юношеский ревматоидный артрит, M08.1 Юношеский анкилозирующий спондилит, M08.2 Юношеский артрит с системным началом, M08.3 Юношеский полиартрит (серонегативный), M08.4 Пауциартикулярный юношеский артрит, M08.8 Другие юношеские артриты, M08.9 Юношеский артрит неуточненный.

паратов, но и их экономической эффективности, вопрос, позволяющий определить, является ли применение ГИБП экономически оправданным.

Целью настоящего исследования является расчет потенциального возврата на инвестиции в программу лечения детей с ЮА с помощью ГИБП, учитывающего отдаленные результаты лечения.

1. Инновационные лекарственные препараты, используемые для лечения ЮА

В течение последних десятилетий в мире активно вводились новые схемы медикаментозного лечения юношеского (ювенильного) артрита (ЮА). Предшествующие схемы медикаментозного лечения, базирующиеся на применении нестероидных противовоспалительных препаратов (таких как ибупрофен, диклофенак) и кортикостероидов, были частично результативны с точки зрения устранения симптомов и предупреждения отдаленных осложнений (задержка роста, эрозивное поражение суставов и др.). На смену этим схемам приходит схема лечения, базирующаяся на новом классе препаратов, известном как «биологические болезнь-модифицирующие противоревматические препараты», или генно-инженерные биологические препараты (ГИБП).

Для лечения детей ГИБП стали применяться относительно недавно. Этанерцепт (ЭТЦ) был первым препаратом этой группы, зарегистрированным для лечения ювенильного ревматоидного артрита: в США с мая 1999 г., в Европейском союзе – с февраля 2000 г. Адалimumаб (Хумира) был зарегистрирован в ЕС в сентябре 2003 г.³

В настоящее время в России для лечения больных детей с ЮА разрешено применение четырех ГИБП, два из которых вводятся инъекционным способом подкожно и два – внутривенно. К первой группе относятся Адалimumаб (Хумира®) и Этанерцепт (Энбрел). Адалimumаб назначается пациентам в возрасте 4 года и старше, Этанерцепт – в возрасте 2 года и старше. Ко второй группе относятся Тоцилизумаб (Актемра) (назначается пациентам в возрасте 2 года и старше) и Абатацепт (Оренсия) (назначается пациентам в возрасте 6 и старше лет).

³ См.: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Summary_for_the_public/human/000481/WC500050865.pdf.

Первые два препарата – Этанерцепт (Энбрел) и Абатацепт (Оренсия) – были зарегистрированы в России для лечения детей с ЮА в 2009 г. В марте 2012 г. для пациентов с ЮА было одобрено применение препарата Адалимумаб (Хумира®). Тоцилизумаб (Актемра) зарегистрирован в 2011 г. для лечения системного ЮА, а в 2013 г. – для лечения полиартрикулярного варианта.

Инновационные подходы к медикаментозной терапии ЮА, особенно ГИБП, позволили сформировать новые целевые установки лечения – более быстрое достижение ремиссий с сокращением периодов активной болезни. Это позволяет предотвращать повреждение суставов и инвалидность. Вместе с тем эти новые виды терапии требуют проведения мониторинга безопасности. Именно поэтому в ряде стран ассоциации детских ревматологов разработали национальные регистры для определения результатов лечения и доступа к информации о безопасности медикаментов и их переносимости⁴.

В связи с ограниченной длительностью применения большинства ГИБП для лечения детей с ЮА в мире, возможность получения данных об отдаленных результатах лечения с помощью этих препаратов крайне ограничена. Еще более остро стоит проблема получения данных о влиянии ГИБП на отдаленные результаты лечения ЮА в России. В силу крайне ограниченного срока применения этих препаратов в стране такого рода исследований практически нет. В большинстве своем опубликованные зарубежные и российские данные о результативности ГИБП отражают краткосрочные результаты, измеряемые, как правило, в терминах улучшения состояния здоровья больных и улучшения качества жизни. При этом используют, например, педиатрические критерии Американской коллегии ревматологов (АКРпеди)⁵ или индексы функциональной

⁴ Z Rheumatol. 2014 Oct 2. Horneff G., Minden K., Foeldvari I., Onken N., Windschall D., Hospach A., Ganser G., Klotsche J., Becker I.; BIKER-Register Studiengruppe. Current news from the BIKER register. Article in German. Abstract in English <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25269873>>.

⁵ Для оценки эффекта по критериям АКРпеди используются следующие показатели: число суставов с признаками активного воспаления; число суставов с ограничением функции; СОЭ или сывороточная концентрация С-реактивного белка; общая оценка врачом активности болезни (с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы – ВАШ); оценка пациентом или его родителем общего самочувствия (с помощью ВАШ); оценка функциональной активности с помощью опросника CHAQ. Показатели АКРпеди 30, 50 и 70 определяются как улучшение на 30, 50 или 70% соответственно по сравнению с исходным значением не менее чем 3 из 6 показателей при возможном ухудшении на 30%

активности (ФН), определяемые с помощью проведения опросов с использованием специального опросника CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire).

2. Доказательства клинической результативности лечения с точки зрения отдаленных результатов: ограниченность и неоднозначность

Несмотря на высокие ожидания результативности лечения больных детей с ЮА с помощью ГИБП, адекватные данные об отдаленных результатах лечения все еще недостаточны, что вполне естественно объясняется относительно коротким периодом применения этих препаратов для лечения детей как в мире, так и в России.

Проблема получения достоверных данных о результативности также осложняется трудностями верификации диагноза, отсутствием общепринятых стандартов описания исходов ЮА, использованием различных классификаций.

Вызывает определенные сложности окончательная нозологическая верификация диагноза ЮА на протяжении многих лет. Длительное наблюдение за больными ЮА детьми показывает, что течение заболевания порой непредсказуемо. Часть больных формирует классические формы болезни взрослых, например, ревматоидный артрит (РА) или анкилозирующий спондилит (АС), однако у ряда больных даже спустя много лет диагноз формулируется как «недифференцированный артрит»⁶.

Многие исследователи единодушны в том, что у достаточно большого числа пациентов с ЮА (около 30%) в процессе заболевания происходит изменение формы его течения. Это выражается в том, что соотношение системной, полиартикулярной, олигоартикулярной форм течения смещается с превалированием более неблагоприятных форм – систем-

не более чем одного показателя. Неэффективность препарата констатируется в случае отсутствия 30% улучшения по педиатрическим критериям АКР в течение трех месяцев. (Источник: Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с ювенильным артритом. Союз педиатров России, 2013 г.)

⁶ Салугина С.О. Ювенильный артрит – клинические варианты, течение и исходы при многолетнем наблюдении: автореферат дисс. ... докт. мед. наук. М.: НИИ Ревматологии РАМН, 2009 <<http://www.dissercat.com/content/yuvenilnyi-artrit-%E2%80%933-klinicheskie-varianty-techenie-i-iskhody-pri-mnogoletnem-nablyudenii#ixzz3IrJWQTFb>>.

ной и полиартикулярной⁷. Редко в одном исследовании сравниваются параметры исхода у пациентов трех наиболее распространенных основных форм ЮА (системной, полиартикулярной и олигоартикулярной), что приводит к дополнительным сложностям получения сопоставительных данных об исходах заболевания.

При отсутствии единообразных, общепринятых подходов к определению исхода ЮА в клинических исследованиях применяется относительно широкий список показателей, характеризующих исход. В различных исследованиях используются либо почти полный список показателей, характеризующий исходы заболевания, либо отдельные, единичные общеклинические показатели, такие как клинические проявления, функциональный статус, лабораторные параметры, а в последние годы также показатели качества жизни⁸.

В международной практике единообразное понятие ремиссии было введено в 2011 г.⁹ В 2013 г. такая трактовка понятия ремиссия при ЮА была принята и в России. В принятых Союзом педиатров России федеральных клинических рекомендациях по оказанию медицинской помощи детям с ювенильным артритом к критериям ремиссии относились:

- отсутствие суставов с активным артритом;
- отсутствие лихорадки, сыпи, серозита, спленомегалии или генерализованной лимфаденопатии, типичных для ювенильного артрита;

⁷ Andersson B., Gare A., Fasth A. The natural history of juvenile chronic arthritis: a population based cohort study. II. Outcome. *J. Rheumatol.*, 1995, 22, 308–319; Логина Е.Ю. Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. М.: 2000; Flato B., Lien G., Smerdel A. et al. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years. *J. Rheumat.* 2003, 30 (2), 386–393; Ravelli A. Toward an understanding of the long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Rheumat.*, 2004, 22, 271–275; Ravelli A., Martini A. Early predictors of outcome in JIA. *Clin. and Exp. Rheumatol.*, 2003, 21, suppl. 31, 89–93

⁸ David J., Cooper C., Hickey L. et al. The functional and psychological outcomes of JCA into young adulthood. *Br. J. Rheumatol.* 1994, 33, 876–881; Peterson L.S., Mason T., Nelson A.M. et al. Psychosocial outcomes and health status of adults who have had JRA. *Arthr. Rheum.* 1997, 40 (issue 12); Packham J.C., Hall M.A. Long-term follow-up of 246 adults with JIA: functional outcome. *Rheumatology.* 2002, 41, 1428–1435; Foster H.E., Marshall N., Myers A. et al. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study. *Arthr. Rheum.* 2003, 48 (3), 767–775.

⁹ Wallace C.A., Giannini E.H., Huang B., Irtter L., Ruperto N. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jul., 63 (7), 929–36 (doi: 10.1002/acr.20497).

- отсутствие активного увеита;
- нормальный показатель СОЭ и (или) СРБ;
- отсутствие активности болезни по общей оценке врача (по ВАШ);
- утренняя скованность меньше 15 минут.

В соответствии с утвержденными рекомендациями неактивная фаза предусматривает, что пациент должен удовлетворять всем перечисленным критериям. Медикаментозная клиническая ремиссия устанавливается в случае, если болезнь находится в неактивном состоянии на фоне лекарственной терапии в течение шести месяцев подряд. Немедикаментозная клиническая ремиссия устанавливается в случае, если болезнь находится в неактивном состоянии в течение 12 месяцев подряд без применения противоревматических препаратов. Показатель «Продолжительность ремиссии» выражается в месяцах, прошедших с момента наступления неактивной фазы болезни¹⁰.

Данные о некоторых параметрах исхода ЮА при длительном периоде заболевания, представленные в зарубежных публикациях последних лет (включая такие параметры, как частота и длительность ремиссий, функциональный статус и другие), неоднозначны и зачастую противоречивы. Отечественные исследования по этим аспектам крайне малочисленны. Кроме того, в работах, посвященных исходам ЮА, отсутствуют четкие характеристики длительно текущего ЮА у больных детского и подросткового возраста и взрослых пациентов¹¹.

С одной стороны, многие авторы считают ЮА серьезной причиной ухудшения в будущем состояния здоровья и проявления функциональной ограниченности, включая недееспособность¹². С другой стороны,

¹⁰ Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с ювенильным артритом / Союз педиатров России. М., 2013.

¹¹ Салугина С.О. Ювенильный артрит – клинические варианты, течение и исходы при многолетнем наблюдении: автореферат дисс. ... докт. мед. наук. М.: НИИ Ревматологии РАМН, 2009 <<http://www.dissercat.com/content/yuvenilnyi-artrit-%E2%80%93-klinicheskie-varianty-techenie-i-iskhody-pri-mnogoletnem-nablyudenii#ixzz3IrJWQTfb>>.

¹² Алексеева Е.И., Баранов А.А., Шувалова М.П. и др. Ревматические заболевания у детей в Российской Федерации: масштаб проблемы // Педиатрия. Приложение 3. Современные проблемы профилактической педиатрии. 2003. С. 2–10; Yarosova K., Nemcova D., Vencovsky J. Long-term outcomes of patients with JIA. EULAR (abstr.), 2002, 311; Flato B., Lien G., Smerdel A. et al. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years. J. Rheumatol. 2003, 30, 386–393.

есть сведения об относительно благоприятном течении и исходе ЮА¹³.

Значительно варьируют данные о количестве пациентов с сохраняющейся активностью болезни (34–75%) и вышедших в ремиссию (40–60%) спустя 10 и более лет от начала болезни. Кроме того, в работах, посвященных исходам ЮА, представлены разрозненные сведения относительно общего физического развития пациентов, экстраартикулярных проявлений болезни, рентгенологических изменений у пациентов, длительно страдающих хроническими воспалительными заболеваниями суставов¹⁴.

Аналогичный значительный разброс показателя активной болезни подтверждается данными других исследований. Доля пациентов с активными проявлениями болезни по заболеваниям, входящим в группу ЮА, колеблется от 37 до 67% для всех заболеваний. Одним из объяснений столь значительного разброса оценок могут быть различия в определении самого понятия «активность болезни»¹⁵.

Также значительно варьирует оценка такого важного показателя исхода ЮА, как частота возникновения нетрудоспособности. Анализ исследований показывает, что доля пациентов, отметивших, что имеют определенную степень нетрудоспособности (по опросникам СНАQ/НАQ40), варьировала от 60¹⁶ до 36%¹⁷.

В ряде работ приводятся данные о длительности активности болезни и уровне инвалидизации. Так, например, в работе [Yarosova et al., 2002] приводятся данные, что к 25 годам у 30% пациентов, заболевших ювенильным артритом в раннем возрасте, сохраняется активность процесса.

¹³ Логинова Е.Ю. Ювенильный артрит во взрослой ревматологической клинике: клинико-функциональная характеристика и исходы: автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М.: 2001.

¹⁴ Семенова О.В. Эволюция, исход и качество жизни у пациентов с различными формами ювенильного идиопатического артрита при длительном лечении болезни: автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М.: Институт ревматологии РАМН, 2006 <<http://www.dissercat.com/content/evolyutsiya-iskhod-i-kachestvo-zhizni-u-patsientov-s-razlichnymi-formami-yuvenilnogo-idiopat#ixzz31rlW5csd>>.

¹⁵ Foster H.E., Marshall N., Myers A., Duunkley P., Griffiths I.D. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis. A quality of life study. *Arthritis Rheum.* 2003, 48, 767–775.

¹⁶ Andersson B., Fauth A. The natural history of juvenile chronic arthritis: A population based cohort study. II. Outcome. *J Rheumatol* 1995, 22, 308–319.

¹⁷ Flato B., Lien G., Smerdl A. et al. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: A case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years. *J Rheumatol* 2002, 30, 386–393.

Половина из них становится инвалидами. У 48% больных тяжелая инвалидность развивается уже в течение первых 10 лет после начала заболевания¹⁸.

Американским Агентством по медицинским исследованиям и качеству (Agency for Health Care Research and Quality – AHRQ) был проведен системный сопоставительный анализ результативности болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов, используемых для лечения детей с юношеским (ювенильным) артритом. По результатам этого анализа в сентябре 2011 г. был опубликован доклад. В рамках исследования рассматривалось 198 опубликованных статей, посвященных выгодам и потенциальному вреду болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов по сравнению с традиционным лечением, предусматривающим использование метотрексата и сульфасалазина. Целью проведения этого широкомасштабного исследования было создание аргументированной базы для принятия решения врачами о наилучшей практике лечения их пациентов посредством распространения обобщающей информации о результативности альтернативных схем лечения. В заключительной части отмечалось, что внедрение новых биологических болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов, возможно, приведет к улучшению результатов лечения ЮА, но существующие доказательства их преимуществ перед метотрексатом недостаточны. Существуют ограниченные доказательства, поддерживающие утверждение, что продолжающееся лечение детей, которые реагировали на лечение с помощью ГИБП, в течение от 4 месяцев до 2 лет, снижает риск обострения болезни. Результативность болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов значительно варьирует среди болезней, входящих в группу ЮА. За исключением метотрексата, не существует достаточно доказательств для поддержки выбора того или иного медикамента для лечения ЮА¹⁹.

Помимо этого, качество существующих доказательств было признано недостаточно высоким, в частности, по вопросам долговременного использования ГИБП у детей.

¹⁸ Yarosova R., Nemcova D., Vencovsky J. Long-term outcomes of patients with JIA. EULAR 2002 July, abstr., 311.

¹⁹ McMahan R., Balfe L.M., Greene L. Summary of AHRQ's Comparative Effectiveness Review of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Manag Care Pharm.* 2012 Jan-Feb, 18 (1 Suppl B): 1–16 <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22376227>>.

Более того, безопасность длительного лечения детей с помощью ГИБП была недостаточно определена. Этот факт привел к тому, что Американская администрация по продовольствию и медикаментам (U.S. Food and Drug Administration (FDA) разместила на упаковках ГИБП (этанерцепт, инфликсимаб, адалимумаб) предупреждающую надпись о возможном возрастании риска развития лимфомы²⁰.

Недостаточность доказательств об уровне влияния новых медикаментозных технологий лечения ЮА на долгосрочные функциональные результаты отмечается и в ряде других исследований, проведенных в зарубежных странах. Так, например, в работе [Lovell, 2006] отмечается, что, несмотря на то что новые технологии лечения приведут к значительным долгосрочным функциональным результатам, этот факт еще не доказан²¹.

Аналогичные оценки недостаточности в настоящее время доказательной базы о степени влияния ГИБП на отдаленные результаты лечения приводятся также и в работах, посвященных оценке экономической эффективности этой группы препаратов.

В Великобритании, в рамках выполняемых NICE оценок медицинских технологий, при оценке препарата Этанерцепт группа разработчиков не смогла разработать экономическую модель по этанерцепту в силу отсутствия эмпирических данных, необходимых для построения валидной модели, позволяющей осуществлять достоверные оценки²². Отмечается, что «использование этанерцепта может привести к возрастанию потребности в медсестрах, работающих в области ревматологии, мультидисциплинарной реабилитации и физической терапии». В докладе также говорится, что в настоящий момент отдаленное влияние этанерцепта на повреждение суставов непонятно, но сниженный риск повреждения суставов и их разрушения потенциально приводит к отдалению или даже

²⁰ Comparative Effectiveness Review, Number 28 Effective Health Care Program, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). *Executive Summary Agency for Healthcare Research and Quality*, www.ahrq.gov (at www.effectivehealthcare.ahrq.gov) Agency for Healthcare Research and Quality. August 2011.

²¹ Lovell D.J. Update on treatment of arthritis in children: new treatments, new goals. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2006, 64 (1–2),72–76.

²² NICE technology appraisals [TA35] Published date: March 2002 Biologic drugs for the treatment of inflammatory disease in rheumatology, dermatology and gastroenterology commissioning guide <<http://www.nice.org.uk/guidance/ta35/resources>>.

снижению потребности в дорогостоящей хирургии по замене суставов. Экономическая группа NICE также отметила необходимость проведения дальнейших исследований отдаленных клинических результатов и того, стоит ли прекращать прием медикамента, если достигнута ремиссия, и если да, то когда это делать. Для получения подобной информации важнейшим является создание и ведение регистров ГИБП для определения отдаленной клинической результативности.

Другое недавно опубликованное экономическое исследование, направленное на сопоставительный анализ эффективности затрат на ГИБП и стандартное лечение с помощью метотрексата, также свидетельствует о недостаточности данных²³. В рамках этого исследования результативность определялась долей пациентов, которые достигали критериев американской коллегии ревматологии по клиническому улучшению на 30% (АКРпеди 30) по результатам лечения в течение одного года. Как отмечалось в исследовании, АКРпеди 30 является единственным показателем, позволяющим сравнивать различные исследования. Сравнение по показателю клинического улучшения на 70% – АКРпеди 70, приводит к значительному сокращению числа выполненных эпидемиологических исследований, что, в свою очередь, приводит к снижению достоверности экономических исследований. Авторы исследования пришли к выводу, что в краткосрочном периоде ГИБП более результативны в достижении ответа на лечение, чем метотрексат. Но при этом стоимость терапии ГИБП в течение одного года многократно превышает стоимость годового курса терапии метотрексатом. Исследователи также отмечали, что в настоящий момент отсутствуют адекватные данные об отдаленной результативности и безопасности ГИБП, а также об уровне их использования. Подобные данные необходимы для оценки ценности денег, вкладываемых в новую дорогостоящую схему лечения²⁴.

Существуют лишь отдельные исследования, определяющие отдаленные результаты лечения ЮА. При этом оценка степени влияния, а также

²³ Ungar W.J., Costa V., Hancock-Howard R., Feldman B.M., Laxer R.M. Cost-effectiveness of biologics in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis patients unresponsive to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jan, 63 (1), 111–9 (doi: 10.1002/acr.20337).

²⁴ Ungar W.J., Costa V., Hancock-Howard R., Feldman B.M., Laxer R.M. Cost-effectiveness of biologics in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis patients unresponsive to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jan., 63 (1), 111–9 (doi: 10.1002/acr.20337).

сами показатели, отражающие степень влияния, значительно варьируют в различных опубликованных работах.

Одно из исследований по долговременному наблюдению за пациентами с ЮА, направленных на определение отдаленных результатов длительного лечения этих больных с помощью ГИБП, показало, что 89% детей имели по крайней мере один период неактивного заболевания. Неактивное заболевание подразделялось на две группы: клиническая ремиссия на фоне медикаментозного лечения и клиническая ремиссия без него. Под клинической ремиссией без медикаментов подразумевалось 12 месяцев неактивного заболевания без приема лекарств. Только 26% пациентов достигали клинической ремиссии и из них только 6% оставались в ремиссии в течение более 5 лет²⁵.

При рассмотрении результатов исследований необходимо помнить о различиях в понятии «ремиссия», что может влиять на оценки уровня достижения ремиссии. Кроме того, в каждой из групп пациенты различаются по продолжительности болезни с момента установления диагноза, что приводит к сложностям определения точного уровня ремиссии для отдельных групп с различными временными горизонтами наблюдения. Уровни ремиссии значительно варьируют – в целом по группе ЮА от 25 до 69%, колеблясь по отдельным вариантам: 30–80% для системного ЮА, 17–84% для олигоартрита, 5–35% для полиартикулярного²⁶.

Как показывают исследования, большинство ремиссий возникает в течение первых пяти лет после возникновения болезни, и вероятность ремиссий прогрессивно сокращается после этого²⁷. Если ремиссия не возникает в течение 10 лет после появления болезни, активность болезни, вероятнее всего, будет сохраняться²⁸.

По данным другого исследования, ремиссия в течение первых двух лет формируется у 59% больных. Длительность ремиссий составила от

²⁵ Wallace C.A., Huang B., Bandeira M., et al. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005 Nov., 52 (11), 3554–62.

²⁶ Laaksonen A. A prognostic study of juvenile rheumatoid arthritis. *Acta Paediatrica Scandinavica.* 1966; 166, (supplement), 15–34.

²⁷ Minden K., Kiessling U., Listing J. et al. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthropathy. *Journal of Rheumatology* 2000, 27, 2256–2263; Guillaume S., Prier A.M., Coste J. et al. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2000, 43, 1858–1865.

²⁸ Zak M., Pedersen F.K. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long term follow-up study. *Rheumatology* 2000, 39, 198–204.

1 до 23 лет, их развитие достоверно ассоциировалось с проводимым лечением²⁹.

Одно из исследований по долгосрочному наблюдению за больными с ЮА продемонстрировало, что спустя 30 лет после постановки диагноза 59% пациентов были в клинической ремиссии без медикаментов, 7% – в клинической ремиссии на медикаментах и у 34% – наблюдалась активная болезнь. Частота достижения ремиссии была приблизительно одинаковой спустя 15 и 30 лет³⁰.

Сходная частота ремиссий была зафиксирована и в другом исследовании. В соответствии с данными этого исследования, доля пациентов, находящихся в ремиссии в подростковом или взрослом возрасте, оценивается в 61% для пациентов с ювенильным хроническим артритом (ЖА) в возрасте 16–23 года и 63% – для более старших групп, со средним возрастом 32 года и наблюдением в течение 26 лет³¹. Данные более позднего исследования показывают, что 80% пациентов с системным ЮА, 65% пациентов с олигоартритом и 53% пациентов с полиартритом имели неактивную стадию болезни³².

Вероятность наступления клинической ремиссии на медикаментах через два года для стойкого олигоартрита, олигоартрита, полиартрита и ЮА с системным началом, составляла 81, 82, 97 и 83% соответственно. Вероятность возникновения пятилетней ремиссии без медикаментов составляла 40 и 67% для пациентов со стойким олигоартритом и ЮА с си-

²⁹ Салугина С.О. Ювенильный артрит – клинические варианты, течение и исходы при многолетнем наблюдении: автореферат дисс. ... докт. мед. наук. М.: НИИ Ревматологии РАМН, 2009 <<http://www.dissercat.com/content/yuvenilnyi-artrit-%E2%80%93-klinicheskie-varianty-techenie-i-iskhody-pri-mnogoletnem-nablyudenii#ixzz31rJWQTfb>>.

³⁰ Selvaag, Anne Marit, Aulie, Hanne, Lilleby, Vibke, Flatø, Berit; Disease Progression Into Adulthood In Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis – a Longitudinal 30 Year Follow-Up Study. [abstract]. *Arthritis Rheum* 2013;65 Suppl 10 :2677 DOI: 10.1002/art.2013.65.issue-s10; Anne M Selvaag1, Hanne A Aulie1, Vibke Lilleby1, Berit Flatø. Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2014-206034. Published Online First 31 October 2014 <<http://ard.bmj.com/content/early/2014/10/31/annrheumdis-2014-206034.short>>.

³¹ Gare B.A., Fasth A. The natural history of juvenile chronic arthritis a population based cohort study. I. Onset b disease process. *Journal of Rheumatology* 1995, 22, 295–307; Zak M., Pedersen F.K. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long term follow-up study. *Rheumatology* 2000, 39, 198–204.

³² Zak M., Pedersen F.K. Juvenile chronic arthritis into adulthood a long term follow-up study. *Rheumatology*, 2000, 39, 198–204.

стемным началом. Возраст установления диагноза был основным фактором, влияющим на возникновение ремиссий³³.

Оценки возможности перехода ЮА у больных детей в другие ревматоидные заболевания во взрослом возрасте, так же как и другие показатели отдаленных результатов, значительно варьируют. По данным одних исследований, продолжение воспалительных процессов во взрослом возрасте наблюдается у половины больных с ЮА. У 52% взрослых больных с ЮА наблюдается ревматоидный артрит³⁴. Приблизительно в 50% случаев воспаления и недееспособность продолжают и во взрослом возрасте³⁵. Почти половина пациентов с ЮА будут иметь продолжающуюся активную болезнь во взрослом возрасте³⁶.

Другие исследования свидетельствуют о значительно большей вариации этого показателя. Например, в исследовании [Lovell, 2006] указывается, что 25–70% детей будут иметь активный артрит спустя 10 лет после установления заболевания, и около 40% детей войдут во взрослую жизнь с активным артритом³⁷. Другое исследование свидетельствует о том, что активная болезнь наблюдалась у 37% больных, среди которых большинство (80%) имели полиартрит. При этом 11% исследуемых имели III или IV функциональный класс по шкале Steinbrocker (нетрудоспособность), 22% имели операции по поводу ювенильного хронического артрита. Параметром, в наибольшей степени влияющим на неблагоприятный исход, была длительность заболевания³⁸.

Данные немецкого регистра ГИБП у взрослых с ювенильными артритами JuMBO предоставляют возможность получения первичных доказательств о лучших отдаленных результатах лечения тяжелых форм юношеского (ювенильного) артрита с помощью биологических препаратов,

³³ Fernandes T.A.P., Corrente J.E., Magalhães C.S. Remission status follow-up in children with juvenile idiopathic arthritis *J. Pediatr.* (Rio J.) vol. 83 no. 2 Porto Alegre Mar. / Apr. 2007 <<http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572007000200008>>.

³⁴ Салугина С.Щ., Н.Н. Кузьмина. Нозологическая диагностика ювенильного артрита при длительном катамнестическом наблюдении. НИИ Ревматологии РАМН. Москва

³⁵ McCann L.J., Wedderburn L.R., Yasson N. Juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2006, 91, 29–3.

³⁶ Andersson B., Gare B., Fasth A. The outcome of juvenile idiopathic arthritis. *Current Paediatrics* (2003), 13, 327–334.

³⁷ Lovell D.J. Update on treatment of arthritis in children: new treatments, new goals. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2006, 64 (1–2), 72–76.

³⁸ Zak M., Pedersen F.K. Juvenile chronic arthritis in adulthood: a long-term follow-up study. *Rheumatology*, 2000, 39, 198–204.

по сравнению с применявшейся до 2000 г. схемой лечения. Средний возраст больных, включенных в регистр, составлял 19 лет, средняя продолжительность заболевания – 10 лет. Большинство (84%) больных все еще получали болезнь-модифицирующие противоревматические препараты, и/или ГИБП; в том числе половина (52%) получали этанерцепт. Почти четверть (24%) имели неактивную стадию болезни и около 50% не имели функциональных ограничений. Однако, как отмечено в исследовании, данные регистра в настоящий момент не могут подтвердить долгосрочную безопасность лечения больных с ЮА с помощью биологических препаратов, но показывают приемлемый уровень безопасности использования этанерцепта³⁹.

Нерешенным остается вопрос о длительности приема ГИБП. Так, по данным немецкого регистра VIKER, средняя длительность терапии среди внесенных в регистр пациентов составляла 6,5 лет при средней длительности болезни – 12 лет и среднем возрасте пациентов – 21,4 года⁴⁰. ГИБП могут приниматься в течение неопределенного периода. Однако если у ребенка наблюдалась неактивная фаза в течение двух лет, то общепринятой практикой при лечении с помощью этанерцепта является отмена медикамента, хотя 30% детей все еще могут иметь рецидив⁴¹. По данным другого исследования, 50% все еще получали этанерцепт пять лет спустя с начала первого курса лечения с помощью ГИБП⁴².

Данные зарубежных исследований свидетельствуют о необходимости более раннего начала лечения с помощью ГИБП. Ранее лечение с помощью этих препаратов позволяет повысить долю пациентов, у которых болезнь находится в неактивной стадии, снизить уровень функциональных нарушений и снизить вероятность операций на суставах (рис. 1).

³⁹ Long-term outcome of patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept: results of the biologic register JuMBO NE Rheumatology Issue. January 2011 <http://www.newevidence.com/rheumatology/entries/Long_term_outcome_of_patients_with_juvenile/>.

⁴⁰ Источник: Презентация «Современные подходы к лечению полиартикулярного варианта ЮИА» / проф. В.А. Малиевский, Екатеринбург, 24 октября 2014 г.

⁴¹ NICE technology appraisals [TA35] Published date: March 2002 Biologic drugs for the treatment of inflammatory disease in rheumatology, dermatology and gastroenterology commissioning guide <<http://www.nice.org.uk/guidance/ta35/resources>>.

⁴² *JRheumatol.* 2014 Aug, 73 (6), 532–40 (doi: 10.1007/s00393-014-1378-z) Niewerth M., Minden K., Klotsche J., Horneff G. Therapy of juvenile idiopathic arthritis in early adulthood with biologics: transition from pediatric to adult care. Full Article in German. Abstract <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25096586>>.

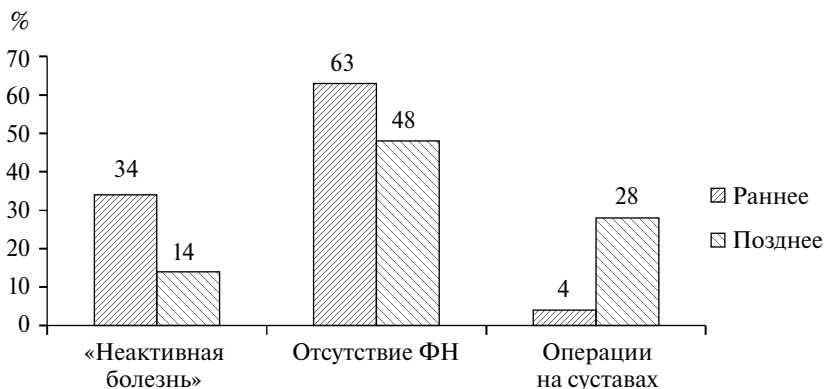


Рис. 1. Отдаленные исходы ЮА у молодых взрослых при раннем (до 1 года) и позднем (более 5 лет) начале биологической терапии

Источник: Klotsche O., Minden K., Niewerth M. et al. Is early treatment with biologics associated with a better long-term outcome in patients with polyarticular Juvenile idiopathic arthritis (JIA)? // Ann Rheum Dis, 2013, 72 (Supp 13), 739.

Как указывалось ранее, данные отечественных исследований о результативности в краткосрочной и отдаленной перспективе применения ГИБП при лечении ЮА крайне ограничены в силу объективной причины – недавней регистрации этих препаратов в России для лечения детей. Данные другого отечественного исследования свидетельствуют о краткосрочном (годовой курс) влиянии лечения больных с ЮА на изменение статуса болезни, снижение частоты и продолжительности рецидивов. Согласно результатам исследования проф. Е.И. Алексеевой, проведенного в 2011 г., при применении ГИБП, через 6 месяцев лечения, статус неактивной болезни был зарегистрирован у 59% больных, а через 12 месяцев – у 86% пациентов⁴³. По данным одного из отечественных исследований, проведенных среди взрослых пациентов, заболевших в детском возрасте ЮА, благоприятный функциональный исход наблюдался у 66% исследуемых. У относительно небольшой группы исследуемых (7%) с

⁴³ Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. Результаты открытого, проводимого в одном центре, нерандомизированного. Без группы сравнения наблюдательного исследования оценки эффективности и безопасности терапии этанерцептом в комбинации с метотрексатом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10. № 5. С. 24–31.

тяжелым течением заболевания сформировались определенные функциональные ограничения (инвалиды I группы, индекс HAQ более 1,5 балла), которые нуждались в лечении и продолжении врачебного наблюдения⁴⁴.

3. Модель расчета показателя на инвестиции

Показатель возврата на инвестиции в здравоохранении является частной формой анализа «затраты – выгоды», при котором выгоды от реализации медицинской программы или внедрения медицинской технологии, включая технологии медикаментозного лечения, определяются в монетарных терминах. Показатель возврата на инвестиции измеряет стоимость программы (или инвестиции) в сравнении с финансовым возвратом средств, потраченных на программу.

В здравоохранении, как и в бизнесе, наиболее часто встречающимся показателем возврата на инвестиции является показатель соотношения чистых выгод, получаемых в результате реализации программы или внедрения технологии, к расходам на ее реализацию или внедрение. Стандартная формула расчета показателя возврата на инвестиции:

$$\text{ROI (\%)} = (\text{чистые выгоды}) / (\text{инвестиции}) \times 100\%.$$

Чистые выгоды определяются как разница между получаемыми выгодами и осуществленными инвестициями или вложениями, позволившими получить рассматриваемые выгоды.

Сложность применения этого показателя для медицинских программ в большей степени объясняется сложностью однозначного определения получаемых выгод, не только и не столько в монетарных терминах, сколько в натуральных, эпидемиологических терминах.

В рамках разрабатываемой модели выгоды государства будут определяться в терминах потенциального сокращения производственных по-

⁴⁴ Семенова О.В. Эволюция, исход и качество жизни у пациентов с различными формами ювенильного идиопатического артрита при длительном лечении болезни: автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М.: Институт ревматологии РАМН, 2006 <<http://www.dissercat.com/content/evolyutsiya-iskhod-i-kachestvo-zhizni-u-patsientov-s-razlichnyimi-formami-yuvenilnogo-idiopat#ixzz3IrlW5csd>>.

теперь за счет предотвращаемой в будущем инвалидности в трудоспособном возрасте больных юношеским артритом детей в результате их лечения с помощью генно-инженерных биологических препаратов. Сокращение производственных потерь определяется в терминах заработной платы работников, которые в результате лечения в детстве не стали инвалидами во взрослом возрасте. Стоимость программы раннего лечения детей с ЮА будет определяться средней сложившейся стоимостью лечения одного пациента с ЮА с помощью ГИБП.

Модель расчета базируется:

- на доступных российских клинических данных (данные российского регистра ЮА и др.);
- результатах опубликованных клинических зарубежных исследований;
- ряде гипотез и предположений об уровне достижения отдаленных результатов лечения с помощью ГИБП, выражаемых в терминах частоты и длительности клинических нефармакологических ремиссий;
- российских экономических данных (прогноз экономического развития Российской Федерации до 2030 г., стоимость ГИБП и др.).

Как было отмечено в предыдущем разделе, данные об отдаленной результативности применения ГИБП для лечения детей с ЮА крайне ограничены и противоречивы, что обусловлено объективными причинами кратковременности применения этой схемы лечения как в мире в целом, так и в России в частности. В силу этих обстоятельств в рамках разработанной модели используются различные предположения об уровне отдаленной результативности рассматриваемой схемы медикаментозного лечения и длительности курса лечения детей с помощью ГИБП, на базе которых рассчитываются сценарные оценки экономической целесообразности внедрения этой схемы в практическое здравоохранение страны. В рамках сценарных расчетов определяются уровни клинической результативности лечения с помощью ГИБП, при которых возврат на инвестиции будет положительным.

Сценарии строятся в зависимости от предполагаемого уровня охвата больных ГИБП, длительности курса ГИБП, необходимого для обеспечения стойкой долговременной ремиссии в трудоспособном возрасте, частоты возникновения длительной стойкой ремиссии среди больных детей, прошедших курс лечения с помощью ГИБП.

Оценки по различным сценариям проводятся с использованием следующей формулы:

$$RoI = (Ч_6 * O_{гибп} * ЧР * ЗП) - (Ч_6 * O_{гибп} * С_{гибп} * Д_{гибп}) / (Ч_6 * O_{гибп} * С_{гибп} * Д_{гибп}),$$

где RoI – показатель возврата на инвестиции в лечение больных ЮА детей с помощью ГИБП (ед.);

Ч₆ – число больных детей с ЮА (чел.);

O_{гибп} – уровень охвата ГИБП больных детей с ЮА (%);

ЧР – частота возникновения долгосрочных стойких немедикаментозных клинических ремиссий у детей, прошедших курс лечения ГИБП (%);

ЗП – объем потенциального сокращения производственных потерь, которые могли бы возникнуть, если больной ребенок не прошел курс лечения ГИБП и стал бы во взрослом возрасте инвалидом (тыс. руб.);

С_{гибп} – средняя стоимость годового курса лечения одного больного ребенка с ЮА с помощью ГИБП (тыс. руб.);

Д_{гибп} – средняя длительность курса лечения (лет.).

Если показатель возврата на инвестиции больше нуля, RoI рассматривается как положительный, демонстрирующий, что каждый вложенный рубль приносит определенные выгоды. Если показатель возврата на инвестиции меньше нуля, то рассматриваемая программа приносит убытки.

4. Расчет показателя возврата на инвестиции в программу раннего лечения ЮА

Базовым годом, для которого рассчитывались сценарные варианты показателя возврата на инвестиции, является 2012 г.

Модель расчета исходит из следующих данных и предположений:

- Средний возраст «условного» больного ЮА – 11 лет. По данным регистра ЮА, средний возраст больных, включенных в регистр, составляет 11,6 лет⁴⁵.
- Численность больных детей с ЮА составляет в 2012 году 17302 ребенка в возрасте 0–17 лет⁴⁶.

⁴⁵ Данные регистра ЮИА, представлены заказчиком.

⁴⁶ Заболеваемость населения России. Статистические материалы. ФГБУ ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ. М., 2013.

- Уровень охвата ГИБП – в сценарных расчетах изменяется от минимальных оценок сложившегося уровня охвата ГИБП (5%⁴⁷) до оцениваемой ведущими российскими экспертами потребности (30%⁴⁸), а также до максимальных оценок, базирующихся на данных различных регистров (50%). Уровень в 50% предполагался исходя из следующих доступных данных: по данным регистра ЮА, охват пациентов составлял в 2014 г. 26,0%⁴⁹, по данным МЗ о расходах региональных бюджетов на приобретение медикаментов с ЮА с системным началом, включенным в состав орфанных заболеваний, в 2012 г. 45,8% детей с данным вариантом ЮА получали ГИБП⁵⁰; по данным, представленным заказчиком, охват ГИБП может составлять 41%⁵¹.
- Длительность стойкой немедикаментозной клинической ремиссии у детей, прошедших курс лечения ГИБП. В рамках исследования этот показатель составлял 30 лет. Эта величина была выбрана исходя из наличия данных, полученных в результате исследования отдаленных результатов лечения детей с ЮА⁵². В рамках этого исследования изучалась когорта больных с ЮА спустя 30 после установления диагноза. По данным этого исследования, спустя 30 лет после установления болезни 59% были в клинической ремиссии без медикаментов, 7% – в клинической ремиссии на медикаментах и у 34% наблюдалась активная болезнь. Частота достижения ремиссий была стабильна между 15 и 30 годами. В рамках нашей модели предполагалось, что после курса лечения «условного» пациента с ЮА (длительность курса варьирует по сценариям), начавшегося в 11 лет, его трудоспособ-

⁴⁷ Безмельницына Л.Ю. Научное обоснование совершенствования организации медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями: дисс. ... канд. мед. наук. ФГБУ Национальный НИИ общественного здоровья РАМН. М., 2014.

⁴⁸ Результаты интервью с д.м.н. Е.И. Алексеевой (руководитель ревматологического отделения ФГБНУ «Научный центр здоровья детей»).

⁴⁹ Данные регистра ЮИА, представлены заказчиком.

⁵⁰ Данные МЗ.

⁵¹ «Более 1200 пациентов в 68 регионах России получают АДА за счет региональных бюджетов, что составляет 17% всех получающих генно-инженерную биологическую терапию». Представленные данные, подтверждающие основания для включения лекарственного препарата в перечни лекарственных препаратов. ЗАО «Р-Фарм» (материалы представлены заказчиком)

⁵² Selvaag, Anne Marit, Aulie, Hanne, Lilleby, Vibke, Flatø, Berit; Disease Progression Into Adulthood In Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis – a Longitudinal 30 Year Follow-Up Study. [abstract]. *Arthritis Rheum* 2013;65 Suppl 10 :2677 (doi: 10.1002/art.2013.65.issue-s10).

ность будет сохраняться до 41 года. Более длительная перспектива не рассматривалась в силу отсутствия исследований по отдаленным результатам ЮА за более длительный, чем 30 лет, период.

- Частота возникновения долгосрочной стойкой немедикаментозной клинической ремиссии у детей, прошедших курс лечения ГИБП. В рамках сценарных расчетов этот показатель варьировал от доступного максимального уровня оценки наличия клинической ремиссии без медикаментов спустя 30 после установления диагноза ЮА⁵³ и до минимального уровня, обеспечивающего положительный уровень показателя возврата на инвестиции.

- Объем потенциального сокращения производственных потерь, которые могли бы возникнуть, если больной ребенок не прошел курс лечения ГИБП и стал бы во взрослом возрасте инвалидом. Объем потенциального сокращения производственных потерь рассчитывается в терминах заработной платы, которую работник мог бы получить в результате осуществления трудовой деятельности в возрасте 18–41 года, работая с 2019 г. по 2042 г. (т.е. с момента достижения «условным» пациентом трудоспособного возраста). Объем заработной платы работника приводился к условиям 2019 г. путем дисконтирования. Ставка дисконтирования составляла 3%. В основу расчета заработной платы были положены данные Министерства экономики РФ о прогнозируемом уровне средней заработной платы в 2019 г.⁵⁴, среднегодовом темпе роста заработной платы на уровне сложившихся за предыдущий 10-летний период темпов (10% в год), структуре заработной платы по возрастным группам, сложившейся в 2012 г.⁵⁵

- Средняя стоимость годового курса лечения одного больного ребенка с ЮА с помощью ГИБП рассчитывалась исходя из средних оценок годового курса лечения с помощью ГИБП по основным заболеваниям, входящим в группу ЮА, и удельного веса этих заболеваний в группе. Для определения средней стоимости ГИБП по

⁵³ Anne M Selvaag¹, Hanne A Aulie¹, Vibke Lilleby¹, Berit Flatø. Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2014-206034. Published Online First 31 October 2014 <<http://ard.bmj.com/content/early/2014/10/31/annrheumdis-2014-206034.short>>.

⁵⁴ Прогноз долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации до 2030 г. Министерство экономического развития РФ, март 2013 г., economy.gov.ru

⁵⁵ Труд и занятость в России: статистический сборник. М.: Росстат, 2013.

годам использовались индексы-дефляторы ВВП, представленные в Прогнозе долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации до 2030 г.⁵⁶ Стоимость годовых курсов лечения в зависимости от длительности лечения приводилась к условиям 2019 г. – года начала трудовой деятельности «условного» больного с ЮА и момента расчета потенциальных выгод государства от ранее осуществленного лечения этого больного.

- Средняя длительность курса лечения варьировала по рассматриваемым сценариям от 2 до 6 лет. Минимальный уровень этого показателя был выбран исходя из срока лечения, рассматриваемого в рамках сопоставительного анализа результативности БПВП, выполненного Американским Агентством по медицинским исследованиям и качеству⁵⁷, и ряде других работ⁵⁸. Максимально рассматриваемая в рамках модели продолжительность лечения, необходимая для получения стойкой ремиссии, принималась в размере, отраженном в данных немецкого регистра ВIKER⁵⁹.

Результаты сценарных расчетов показателя возврата на инвестиции представлены в табл. 1.

Таблица 1. Сценарные расчеты показателя возврата на инвестиции

Средняя длительность лечения (лет)	Частота возникновения длительных стойких ремиссий (30 лет после установления диагноза)				
	59%	42%	27%	12%	11%
2 года	3,951	2,524	1,266	0,007	-0,077
3 года	2,201	1,279	0,465	-0,349	-0,403
6 лет	0,437	0,023	-0,342	-0,708	-0,732

⁵⁶ Прогноз долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации до 2030 г. Министерство экономического развития РФ, март 2013 г., economy.gov.ru.

⁵⁷ McMahan R., Balfe L.M., Greene L. Summary of AHRQ's Comparative Effectiveness Review of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. J Manag Care Pharm. 2012 Jan–Feb; 18 (1 Suppl B): 1–16 <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22376227>>.

⁵⁸ Fernandes T.A.P., Corrente J.E., Magalhães C.S. Remission status follow-up in children with juvenile idiopathic arthritis J. Pediatr. (Rio J.) vol. 83, no. 2, Porto Alegre Mar./Apr. 2007 <<http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572007000200008>>.

⁵⁹ Презентация «Современные подходы к лечению полиартикулярного варианта ЮИА» / проф. В.А. Малиевский. Екатеринбург, 24 октября 2014 г.

Как показывают сценарные расчеты, положительного возврата на инвестиции не удастся достичь, если в результате лечения детей с ЮА генно-инженерными биологическими препаратами частота долгосрочных стойких ремиссий будет ниже 12% при условии краткого курса лечения (два года), позволяющего достичь этой ремиссии.

При длительном лечении детей с ЮА генно-инженерными биологическими препаратами (шесть лет) положительный уровень возврата на инвестиции может быть достигнут только при очень высоком уровне возникновения долгосрочных стойких ремиссий, составляющем 42%.

При средней продолжительности лечения (три года) положительный уровень показателя возврата на инвестиции может быть достигнут при частоте возникновения долгосрочных стойких ремиссий почти у трети пролеченных больных.

При краткосрочном медикаментозном лечении с помощью ГИБП (два года) показатель возврата на инвестиции может достигнуть положительного значения при частоте возникновения долгосрочных стойких ремиссий среди 12% пролеченных в детстве больных с ЮА. При этом даже краткосрочный курс лечения, необходимый для достижения долгосрочных устойчивых ремиссий, позволит получить выгоды, ужекратно превышающие вложенный объем средств, при условии достижения показателя частоты возникновения долгосрочных устойчивых ремиссий в раз-мере 27%.

Разработанная экономическая имитационная модель позволяет определять уровень «рациональной», экономически целесообразной со стороны государства стоимости годового курса лечения ГИБП, позволяющей получать положительный возврат на инвестиции. Расчеты осуществлялись для сценария, предусматривающего трехгодовой курс лечения. Как показывают расчеты, сложившаяся в 2012 г. средняя стоимость годового курса лечения с помощью ГИБП (947,8 тыс. руб.) может быть экономически оправдана с точки зрения возможности достижения положительного возврата на инвестиции только при частоте возникновения долгосрочных стойких безмедикаментозных ремиссий на уровне 19%, при условии, что это может быть достигнуто в результате 3-летнего курса лечения (табл. 2). По мере возрастания частоты возникновения долгосрочных стойких безмедикаментозных ремиссий «экономически оправданная» стоимость годового курса лечения может возрастать. Как показывают расчеты, если 3-летний курс лечения с помощью ГИБП может обеспечить частоту долгосрочных ремиссий на уровне 41%, то стоимость

годового курса может возрасть более чем в 2 раза, все еще обеспечивая положительный уровень возврата на инвестиции. Вместе с тем, если 3-летний курс лечения с помощью ГИБП может обеспечивать только 10%-ю частоту возникновения долгосрочных ремиссий, то для обеспечения положительного уровня возврата на инвестиции стоимость годового курса должна быть снижена почти в 2 раза.

Таблица 2. Расчет стоимости годового курса ГИБП, способной обеспечить положительный возврат на инвестиции (сценарий с трехгодовым курсом лечения)

Уровень долгосрочных ремиссий после трех лет лечения ГИБП		41%	27%	19%	18%	12%	10%
Объем потенциальных выгод (тыс. руб.)		6660,3	4386,1	3086,5	2924,1	1949,4	1624,5
Предельная стоимость годового курса ГИБП, обеспечивающего положительный RoI (тыс. руб.)		2108,3	1388,4	977,0	925,6	617,1	514,2
Стоимость годового курса ГИБП в 2012 г. (тыс. руб.)	947,8						
Возможное изменение предельной стоимости годового курса (раз)		2,2	1,5	1,0	0,98	0,65	1,8

Заключение

Краткий период применения генно-инженерных биологических препаратов для лечения детей с юношеским (ювенильным) артритом, не превышающий 15 лет с момента регистрации первого препарата, объективно обуславливает крайнюю ограниченность данных об отдаленной результативности их применения. В России, где первые ГИБП были официально зарегистрированы для лечения детей с ЮА лишь в 2009 г., данные об отдаленных результатах лечения пока еще не могут быть получены.

Абсолютное большинство зарубежных и отечественных исследований направлены на создание доказательств результативности этих инно-

вационных препаратов в краткосрочном периоде и используют в качестве показателей улучшения состояния здоровья и качества жизни. В мире собрано достаточно много доказательств, что использование ГИБП может приводить к улучшению течения заболевания в краткосрочной перспективе, влияя на такой показатель, как достижение критерия АКРпеди 30. Многие исследования свидетельствуют о том, что использование ГИБП чаще и быстрее, чем базисные противовоспалительные препараты, позволяет в краткосрочной перспективе достичь этого критерия.

Ограниченность данных о результативности применения ГИБП для лечения детей с ЮА, а также неоднозначность и противоречивость существующих доказательств является объективной причиной малочисленности экономических оценок эффективности применения ГИБП для лечения ЮА у детей. Даже единичные выполненные экономические исследования, направленные на определение в краткосрочной перспективе сопоставительной эффективности затрат, вкладываемых в лечение с помощью ГИБП, свидетельствуют о необходимости получения дополнительных эпидемиологических данных для более адекватной оценки ценности денег, вкладываемых в новую дорогостоящую схему лечения.

Данные об отдаленных результатах лечения ЮА с применением инновационных схем еще более ограничены. Доступные на сегодняшний день краткосрочные клинические результаты не позволяют их экстраполировать на более длительный период. Опубликованные единичные исследования по отдаленным результатам свидетельствуют о неоднозначности, а часто и отсутствии внимания к таким показателям, как частота и длительность ремиссий, включая немедикаментозные клинические ремиссии, длительность лечения с помощью ГИБП, наличие или отсутствие связи между длительностью лечения и частотой и длительностью ремиссий и др.

Отсутствие необходимых для проведения детального экономического анализа данных привело к необходимости разработки экономической модели, позволяющей оценивать показатель возврата на инвестиции в условиях ряда предположений о возможной отдаленной результативности применения новых схем медикаментозного лечения ЮА, включающих в себя ГИБП⁶⁰.

⁶⁰ В основу определения возможных сценарных значений показателей средней длительности лечения и частоты возникновения длительных стойких ремиссий положены опубликованные данные исследований (см. раздел 2 «Доказательства клинической ре-

Расчеты по разработанной экономической имитационной модели показали, что положительный уровень возврата на инвестиции в лечение больных ЮА детей с помощью ГИБП может быть достигнут только при условии, что это лечение сможет обеспечить частоту возникновения долгосрочных стойких нефармакологических ремиссий на уровне не ниже 12% при условии достаточности краткосрочного (в течение двух лет) курса лечения ГИБП для возникновения этих ремиссий. Повышение уровня отдаленной результативности лечения больных ЮА детей приводит к возрастанию показателя возврата на инвестиции. Увеличение продолжительности курса лечения ГИБП, необходимого для достижения долгосрочных стойких немедикаментозных ремиссий, приводит к резкому сокращению показателя возврата на инвестиции. Для обеспечения положительного уровня этого показателя при длительном курсе лечения (шесть лет) частота возникновения долгосрочных ремиссий должна составлять не менее 42%.

Расчеты стоимости годового курса лечения ГИБП показали, что сложившаяся в 2012 г. стоимость годового курса лечения ГИБП может обеспечить положительный уровень возврата на инвестиции при условии достаточности 3-летней продолжительности лечения для возникновения долгосрочной ремиссии у 19% пролеченных в детстве больных с ЮА. При снижении частоты возникновения стойких долгосрочных ремиссий до уровня 10% стоимость годового курса должна сократиться почти в 2 раза. Однако возрастание частоты возникновения стойких долгосрочных ремиссий, например, до уровня 41%, позволит увеличить стоимость годового курса лечения ГИБП более чем в 2 раза, сохранив при этом положительный уровень возврата на инвестиции.

Проведенный экономический анализ показал потенциал генно-инженерных биологических препаратов с точки зрения экономической эффективности их применения. По мере появления новых клинических данных об отдаленных результатах лечения с помощью биологических препаратов (функциональная недееспособность, социальная жизнь, занятость, качество жизни) могут быть проведены более детальные оценки их эффективности с точки зрения экономических выгод, получаемых государством и обществом в целом.

зультативности лечения с точки зрения отдаленных результатов: ограниченность и неоднозначность»).

Литература

Алексеева Е.И., Баранов А.А., Шувалова М.П. и др. Ревматические заболевания у детей в Российской Федерации: масштаб проблемы // Педиатрия. Приложение 3. Современные проблемы профилактической педиатрии. 2003. С. 2–10.

Алексеева Е.И., Бзарова Т.М. Результаты открытого, проводимого в одном центре, нерандомизированного, без группы сравнения, наблюдательного исследования оценки эффективности и безопасности терапии этанерцептом в комбинации с метотрексатом у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом // Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10. № 5. С. 24–31.

Безмельницына Л.Ю. Научное обоснование совершенствования организации медицинской помощи детям с ревматическими заболеваниями: дис. ... канд. мед. наук. М.: ФГБУ Национальный НИИ общественного здоровья РАМН, 2014.

Заболеваемость населения России: статистические материалы. М.: ФГБУ ЦНИИ организации и информатизации здравоохранения МЗ РФ, 2013.

Логинова Е.Ю. Ювенильный артрит во взрослой ревматологической клинике: клинико-функциональная характеристика и исходы: автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М., 2001.

Малиевский В.А. Презентация «Современные подходы к лечению полиартикулярного варианта ЮИА». Екатеринбург, 24 октября 2014 г.

Прогноз долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации до 2030 г. / Министерство экономического развития РФ, март 2013 г. <economy.gov.ru>.

Салугина С.О. Ювенильный артрит – клинические варианты, течение и исходы при многолетнем наблюдении: автореферат дисс. ... докт. мед. наук. М.: НИИ Ревматологии РАМН, 2009 <<http://www.dissercat.com/content/yuvenilnyi-artrit-%E2%80%93-klinicheskie-varianty-techenie-i-iskhody-pri-mnogoletnem-nablyudenii#ixzz3lrJWQTfb>>.

Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Нозологическая диагностика ювенильного артрита при длительном катамнестическом наблюдении. М.: НИИ Ревматологии РАМН.

Семенова О.В. Эволюция, исход и качество жизни у пациентов с различными формами ювенильного идиопатического артрита при длительном лечении болезни: автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М.: Институт

ревматологии РАМН, 2006 <<http://www.dissercat.com/content/evolyutsiya-ishkod-i-kachestvo-zhizni-u-patsientov-s-razlichnymi-formami-yuvenilnogo-idiopat#ixzz3IrIW5csd>>.

Труд и занятость в России: статистический сборник. М.: Росстат, 2013.

Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с ювенильным артритом. М.: Союз педиатров России, 2013.

Andersson B., Gare B., Fasth A. The natural history of juvenile chronic arthritis: a population based cohort study. II. Outcome. *J. Rheumatol.*, 1995, 22, 308–319.

Andersson B., Gare A., Fasth A. The outcome of juvenile idiopathic arthritis. *Current Paediatrics*, 2003, 13, 327–334.

Comparative Effectiveness Review, Number 28 Effective Health Care Program, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). *Executive Summary Agency for Healthcare Research and Quality* <www.effectivehealthcare.ahrq.gov>, Agency for Healthcare Research and Quality. August 2011.

David J., Cooper C., Hickey L. et al. The functional and psychological outcomes of JCA into young adulthood. *Br. J. Rheumatol.*, 1994, 33, 876–881; Fernandes T.A.P., Corrente J.E., Magalhães C.S. Remission status follow-up in children with juvenile idiopathic arthritis *J. Pediatr. (Rio J.)* vol. 83 no. 2 Porto Alegre Mar. / Apr. 2007 <<http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572007000200008>>.

Flato B., Lien G., Smerdel A. et al. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 years. *J. Rheumat.*, 2003, 30 (2), 386–393.

Foster H.E., Marshall N., Myers A. et al. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study. *Arthr. Rheum.*, 2003, 48 (3), 767–775.

Gare B., Fasth A. The natural history of juvenile chronic arthritis a population based cohort study. I. Onset b disease process. *Journal of Rheumatology*, 1995, 22, 295–307. Guillaume S., Prieur A.M., Coste J. et al. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 2000, 43, 1858–1865.

Laaksonen A. A prognostic study of juvenile rheumatoid arthritis. *Acta Paediatrica Scandinavica*, 1966, 166 (supplement), 15–34.

Long-term outcome of patients with juvenile idiopathic arthritis treated with etanercept: results of the biologic register JuMBO NE Rheumatology Issue. January 2011 http://www.newevidence.com/rheumatology/entries/Long_term_outcome_of_patients_with_juvenile.

Lovell D.J. Update on treatment of arthritis in children: new treatments, new goals. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2006, 64 (1–2), 72–76

McCann L.J., Wedderburn L.R., Yasson N. Juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.*, 2006, 91, 29–3.

Minden K., Kiessling U., Listing J. et al. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthritis. *Journal of Rheumatology*, 2000, 27, 2256–2263.

McMahan R., Balfe L.M., Greene L. Summary of AHRQ's Comparative Effectiveness Review of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs for Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Manag Care Pharm.* 2012 Jan. – Feb., 18 (1 Suppl B), 1–16 <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22376227>>.

NICE technology appraisals [TA35] Published date: March 2002 Biologic drugs for the treatment of inflammatory disease in rheumatology, dermatology and gastroenterology commissioning guide <<http://www.nice.org.uk/guidance/ta35/resources>>.

Niewerth M., Minden K., Klotsche J., Horneff G. Therapy of juvenile idiopathic arthritis in early adulthood with biologics: transition from pediatric to adult care. Full Article in German. Abstract <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25096586>>.

Packham J.C., Hall M.A. Long-term follow-up of 246 adults with JIA: functional outcome. *Rheumatology*, 2002, 41, 1428–1435.

Peterson L.S., Mason T., Nelson A.M. et al. Psychosocial outcomes and health status of adults who have had JRA. *Arthr. Rheum.*, 1997, 40 (issue 12).

Ravelli A. Toward an understanding of the long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis. *Clin. Exp. Rheumat.*, 2004, 22, 271–275.

Ravelli A., Martini A. Early predictors of outcome in JIA. *Clin. and Exp. Rheumatol.*, 2003, 21, suppl. 31, 89–93.

Selvaag, Anne Marit, Aulie, Hanne, Lilleby, Vibke, Flatø, Berit. Disease Progression Into Adulthood In Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis – a Longitudinal 30 Year Follow-Up Study. [abstract]. *Arthritis Rheum* 2013; 65 Suppl 10: 2677 (doi: 10.1002/art.2013.65.issue-s10).

Anne M Selvaag¹, Hanne A Aulie¹, Vibke Lilleby¹, Berit Flatø. Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in ju-

venile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206034. Published Online First 31 October 2014 <<http://ard.bmj.com/content/early/2014/10/31/annrheumdis-2014-206034.short>>.

Ungar W.J., Costa V., Hancock-Howard R., Feldman B.M., Laxer R.M. Cost-effectiveness of biologics in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis patients unresponsive to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jan.; 63 (1), 111–9 (doi: 10.1002/acr.20337).

Wallace C.A., Huang B., Bandeira M. et al. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005, Nov., 52 (11), 3554–62.

Wallace C.A., Giannini E.H., Huang B., Irtter L., Ruperto N. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation, *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011, Jul.; 63 (7), 929–36 (doi: 10.1002/acr.20497).

Yarosova K., Nemcova D., Vencovsky J. Long-term outcomes of patients with JIA // EULAR (abstr.), 2002. P. 311.

Zak M., Pedersen F.K. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long term follow-up study. *Rheumatology*, 2000, 39, 198–204.

Препринт WP8/2015/02
Серия WP8
Государственное и муниципальное управление

Потапчик Е.Г., Попович Л.Д., Малиевский В.А.

**Оценка экономической целесообразности инвестиций
в программу раннего выявления и лечения
юношеского (ювенильного) артрита**

Зав. редакцией оперативного выпуска *А.В. Заиченко*
Технический редактор *Ю.Н. Петрина*

Отпечатано в типографии
Национального исследовательского университета
«Высшая школа экономики» с представленного оригинал-макета
Формат 60×84 $\frac{1}{16}$. Тираж 125 экз. Уч.-изд. л. 2,5
Усл. печ. л. 2,5. Заказ № . Изд. № 1921

Национальный исследовательский университет
«Высшая школа экономики»
125319, Москва, Кочновский проезд, 3
Типография Национального исследовательского университета
«Высшая школа экономики»