

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАТРАТ НА АДАЛИМУМАБ ПРИ БОЛЕЗНИ КРОНА (ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Рудакова А.В.

Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия

Болезнь Крона (БК) — весьма значимая медицинская проблема, поскольку заболевание оказывает существенное негативное влияние на качество жизни пациентов вследствие выраженной симптоматики в периоды обострений (диарея, абдоминальная боль, головная боль, анорексия, тошнота, рвота, лихорадка). Кроме того, нередко у пациентов с БК отмечаются усталость и депрессия.

Заболеваемость БК — около 150 на 100 тыс. населения (5–400 случаев на 100 тыс. населения). Частота выявления новых случаев — 5 на 100 тыс. населения в год (3,8–10 на 100 тыс. населения). В среднем у 40% пациентов с БК заболевание имеет умеренно тяжелую и тяжелую форму.

В настоящее время неотъемлемая часть терапии БК — ингибиторы фактора некроза опухоли (ФНО) [1]. Из препаратов данного класса, зарегистрированных в РФ, при БК назначают инфликсимаб и адалимумаб. Их клиническая эффективность и безопасность как при индукции ремиссии, так и при длительной поддерживающей терапии доказаны в исследованиях с надежным дизайном.

Важнейшая составляющая комплексной оценки любой медицинской технологии — анализ эффективности затрат. В связи с этим ряд независимых зарубежных моделирующих исследований был посвящен оценке эффективности затрат на ингибиторы ФНО при БК.

Цель фармакоэкономического исследования, осуществленного в Великобритании для NICE в рамках Программы по оценке медицинских технологий — The Health Technology Assessment (HTA) programme, — анализ эффективности затрат на ингибиторы ФНО (инфликсимаб и адалимумаб) по сравнению с терапией без ингибиторов ФНО при индукции ремиссии и при поддерживающей терапии пациентов с умеренно тяжелой и тяжелой БК [2].

Клиническая эффективность адалимумаба при моделировании соответствовала результатам 56-недельного исследования CHARM (Crohn's Trial of

the Fully Human Antibody Adalimumab for Remission Maintenance) [3].

При оценке эффективности затрат на инфликсимаб использовали результаты исследования ACCENT I (A Crohn's disease Clinical trial Evaluating infliximab in a New long-term Treatment regimen) [4; 5].

Прогрессирование заболевания в группе поддерживающей терапии соответствовало результатам исследования CLASSIC I (Clinical assessment of Adalimumab Safety and efficacy Studied as Induction therapy in Crohn's disease) [6].

Поддерживающая терапия без ингибиторов ФНО предполагала назначение производных 5-аминосалициловой кислоты, иммунодепрессантов (азатиоприна или меркаптопурина), кортикостероидов, антибиотиков, симптоматической терапии.

Поскольку статистически достоверного влияния БК или ее терапии на смертность пациентов при анализе выявлено не было, смертность пациентов при моделировании не учитывалась. В связи с этим, а также из-за отсутствия данных рандомизированных клинических испытаний по эффективности ингибиторов ФНО при более длительном применении горизонт исследования был принят равным 1 году. Продолжительность марковского цикла — 4 недели.

Модель представляла собой развернутую версию марковской модели, состоящей из 5 клинических состояний: ремиссии (CDAI < 150); пребывания в состоянии рецидива через 4 и 8 недель терапии; хирургического вмешательства и состояния после хирургии.

Предполагали, что пациенты, не ответившие на терапию через 8 недель (не перешедшие в состояние ремиссии), переводились на терапию без ингибиторов ФНО.

Режим введения инфликсимаба для индукции ремиссии, использованный при моделировании,

— 5 мг/кг в момент выявления рецидива, а затем через 2 и 6 недель после начала терапии.

Адалimumаб с целью индукции ремиссии вводили в момент выявления рецидива в дозировке 80 мг, затем через 2 недели — в дозе 40 мг.

При поддерживающей терапии инфликсимаб в дозе 5 мг/кг вводили дополнительно через 14 и 20 недель, а затем каждые 8 недель — пациентам, достигшим ремиссии (при отсутствии следующего рецидива).

При поддерживающей терапии адалimumабом предполагали введение препарата после индукционного курса дополнительно через 4 и 6 недель, независимо от наличия или отсутствия ремиссии через 4 недели после начала терапии.

Анализ раздельно проводился для пациентов с заболеванием умеренной тяжести и тяжелым. Начальная когорта во всех случаях — пациенты в состоянии рецидива, рефрактерные к поддерживающей терапии без ингибиторов ФНО. Учитывались только прямые медицинские затраты.

Качество жизни пациентов соответствовало данным канадских исследователей (табл. 1) [7].

Результаты оценки эффективности затрат представлены в табл. 2.

Проведенная оценка показала, что при тяжелой форме БК индукция ремиссии инфликсимабом и адалimumабом обеспечивает не только повышение качества жизни пациентов, но и экономию затрат по сравнению с терапией без ингибиторов ФНО.

Однако при умеренно тяжелой форме заболевания индукция ремиссии инфликсимабом влечет за собой увеличение затрат по сравнению с рутинной терапией без ингибиторов ФНО, причем коэффициент «затраты/полезность» превышает рекомендуемый уровень коэффициента, который в Великобритании, как правило, не должен превосходить 30 тыс. £/QALY. В то же время индукция ремиссии адалimumабом и в этой группе пациентов позволяет не только повысить качество жизни, но и экономит средства по сравнению с терапией без ингибиторов ФНО.

Что касается поддерживающей терапии в базовом варианте, по результатам модели J. Dretzke [2] она неприемлема у пациентов с любой тяжестью заболевания, независимо от назначаемого ингибитора ФНО, хотя эффективность затрат на адалimumаб и в этом случае выше по сравнению с инфликсимабом.

Один из наиболее значимых параметров, влияющих на эффективность затрат, — частота рецидивов. В базовом варианте вероятность рецидивов при поддерживающей терапии после достижения ремиссии достаточно мала — 0,59% в течение 4 недель. При проведении анализа чувствительности оценивали эффективность затрат на ингибиторы ФНО при разной частоте рецидивов БК, в том числе при ее увеличении в 10 раз по сравнению с базовым вариантом (табл. 3). Это тем более важно, что, как указал Экспертный совет NICE, у пациентов, являющихся кандидатами для терапии ингибиторами ФНО, вероятность рецидивов существенно выше, чем в базовом варианте представленной модели [8].

В данном случае еще более очевидно преимущество адалimumаба по сравнению с инфликсимабом: хотя эффективность затрат на инфликсимаб при индукции ремиссии приемлема для системы здравоохранения Великобритании (15 755 £/QALY), адалimumаб является доминирующей стратегией, то есть обеспечивает экономию средств по сравнению с терапией без ингибиторов ФНО при более высокой эффективности. Что касается поддерживающей терапии ингибиторами ФНО, она и в этом случае экономически неприемлема по сравнению с индукцией ремиссии.

В базовом варианте максимальная клиническая эффективность (56% пациентов, достигших ремиссии) отмечается через 4 недели терапии. При проведении анализа чувствительности анализировался также вариант с максимальной эффективностью через 8 недель терапии (34% пациентов достигают ремиссии через 4 недели, еще через 4 недели ремиссии достигают дополнительно 22% пациентов) (табл. 4).

Изменение эффективности затрат в данном случае было наиболее значимым для инфликсимаба (коэффициент «затраты/полезность» для индукции ремиссии инфликсимабом по сравнению с терапией без ингибиторов ФНО становится неприемлемым, то есть превосходит 30 тыс. £/QALY). Адалimumаб же и при таком варианте расчета остается доминирующей стратегией, то есть не только более клинически эффективен, но и требует меньших затрат, чем поддерживающая терапия без ингибиторов ФНО.

Таким образом, анализ, проведенный в рамках Программы по оценке медицинских технологий (НТА) для NICE, показал, что индукция ремиссии

Таблица 1

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С БК		
Клиническое состояние	Показатель по шкале CDAI	Качество жизни
Ремиссия	< 150	0,859
Умеренно тяжелое состояние	150 ≤ CDAI < 300	0,795
Тяжелое состояние	300 ≤ CDAI < 450	0,693
Очень тяжелое состояние	≥ 450	0,433

Таблица 2

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАТРАТ НА ИНГИБИТОРЫ ФНО ПРИ БК (модель J. Dretzke [2], базовый вариант, горизонт исследования — 1 год)				
Вариант	Затраты, £	Продолжи- тельность жизни с учетом качества, QALYs	Эффективность затрат по отношению к поддерживающей терапии	Эффективность дополнительных затрат
Тяжелое заболевание				
Поддерживающая терапия без ингибиторов ФНО	13 415	0,8119	—	Более затратна и менее эффективна, чем индукция инфликсимабом
Инфликсимаб (индукция)	12 051	0,8943	Доминирует (экономия затрат и более высокая эффективность по сравнению с терапией без ФНО)	Вариант сравнения
Инфликсимаб (поддерживающая терапия)	19 143	0,8957	68 315 £/QALY по сравнению с терапией без ФНО	5,03 млн £/QALY по сравнению с индукцией инфликсимабом
Поддерживающая терапия без ингибиторов ФНО	13 421	0,8118	—	Более затратна и менее эффективна, чем индукция адалимумабом
Адалимумаб (индукция)	7053	0,8942	Доминирует (экономия затрат и более высокая эффективность по сравнению с терапией без ФНО)	Вариант сравнения
Адалимумаб (поддерживающая терапия)	14 047	0,8956	7749 £/QALY по сравнению с терапией без ФНО	4,98 млн £/QALY по сравнению с индукцией адалимумабом
Заболевание умеренной тяжести				
Поддерживающая терапия без ингибиторов ФНО	6615	0,8926	—	Вариант сравнения
Инфликсимаб (индукция)	9573	0,9240	94 321 £/QALY по сравнению с терапией без ФНО	94 321 £/QALY по сравнению с терапией без ингибиторов ФНО
Инфликсимаб поддерживающая терапия)	16 751	0,9245	317991£/QALY по сравнению с терапией без ФНО	13,9 млн £/QALY по сравнению с индукцией инфликсимабом
Поддерживающая терапия без ингибиторов ФНО	6615	0,8922	—	Более затратна и менее эффективна, чем индукция адалимумабом
Адалимумаб (индукция)	4583	0,9231	Доминирует (экономия затрат и более высокая эффективность по сравнению с терапией без ФНО)	Вариант сравнения
Адалимумаб (поддерживающая терапия)	11 657	0,9236	160 079 £/QALY по сравнению с терапией без ФНО	13,9 млн £/QALY по сравнению с индукцией адалимумабом

Таблица 3

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАТРАТ НА ИНГИБИТОРЫ ФНО ПРИ УВЕЛИЧЕНИИ ЧАСТОТЫ РЕЦИДИВОВ ПРИ ТЕРАПИИ БЕЗ ИНГИБИТОРОВ ФНО В 10 РАЗ ПО СРАВНЕНИЮ С БАЗОВЫМ ВАРИАНТОМ (модель J. Dretzke [2], анализ чувствительности, горизонт исследования — 1 год)				
Вариант	Затраты, £	Продолжительность жизни с учетом качества, QALYs	Эффективность затрат по отношению к поддерживающей терапии	Эффективность дополнительных затрат
Поддерживающая терапия без ингибиторов ФНО	14 271	0,8020	—	Вариант сравнения
Инфликсимаб (индукция)	15 492	0,8795	15 755 £/QALY по сравнению с терапией без ингибиторов ФНО	15 755 £/QALY по сравнению с терапией без ингибиторов ФНО
Инфликсимаб (поддерживающая терапия)	19 498	0,8920	58078 £/QALY по сравнению с терапией без ингибиторов ФНО	320 480 £/QALY по сравнению с индукцией инфликсимабом
Поддерживающая терапия без ингибиторов ФНО	14 268	0,8019	—	Более затратна и менее эффективна, чем индукция адалимумабом
Адалимумаб (индукция)	8714	0,8799	Доминирует (экономия затрат и более высокая эффективность по сравнению с терапией без ФНО)	Вариант сравнения
Адалимумаб (поддерживающая терапия)	14 291	0,8925	254 £/QALY по сравнению с терапией без ингибиторов ФНО	442 619 £/QALY по сравнению с индукцией адалимумабом

Таблица 4

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАТРАТ НА ИНГИБИТОРЫ ФНО ПРИ ДОСТИЖЕНИИ МАКСИМАЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЧЕРЕЗ 8 НЕДЕЛЬ ТЕРАПИИ (модель J. Dretzke [2], анализ чувствительности, горизонт исследования — 1 год)				
Вариант	Затраты, £	Продолжительность жизни с учетом качества, QALYs	Эффективность затрат по отношению к поддерживающей терапии	Эффективность дополнительных затрат
Поддерживающая терапия без ингибиторов ФНО	13 417	0,8113	—	Вариант сравнения
Инфликсимаб (индукция)	16 040	0,8481	71 315 £/QALY по сравнению с терапией без ингибиторов ФНО	71 315 £/QALY по сравнению с терапией без ингибиторов ФНО
Инфликсимаб (поддерживающая терапия)	20 285	0,8491	181 475 £/QALY по сравнению с терапией без ингибиторов ФНО	3,9 млн £/QALY по сравнению с индукцией инфликсимабом
Поддерживающая терапия без ингибиторов ФНО	13 416	0,8123	—	Более затратна и менее эффективна, чем индукция адалимумабом
Адалимумаб (индукция)	9862	0,8637	Доминирует по отношению к терапии без ингибиторов ФНО	Вариант сравнения
Адалимумаб (поддерживающая терапия)	15 144	0,8650	32 759 £/QALY по сравнению с терапией без ингибиторов ФНО	4,1 млн £/QALY по сравнению с индукцией адалимумабом

инфликсимабом и адалимумабом при рецидивах БК не только экономически приемлема, но и обеспечивает экономию затрат по сравнению с терапией без ингибиторов ФНО. При этом адалимумаб в отличие от инфликсимаба является доминирующей стратегией при любой частоте рецидивов и темпах достижения ремиссии.

В последующем Экспертный комитет NICE при оценке целесообразности возмещения расходов на ингибиторы ФНО при БК анализировал не только результаты представленной выше модели [2], но и результаты модели, разработанной в Университете Бангора в Великобритании. В данном случае анализировали терапию ингибиторами ФНО в течение

1 года и 2 лет с последующим переходом к рутинной терапии без ингибиторов ФНО, причем анализ проводился на весь период дожития пациентов [9].

Особенность данного исследования — то, что учитывалась более высокая смертность пациентов с БК по сравнению с общей популяцией [10] и в соответствии с данными регистра пациентов предполагалось влияние терапии ингибиторами ФНО на данный показатель, хотя выявленные при анализе регистра различия и не достигали уровня статистической достоверности [11].

Модель включала следующие клинические состояния: полный ответ (ремиссия) — CDAI < 150; частичный ответ (легкое или среднетяжелое заболевание) — CDAI 150–220; отсутствие ответа (умеренно тяжелое или тяжелое заболевание) — 220 > CDAI > 600; хирургическое вмешательство и смерть пациента.

Анализ проводился для пациентов в возрасте 35–40 лет (40% — мужчины) с исходным уровнем CDAI > 220.

Затраты и продолжительность жизни дисконтировались на 3,5% в год.

Предполагали назначение инфликсимаба в дозе 5 мг/кг в начале терапии, а также через 2 и 6 недель для индукции ремиссии, затем в той же дозе 1 раз в 8 недель — для поддержания ремиссии.

Схема терапии адалимумабом предполагала введение препарата для индукции ремиссии в начале терапии в дозе 80 мг и через 2 недели — в дозе 40 мг. В дальнейшем адалимумаб назначали в дозе 40 мг 1 раз в 2 недели для поддержания ремиссии.

Результаты оценки эффективности затрат представлены в *табл. 5*.

Анализ показал, что эффективность затрат на инфликсимаб и адалимумаб при терапии в течение 1 года — 19 050 и 7190 £/QALY соответственно, при терапии в течение 2 лет — 21 300 и 10310 £/QALY соответственно.

Очевидно, что и при изменении дизайна фармакоэкономического исследования адалимумаб экономически более эффективен по сравнению с инфликсимабом. При этом дополнительные затраты

при терапии адалимумабом меньше, а дополнительная продолжительность жизни с учетом качества — больше, чем при терапии инфликсимабом, то есть адалимумаб является доминирующей стратегией.

Кроме того, очевидно, что при данном (достаточно реалистичном) сценарии поддерживающая терапия ингибиторами ФНО в течение 1–2 лет оказывается в условиях Великобритании экономически вполне приемлемой.

Анализ чувствительности предусматривал изменение относительного риска хирургического вмешательства при терапии ингибиторами ФНО, увеличение продолжительности лечения и уменьшение временного горизонта исследования.

Результаты анализа чувствительности представлены в *табл. 6*.

В результате было показано, что снижение относительного риска хирургического вмешательства при терапии ингибиторами ФНО влечет за собой уменьшение коэффициента «затраты/полезность», то есть терапия становится экономически более привлекательной.

Кроме того, анализ чувствительности показал, что терапия ингибиторами ФНО может быть экономически приемлема при непрерывном применении в течение определенного промежутка времени, но не на всем протяжении периода дожития пациентов. Ранее экономическая неэффективность пожизненной поддерживающей терапии инфликсимабом пациентов с БК была продемонстрирована во Франции [12].

Снижение временного горизонта исследования, то есть периода, в течение которого организаторы здравоохранения готовы ждать возвращения инвестированных средств, влечет за собой повышение коэффициента «затраты/полезность».

Таблица 5

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАТРАТ НА ИНГИБИТОРЫ ФНО (модель К. Borger [9], базовый вариант, оценка на период дожития)			
Вариант терапии	Объем затрат, £	Продолжительность жизни с учетом качества, QALYs	Затраты/эффективность, £/QALY
Стандартная терапия без ингибиторов ФНО	43 490	14,209	Вариант сравнения
Инфликсимаб (терапия в течение 1 года)	50 330	14,568	19 050
Инфликсимаб (терапия в течение 2 лет)	58 230	14,901	21 300
Адалимумаб (терапия в течение 1 года)	46 730	14,682	7190
Адалимумаб (терапия в течение 2 лет)	53 090	15,156	10 310

При этом при любых изменениях параметров моделирования в реальных пределах эффективность затрат на адалимумаб выше по сравнению с инфликсимабом.

На основе проведенного анализа были разработаны рекомендации NICE по применению ингибиторов ФНО при БК [8]. В них отмечается целесообразность осуществления поддерживающей терапии у пациентов с тяжелой БК либо до выявления ее неэффективности (включая потребность в хирургическом вмешательстве), либо на протяжении 1 года, после чего рекомендуется повторное обследование пациента [8].

Экспертный комитет NICE подчеркивает, что при сравнении со стандартной терапией без ингибиторов ФНО эффективность затрат на адалимумаб при тяжелой БК выше, чем на инфликсимаб (коэффициент

эффективности затрат — 7478 и 67 619 £/QALY соответственно). Поскольку прямые сравнения препаратов отсутствуют, невозможно с уверенностью утверждать, что существуют различия в клинической эффективности препаратов. В связи с этим первым должен назначаться ингибитор ФНО с минимальной стоимостью терапии (с учетом необходимой дозы, стоимости введения и стоимости препарата) [8].

При оценке эффективности затрат данные «реального мира» не менее важны, чем результаты моделирующих исследований. В связи с этим весьма интересен анализ, осуществленный в США [13]. На основе базы данных Medstat MarketScan были выявлены сопоставимые по всем значимым параметрам группы пациентов с БК, которым впервые назначались ингибиторы ФНО (по 623 пациента в каждой группе). Анализ затрат осуществлялся за

Таблица 6

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАТРАТ НА ИНГИБИТОРЫ ФНО (модель К. Borger [9], анализ чувствительности)				
Параметры моделирования	Базовый вариант	Величина при анализе чувствительности	Затраты/эффективность (по сравнению с терапией без ингибиторов ФНО), £/QALY	
			инфликсимаб	адалимумаб
Относительный риск хирургического вмешательства по сравнению со стандартной терапией без ингибиторов ФНО	0,45	0,1	23 100	9250
		0,9	18 600	10 450
Продолжительность лечения, при котором превышает допустимый порог коэффициента «затраты/эффективность» — 30 000 £/QALY	1 и 2 года	4 года	30000	—
		34 года	—	30 000
		Период дожития	Затраты выше, а эффективность ниже, чем без ингибиторов ФНО	181 620
Продолжительность фармакоэкономического исследования	Период дожития	1 год	155 750	51270
		2 года	Затраты выше, а эффективность ниже, чем без ингибиторов ФНО	60 150

Таблица 7

ЗАТРАТЫ НА ТЕРАПИЮ БК (анализ реальной практики, США, 6 мес. после начала терапии ингибиторами ФНО)				
Статья затрат	Объем затрат по любой причине, USD		Объем затрат из-за БК, USD	
	адалимумаб	инфликсимаб	адалимумаб	инфликсимаб
Ингибиторы ФНО	10 709	12 401	10 709	12 401
Другие рецептурные лекарственные средства	1334*	1639	546	857
Общие затраты на медицинскую помощь без затрат на ЛС	6842*	10316	5199*	9059
в том числе госпитализация	3357	5166	3257	4961
в том числе амбулаторные визиты к врачу	2482*	4565	1579*	3659
Общий объем прямых медицинских затрат	18 885*	24 355	16 454*	22 316
Общий объем прямых медицинских затрат (за исключением затрат на ингибиторы ФНО)	8176*	11 955	5705*	9916

* — $p < 0,0005$ по сравнению с инфликсимабом.

6-месячный период после назначения ингибиторов ФНО и за 6 месяцев до их назначения. Результаты оценки затрат представлены в *табл. 7*.

Анализ показал, что прямые медицинские затраты (без учета затрат на ингибиторы ФНО) снижаются при переходе на терапию ингибиторами ФНО по сравнению с рутинной терапией. Одновременно выявилось и статистически достоверное снижение затрат при терапии адалимумабом по сравнению с терапией инфликсимабом (как с учетом затрат на ингибиторы ФНО, так и без них).

Полученные данные тем более важны, что они учитывают эскалацию дозы ингибиторов ФНО в реальной практике при потере ответа. При терапии адалимумабом в соответствии с результатами систематического обзора эскалация дозы необходима 37% пациентов, ответивших на лечение (24,8% в расчете на 1 год терапии). При этом повторный ответ может быть получен в 71,4% случаев, а у 39,9% пациентов возможно достижение ремиссии [14]. При терапии инфликсимабом, как показало обсервационное исследование, осуществленное в Университете Питтсбурга, увеличение дозы требуется половине пациентов за 30 месяцев наблюдения (в исследовании включались пациенты, получившие не менее 8 инъекций инфликсимаба). При этом вероятность получения повторного ответа — 75,9% [15].

В целом результаты зарубежных фармакоэкономических исследований демонстрируют фармакоэкономические преимущества адалимумаба по сравнению с инфликсимабом в терапии БК.

Очевидно, что для корректного принятия решения о возмещении затрат в той или иной стране необходимо адаптировать используемые фармакоэкономические модели к реальной практике ведения

пациентов с учетом возможных изменений параметров моделирования.

В случае анализа эффективности затрат на ингибиторы ФНО при БК в первую очередь речь идет о цене лекарственных средств, режимах поддерживающей терапии без ингибиторов ФНО, тарифах на оказание медицинской помощи, частоте рецидивов, вероятности различных исходов при хирургическом вмешательстве, а также о смертности пациентов различного возраста. Различается и качество жизни пациентов с БК в разных странах, что также не может не оказывать существенного влияния на результаты анализа.

В то же время результаты зарубежных фармакоэкономических исследований могут послужить важным ориентиром при принятии первоначальных решений в области лекарственного обеспечения, которые в дальнейшем, после получения отечественных данных по эффективности терапии, могут быть подвержены корректировке.

В настоящее время можно говорить о целесообразности использования в РФ адалимумаба для индукции ремиссии у пациентов с БК, рефрактерной к рутинной терапии. Оценка экономической целесообразности применения адалимумаба для поддерживающей терапии тяжелой БК и выявление ее оптимальной продолжительности требуют проведения дополнительных фармакоэкономических исследований, учитывающих особенности российской популяции и системы здравоохранения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медикаментозное лечение болезни Крона. Рекомендации European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), 2010 г. // *Клин. фармакол. и тер.* — 2011. — Т. 20, № 1. — С. 10–16.
2. Dretzke J, Edlin R, Round J, et al. A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease // *Health Technol. Assess.* — 2011. — Vol. 15 (6).
3. Colombel J, Sandborn W.J., Rutgeerts P. et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's Disease: The CHARM Trial // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 132. — P. 52–65.
4. Rutgeerts P., Feagan B.G., Lichtenstein G.R. et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of infliximab in Crohn's disease // *Gastroenterology.* — 2004. — Vol. 126. — P. 402–413.
5. Hanauer S.B., Feagan B.G., Lichtenstein G.R. et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomised trial. // *Lancet.* — 2002. — Vol. 359. — P. 1541–1549.
6. Hanauer S.B., Sandborn W.J., Rutgeerts P. et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: The CLASSIC-I trial // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 323–332.
7. Gregor J., McDonald J.W.D., Klar N. et al. An evaluation of utility measure in Crohn's disease // *Inflamm. Bowel Dis.* — 1997. — Vol. 3. — P. 265–276.
8. NICE technology appraisal guidance 187. Infliximab (review) and adalimumab for the treatment of Crohn's disease (including a review of technology appraisal guidance 40). Issue date. — May 2010. // www.nice.org.uk/guidance/TA187.
9. Borger K., Kikuchi T., Hughes D. Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 30. — P. 265–274.
10. Canavan C., Abrams K.R., Mayberry J.F. Meta-analysis: mortality in Crohn's disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 25. — P. 861–870.
11. Lichtenstein G.R., Feagan B.G., Cohen R.D. et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 4. — P. 621–630.
12. Jaisson-Hot I., Flourie B., Descos L., Colin C. Management for severe Crohn's disease: a lifetime cost-utility analysis // *Int. J. Technol. Assess Health Care.* — 2004. — Vol. 20. — P. 274–279.
13. Sussman D., Kubiliun N., Chao J. et al. Comparison of medical costs among patients using adalimumab and infliximab: a retrospective study (compairs) // *Gut.* — 2011. — Vol. 60. — A136.
14. Billioud V., Sandborn W., Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 106, № 4. — P. 674–684.
15. Regueiro M., Siemanowki B., Kip K., Plevy S. Infliximab dose intensification in Crohn's disease // *Inflamm. Bowel Dis.* — 2007. — Vol. 13. — P. 1093–1099.