Медицинские технологии
оценка и выбор

№ 2 (16) | 2014

Экспертное мнение должно быть востребовано!

Учредители:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО РНИМУ Минздрава России)

Фонд развития социальной политики и здравоохранения «Гелиос»

При поддержке Комитета по социальной политике Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации

Издание осуществляет информационную поддержку деятельности Российского отделения ISPOR по оценке технологий в здравоохранении

РЕДАКЦИЯ:

В. В. Омельяновский | главный редактор, д.м.н., профессор

М. В. Авксентьева | зам. гл. редактора, д.м.н.

М. Д. Гроздова | научный редактор

К. И. Дорно | заведующий редакцией

М. Г. Нефёдова | редактор

А. А. Романов | дизайн и верстка

А. А. Аникин | перевод

Адрес для корреспонденции:

Россия, 117335, Москва, а/я 90

Контакты редакции:

Тел.: + 7 (495) 921-10-89
E-mail: journal@hta-rus.ru
http://www.hta-rus.ru/journal/

Издатель:

Издательство «Фолиум»

Адрес издательства:

Россия, 127238, г. Москва
Дмитровское шоссе, дом 157
Тел.: + 7 (499) 258-08-28
E-mail: info@folium.ru

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-41344, выдано 21 июля 2010 г. Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Тираж – 6000 экз.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель Редакционной коллегии

Н. Н. Володин
д-р мед. наук, профессор, академик РАМН, заслуженный врач РФ, президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины

Заместитель председателя

В. А. Петренко
Член Комитета Совета Федерации по социальной политике, заместитель председателя Совета по делам инвалидов при Председателе Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации, д-р пед. наук

Члены Редакционной коллегии:

Г. П. Арутюнов (Москва, д. м. н., профессор)
В. В. Власов (Москва, д. м. н., профессор)
В. Герасевич (Рочестер, США, старший преподаватель анестезиологии)
В. А. Дмитриев (Москва, к.м.н.)
А. С. Колбин (Санкт-Петербург, д. м. н., профессор)
М. В. Леонова (Москва, д. м. н., профессор)
Е. А. Максимкина (Москва, д. ф. н., профессор)
А. П. Мешковский (Москва, доцент)
Л. С. Намазова-Баранова (Москва, член-корр. РАН, д. м. н., профессор)
Е. Л. Насонов (Москва, академик РАН, д. м. н., профессор)
О. Ю. Реброва (Москва, д. м. н.)
Х. Северенс (Роттердам, Нидерланды, профессор экономики здравоохранения)
В. Ю. Семенов (Московская область, д. м. н., профессор)
А. В. Соколов (Москва, д. б. н.)
И. Г. Солдатова (Москва, д. м. н.)
Н. Н. Хачатрян (Москва, д. м. н., профессор)
Д. Хоч (Торонто, Канада, профессор)
И. Е. Чазова (Москва, член-корр. РАН, д. м. н., профессор)
А. М. Чухраев (Москва, д. м. н., профессор)
Н. Л. Шимановский (Москва, член-корр. РАН, д. м. н., профессор)
В. Г. Шипков (Москва, исп. директор AIPM)

Medical Technologies
Assessment and Choice

Expert Opinion Must Be On High Demand!

№ 2 (16) I 2014

FOUNDING PARTIES

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (RNRMU) of Ministry of Health of the Russian Federation

Foundation for the Development of Social Policy and Healthcare "HELIOS", Moscow

With support of the Committee for Social Policy and Healthcare of the Federation Council of the Federal Assembly of Russia

EDITORIAL STAFF:

Omelyanovsky V. V. I Editor-in-Chief, holder of an Advanced Doctorate in Medical Sciences, Professor
Avxentyeva M. V. I Deputy Editor-in-Chief, holder of an Advanced Doctorate in Medical Sciences
Grozdova M. D. I Science Editor
Dorno K. I. I Managing Editor
Nefedova M. G. I Editor
Anikin A. A. I Translator
Romanov A. A. I Design

EDITORIAL OFFICE

The Address for Correspondence:

Sub/Box 88, 117335, Moscow, Russia
Phone: +7 (495) 545-09-27
E-mail: journal@hta-rus.ru
http://eng.hta-rus.ru/eng-journal/

Certificate of media registration PI №FS77-41344, issued on July 21, 2010. The Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications

EDITORIAL BOARD

Chairman Volodin N. N.
Holder of an Advanced Doctorate in Medicine, Professor, Full Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, President of the Russian Association of Specialists in Perinatal Medicine

Deputy Chairman Petrenko V. A.
Member of the Federation Council Committee on Social Policy, Deputy Chairman of the Council for the Affairs of Disabled under the Chairman of the Federation Council of the Federal Assembly of the Russian Federation, holder of an Advanced Doctorate in Pedagogical Science

Members of the Editorial Board:
G. P. Arutyunov (Moscow, Russia, holder of an Advanced Doctorate in Medicine, Professor)
V. V. Vlassov (Moscow, Russia, holder of an Advanced Doctorate in Medicine, Professor)
V. Herasevich (Rochester, MN, USA, Assistant Professor of Anesthesiology)
V. A. Dmitriyev (Moscow, Russia, PhD, Medical Doctor)
A. S. Kolbin (Saint Petersburg, Russia, holder of an Advanced Doctorate in Medicine, Professor)
M. V. Leonova (Moscow, Russia, holder of an Advanced Doctorate in Medicine, Professor)
E. A. Maksimkina (Moscow, Russia, holder of an Advanced Doctorate in Pharmaceutical Science, Professor)
A. P. Meshkovsky (Moscow, Russia, Associate Professor)
L. S. Namazova-Baranova (Moscow, Russia, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, holder of an Advanced Doctorate in Medicine, Professor)
E. L. Nasonov (Moscow, Russia, Full Member of the Russian Academy of Sciences, holder of an Advanced Doctorate in Medicine, Professor)
O. Yu. Rebrova (Moscow, Russia, holder of an Advanced Doctorate in Medicine)
H. Severens (Rotterdam, Netherlands, Professor of Health Economics)
V. Y. Semyonov (Moscow region, holder of an Advanced Doctorate in Medicine, Professor)
A. V. Sokolov (Moscow, Russia, holder of an Advanced Doctorate in Biology, Professor)
I. G. Soldatova (Moscow, Russia, holder of an Advanced Doctorate in Medicine)
N. N. Khachtryan (Moscow, Russia, holder of an Advanced Doctorate in Medicine, Professor)
J. Hoch (Toronto, Canada, Professor)
I. E. Chazova (Moscow, Russia, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, holder of an Advanced Doctorate in Medicine, Professor)
A. M. Chukhrayev (Moscow, Russia, holder of an Advanced Doctorate in Medicine, Professor)
N. L. Shimanovsky (Moscow, Russia, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, holder of an Advanced Doctorate in Medicine, Professor)
V. G. Shipkov (Moscow, Russia, Executive Director of the Association of International Pharmaceutical Manufacturers)

Медицинские технологии
оценка и выбор

ДАЙДЖЕСТ НОВОСТЕЙ 4

МЕТОДОЛОГИЯ

Реброва О.Ю., Домбровский В.С.

К вопросу о регистрации и опубликовании результатов клинических испытаний, проводимых в Российской Федерации 8

Все клинические испытания зарегистрированы. Все их результаты доступны 11

Джалалов С.Ч., Джалалова Д.Х., Хоч Д.С.

Концептуализация модели для оценки медицинских технологий 16

Омельяновский В.В.

Ранняя оценка технологий здравоохранения как инструмент экспертизы и влияния на процесс разработки новых медицинских продуктов. 23

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

Федяева В.К., Омельяновский В.В., Реброва О.Ю.

Многокритериальный анализ как инструмент поддержки принятия решений: обзор методов и возможностей их применения в оценке технологий здравоохранения 30

Максимова Л.В., Омельяновский В.В., Авксентьева М.В.

Последние достижения европейского проекта EUnetHTA. 36

УПРАВЛЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕМ

Сура М.В., Авксентьева М.В., Омельяновский В.В., Федяев Д.В., Андреева Н.С., Затейщиков Д.А., Фофанова Т.В.

Клинико-экономическое обоснование внедрения системы амбулаторного лекарственного обеспечения трудоспособных пациентов с артериальной гипертензией в РФ 42

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Бойцов С.А., Самородская И.В., Ватолина М.А.

Взаимосвязь ожидаемой продолжительности жизни с показателями, влияющими на качество жизни, по данным рейтингового агентства «РИА Рейтинг» 55

Горохова С.Г., Ряженов В.В., Горохов В.Д., Максимкин С.А.

Фармакоэкономическая оценка применения ранолазина у российских пациентов со стенокардией. 60

Пядушкина Е.А., Игнатьева В.И., Омельяновский В.В.

Сравнительный клинико-экономический анализ применения нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в форме фиксированных комбинаций доз у пациентов без опыта антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции 66

Medical Technologies
assessment and choice

NEWS DIGEST. 4

METHODOLOGY

Rebrova O.Yu., Dombrovsky V.S.

On the Registration of Clinical Trials Conducted in the Russian Federation and Publication of Their Results. 8

All Trials Registered. All Results Reported 11

Djalalov S.Ch., Djalalova D.K., Hoch J.S.

Model Conceptialization in Health Technology Assessment 16

Omelyanovsky V.V.

Early Health Technology Assessment as a Tool for Evaluating and Steering the Creation of New Medical Products 23

INTERNATIONAL EXPERIENCE

Fedyaeva V.K., Omelyanovsky V.V., Rebrova O.Yu.

Multi-Criteria Decision Analysis as a Tool to Support Decision Making: a Review of its Methods and Their Applicability to Health Technology Assessment 30

Maksimova L.V., Omelyanovskiy V.V., Avxentyeva M.V.

Recent Achievements of the European Project EUnetHTA 36

MANAGEMENT IN HEALTH CARE

Sura M.V., Avxentyeva M.V., Omelyanovsky V.V., Fedyaev D.V., Andreyeva N.S., Zateyschikov D.A., Fofanova T.V.

Clinical and Economic Grounds for Implementing a System of Outpatient Provision of Medications to Working-Age Hypertensive Patients in the Russian Federation 42

ORIGINAL RESEARCH

Boytsov S.A., Samorodskaya I.V., Vatolina M.A.

Life Expectancy is Related to the Factors Which, According to RIA Rating Agency, Determine the Quality of Life. 55

Gorokhova S.G., Ryazhenov V.V., Gorokhov V.D., Maximkin S.A.

Pharmacoeconomic Evaluation of Ranolazine in Russian Patients with Angina Pectoris 60

Pyadushkina E.A., Ignatyeva V.I., Omelyanovsky V.V.

Comparitive Clinical and Economic Analysis of the Use of Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor in the Form of Fixed Dose Combination with the Patients Who Have No Experience in Anti-Retroviral Therapy of AIDS 66

Предлагаем вашему вниманию обзор источников информации в области оценки медицинских технологий, научных исследований, клинических рекомендаций, а также новости управления и регулирования системы здравоохранения.

ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Международное общество фармакоэкономических исследований и оценки исходов (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR)

Проведено исследование, оценивающее **затратную эффективность** применения **статинов при СД типа 2** с использованием значений риска сердечно-сосудистых заболеваний и – по данным реальной практики – уровня комплаентности пациентов. Установлено, что применение статинов у пациентов с СД типа 2 не является экономически целесообразным, если возраст пациента менее 45 лет, но в высшей степени экономически целесообразно, если пациент старше 55 лет. Подробнее с результатами исследования можно ознакомиться по ссылке: http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(13)04424-0/abstract.

Источник: ISPOR (http://www.ispor.org/pressrelease/diabetes-cardiovascular-disease-statins.asp)

В еще одном из проведенных исследований оценивалась потенциальная выгода по критерию **качества жизни раннего выявления рака шейки матки.** Установлено, что в сравнении с инвазивным раком шейки матки раннее выявление цервикальной неоплазмы при предраке (карцинома in situ) позволяет избежать потери 6,48 лет жизни, улучшает показатель качества жизни, связанного со здоровьем, на 1,17 и 0,25 года по физическим и физиологическим показателям соответственно, а также увеличивает продолжительность сексуальной жизни на 1,47 года. Результаты исследования можно найти по ссылке: http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015%2814%2900040-0/abstract.

Источник: ISPOR (http://www.ispor.org/pressrelease/Jan14/Bayesian-meta-analysis-rheumatoid-arthritis.asp)

Разработана и **опубликована гибридная модель** (использующая древо решений и несколько моделей Маркова), оценивающая долгосрочную **прогнозируемую продолжительность жизни и ассоциированные медицинские затраты** (стоимость медицинского обслуживания) **при остром миелобластном лейкозе.** Модель разработана специалистами Университета Йорка, Великобритания. Согласно полученным результатам, 5-летние медицинские затраты и прогнозируемая продолжительность жизни составили от 8170 до 81 636 фунтов стерлингов и от 3,03 до 34,74 мес. соответственно. Широкий диапазон значений этих показателей, несомненно, связан с гетерогенностью данного заболевания. Следует отметить, что в работе использовались данные популяционного исследования, а не РКИ, что (по мнению исследователей) позволило более точно отразить текущую клиническую практику. Статья доступна по ссылке: http://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015%2813%2904421-5/abstract.

Источник: ISPOR (http://www.ispor.org/pressrelease/myeloid-leukaemia-cancer-haematology-cost-modelling.asp)

Национальный институт здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE)

Опубликован **окончательный отчет NICE**, по итогам которого **не рекомендовано** применение препарата **афлиберцепт** при **метастатическом колоректальном**

Список сокращений

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ЗНО – злокачественное новообразование
ИБС – ишемическая болезнь сердца
КИ – клиническое исследование
КИН – контраст-индуцированная нефропатия
КТ – компьютерная томография
НПТ – наилучшая поддерживающая терапия
НЯ – нежелательные явления
ОИМ – острый инфаркт миокарда
РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
СД – сахарный диабет
УВО – устойчивый вирусологический ответ

раке, резистентном или прогрессирующем после применения оксалиплатинсодержащего режима терапии. Данное решение обусловлено тем, что, несмотря на клиническую эффективность афлиберцепта при данной патологии, его применение, с точки зрения NICE, не является экономически целесообразным даже с учетом представленной заказчиком схемы, основанной на концепции разделения рисков для облегчения доступа пациентов к препарату. Полная версия отчета доступна по ссылке: http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave0/617.

Источник: NICE (http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/NICEIssuesFinalGuidanceAfliberceptForColorectalCancer.jsp)

Опубликован **отчет NICE**, согласно результатам которого **рекомендовано** применение препарата **бортезомиб** в терапии пациентов с **первично выявленным раком крови или с миеломной болезнью** (множественной миеломой). Бортезомиб рекомендован при данных заболеваниях как первая линия лечения (до трансплантации костного мозга, являющейся на нынешнее время «золотым стандартом» лечения указанных патологий). Основанием для вынесения такой рекомендации послужило то, что применение данного препарата позволяет увеличить число пациентов, для которых станет доступной трансплантация костного мозга. Также установлено, что бортезомиб препятствует прогрессированию названных ЗНО.

Источник: NICE (http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/NICERecommendsBortezomibForNewlyDiagnosedBloodCancerMultipleMyeloma.jsp)

Также опубликован **окончательный отчет NICE**, согласно которому **рекомендовано** применение **энзалутамида при раке простаты**, прогрессирующем после предшествующей цитотоксической химиотерапии. Ранее NICE рассматривал возможность рекомендовать (или не рекомендовать) энзалутамид при раке простаты после терапии абиратероном, однако в ходе обсуждения предварительной версии отчета было принято решение не затрагивать данную клиническую область в окончательной версии отчета из-за недостаточности данных для вынесения однозначного заключения по критерию затратной эффективности. Следует отметить, что ранее IQWIG установил добавленную терапевтическую ценность энзалутамида при упомянутом заболевании в сравнении с НПТ. Полная версия отчета NICE доступна по следующей ссылке: http://guidance.nice.org.uk/TAG/354.

Источник: NICE (http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/NICEIssuesFinalDraftGuidanceRecommendingEnzalutamideForProstateCancer.jsp)

Канадское агентство по лекарственным средствам и технологиям здравоохранения (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH)

Проведен **обзор клинических исследований**, посвященных **безопасности** применения **цифровой КТ-ангиографии** у взрослых пациентов. По результатам двух нерандомизированных КИ, найденных в ходе проведенного поиска, установлено, что выполнение цифровой КТ-ангиографии в диагностических целях не увеличивает частоту возникновения КИН, в том числе у пациентов с острым ишемическим инсультом или внутримозговым кровоизлиянием.

Источник: CADTH (http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/mar-2014/RB0660%20CTA%20Safety%20final.pdf)

Институт качества и эффективности в здравоохранении Германии (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, IQWIG)

Установлена **добавленная терапевтическая ценность трастузумаба при метастатическом раке молочной железы** у пациенток с опытом предшествующей **терапии антрациклинами**. Такое заключение основано на данных, продемонстрировавших преимущество трастузумаба в сравнении с компаратором (лапатениб в сочетании с капецитабином) по критериям смертности, качества жизни, связанного со здоровьем, а также частоты возникновения серьезных НЯ. В частности, в группе пациентов, получавшей трастузумаб, была снижена частота возникновения тяжелой акральной эритемы (ладонно-подошвенный синдром). Единственным исключением из в целом положительных характеристик трастузумаба стал ущерб от НЯ легкой степени тяжести (например, носовое кровотечение), однако это не повлияло на величину установленной добавленной терапевтической ценности, которую IQWIG признал «значительной».

Источник: IQWIG (https://www.iqwig.de/en/press/press_releases/press_releases/trastuzumab_emtansine_indication_of_major_added_benefit_in_metastatic_breast_cancer_with_previous_anthracycline_therapy.6031.html)

Не удалось подтвердить **добавленную терапевтическую ценность ипилимумаба при распространенной меланоме** у пациентов, ранее не получавших лечения. При непрямом сравнении было выявлено преимущество ипилимумаба над компараторами по критерию выживаемости. Тем не менее добавленная терапевтическая ценность данного препара-

та при распространенной меланоме не была подтверждена в силу того, что результаты непрямого сравнения IQWIG признал недостоверными: из сравнения были исключены пациенты с неблагоприятным прогнозом, что является систематической ошибкой в пользу ипилимумаба.

Источник: IQWIG (https://www.iqwig.de/en/press/press_releases/press_releases/ipilimumab_in_advanced_melanoma_added_benefit_for_non_pretreated_patients_not_proven.6020.html)

Установлена **добавленная терапевтическая ценность дихлорида радия-223 при раке простаты**. Данный препарат оказался эффективнее, чем НПТ по критерию выживаемости; при этом если для пациентов с раком простаты старше 65 лет добавленная терапевтическая ценность была признана «малой», то для пациентов моложе 65 лет – «значительной». Также величина добавленной терапевтической ценности, согласно заключению IQWIG, зависела от наличия/отсутствия сопутствующей терапии биофосфонатами – в случае ее наличия добавленная терапевтическая ценность являлась «значительной», при отсутствии сопутствующей терапии – «малой». Отмечается, что вынести заключение по критериям качества жизни, связанного со здоровьем, или серьезных НЯ (например, болевого синдрома) не удалось из-за сомнительных данных или отсутствия соответствующих данных в досье, предоставленном заказчиком.

Источник: IQWIG (https://www.iqwig.de/en/press/press_releases/press_releases/radium_223_dichloride_in_prostate_cancer_major_added_benefit_for_certain_patients.6032.html)

Не установлена добавленная терапевтическая ценность комбинированного препарата рилпивирина в сочетании с эмтрицитабином и тенофовиром при ВИЧ-1. Такое заключение основано на том, что длительность единственного исследования, результаты которого были представлены заказчиком для экспертизы, была недостаточной, по мнению IQWIG, для подтверждения добавленной терапевтической ценности данного комбинированного препарата. Еще одной причиной отрицательного заключения стал тот факт, что в данное КИ не был включен адекватный компаратор, в частности в группе контроля протоколом исследования не была предусмотрена возможность смены терапии.

Источник: IQWIG (https://www.iqwig.de/en/press/press_releases/press_releases/rilpivirine_combination_product_in_hiv_1_patients_with_previous_antiretroviral_treatment_added_benefit_not_proven.6033.html)

Шведский совет по оценке технологий в здравоохранении (Swedish Council on Health Technology Assessment, SBU)

Опубликован **отчет** о результатах проведенного **систематического обзора** проблем **ранней диагностики симптоматических ЗНО**. Авторами обзора сделаны следующие выводы и заключения:

- Добавление фотографии областей кожи, подозрительных на наличие ЗНО, к стандартному направлению может ускорить обращение к специалисту для оценки клинической ситуации, что в конечном итоге должно повысить качество лечения и сэкономить ресурсы здравоохранения.
- Информирование и образование способствуют повышению бдительности населения в отношении ЗНО, особенно если информирование проводится персонализировано (эффект от информированности может сохраняться до 2 лет).
- Информированность работников здравоохранения не приводит к более ранней диагностике рака и не влияет на выживаемость и смертность при ЗНО.
- Ускоренные процедуры (англ. «fast-track») диагностики для пациентов с выраженными симптомами могут сократить сроки диагностической фазы на несколько недель. Тем не менее отмечается, что большинство ЗНО обнаруживаются в ходе рутинных обследований.
- Установлено, что самопроверка при подозрении на рак молочной железы не влияет на смертность от этой формы рака, однако увеличивает частоту выполняемых локальных диагностических процедур.
- Затратная эффективность какого-либо из методов ранней диагностики ЗНО не может быть оценена ввиду отсутствия соответствующих данных в литературе.

Источник: SBU (http://www.sbu.se/en/Published/Yellow/Early-diagnosis-of-symptomatic-cancer/)

Кокрановское сотрудничество (The Cochrane Collaboration)

Опубликован **Кокрановский систематический обзор,** посвященный терапии **стволовыми клетками при хронической ИБС и застойной сердечной недостаточности**. Согласно его результатам, установлено удовлетворительное методологическое качество данных, свидетельствующих о положительном влиянии стволовых клеток костного мозга на фракцию выброса левого желудочка. Авторы обзора также говорят о потенциальном положительном клиническом эффекте по критериям смертности и функционального статуса в долгосрочной перспективе (не менее одного

года) у пациентов с хронической ИБС и сердечной недостаточностью (кроме тех случаев, когда терапия стволовыми клетками костного мозга проводится после ОИМ), но при этом отмечается, что этот вывод сделан на основе данных низкого методологического качества.

Источник: Кокрановский регистр систематических обзоров (http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007888.pub2/abstract)

Еще один **Кокрановский систематический обзор** оценивает **аминоамантадины в терапии хронического гепатита С**. Указывается на отсутствие статистически значимых результатов оценки как по комбинированному критерию, а именно смертности по любым причинам и заболеваемости, связанной с патологией печени, так и по критерию частоты возникновения НЯ при применении амантадинов. При этом отмечается, что длительность проведенных исследований (12 мес. исследования и 6 мес. наблюдения) недостаточна для адекватной оценки по комбинированному критерию. Согласно анализу результатов, полученных в подгруппах, амантадин в комбинации с интерфероном-альфа и рибавирином увеличивает частоту достижения УВО у пациентов с хроническим гепатитом С. Однако авторы обзора отмечают, что эти данные необязательно являются истинными и могут быть результатом систематических или случайных ошибок. Также высказывается предположение о том, что полученные к настоящему времени данные, вряд ли помогут будущим исследователям доказать весомые преимущества использования амантадина при хроническом гепатите С. Подчеркивается отсутствие достаточной доказательной базы для всех препаратов из группы аминоамантадинов, кроме амантадина.

Источник: Кокрановский регистр систематических обзоров (http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD010125.pub2/abstract)

Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA)

EMA рекомендовало применение **траметиниба** в терапии **меланомы**. Данная рекомендация основана на том, что в КИ была выявлена более высокая эффективность траметиниба в сравнении с химиотерапией. Также установлено, что траметиниб сравним с препаратами ингибиторами BRAF по критериям выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, однако частота общего ответа на терапию траметинибом ниже, нежели у ингибиторов гена BRAF. Учитывая все перечисленные факты, EMA заключило, что данный препарат является терапевтической опцией для пациентов с меланомой, у которых выявлена мутация гена BRAF V600. Следует отметить, что ранее данный препарат был одобрен и FDA.

Источник: EMA (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/04/news_detail_002085.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA)

За последнее время **FDA одобрены** для использования следующие препараты:

- **Апремиласт** – для лечения пациентов с **активным псориатическим артритом**. По результатам трех КИ, включавшим в общей сложности 1493 пациента, применение данного препарата в сравнении с применением плацебо снижает выраженность признаков и симптомов псориатического артрита, включая болезненность и припухлость суставов, и улучшает функциональное состояние пациентов.

Источник: FDA (http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm390091.htm)

- **Рамуцирумаб** – для терапии **распространенного рака желудка, гастроэзофагального соединения** или любого другого ЗНО, затрагивающего место соединения пищевода и желудка. Результаты КИ свидетельствуют об эффективности применения данного препарата по критерию общей выживаемости как в качестве монотерапии в сравнении плацебо, так и в комбинации с паклитакселом в сравнении с монотерапией паклитакселом.

Источник: FDA (http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm394107.htm)

- **Албиглутид** – для лечения пациентов с **СД типа 2**. Данный препарат, применяемый с помощью подкожной инъекции, наряду с диетой и физическими упражнениями, является терапевтической опцией для улучшения контроля уровня глюкозы в крови. Следует отметить, что албиглудит не показан для применения у пациентов с СД типа 1, пациентов с диабетическим кетоацидозом, а также в качестве первой линии терапии пациентов, у которых диета и физические нагрузки оказались неэффективны. Также данный препарат не следует назначать пациентам с историей медуллярного рака щитовидной железы в личном или семейном анамнезе.

Источник: FDA (http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm393289.htm)

К вопросу о регистрации и опубликовании результатов клинических испытаний, проводимых в Российской Федерации

О.Ю. Реброва[1, 2], В.С. Домбровский[2]

[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

[2] Академия при Президенте Российской Федерации, РАНХиГС, Москва, Россия

Необходимость обязательной регистрации всех клинических испытаний (КИ) была осознана давно, а именно – вскоре после того, как в 1970-80 гг. сформировалось представление о публикационном смещении. Публикационное смещение – это преимущественное опубликование положительных результатов исследований (т.е. соответствующих цели авторов) и неопубликование («оставление в ящике стола») отрицательных и неопределенных результатов. Данное смещение возникает не только вследствие различных мотиваций авторов, но и в результате политики научных журналов, стремящихся к наиболее «ярким» публикациям. Однако такая ситуация представляется неэтичной по многим причинам, среди которых можно назвать следующие:

1) другие исследователи могут напрасно дублировать уже выполненные КИ, тратя ограниченные финансовые и прочие ресурсы,

2) пациенты напрасно подвергаются рискам,

3) мета-анализ не позволяет достоверно оценивать эффекты и безопасность изучаемого вмешательства, что вводит в заблуждение медицинскую общественность и в результате может привести к применению во врачебной практике необоснованных вмешательств.

В связи с указанными обстоятельствами было предложено регистрировать исследования до их начала, т.е. в период, когда их результаты заведомо неизвестны. Для этого были созданы многочисленные регистры – от национальных до крупных международных, о чем более подробно написано в публикуемом нами переводе Манифеста кампании AllTrials. Тем не менее до настоящего времени ситуация с регистрацией КИ остается неудовлетворительной, хотя и существенно различается в разных странах.

Конечно, речь идет прежде всего о так называемых активных (известных также как интервенционные) исследованиях медицинских вмешательств – клинических испытаниях. Отличительной чертой таких исследований является то, что решение о применении либо неприменении вмешательства у конкретного пациента принимается исходя из интересов исследования, а не пациента. Тем самым эти исследования фактически являются экспериментальными (хотя применение данного термина в медицине признается неэтичным). К экспериментальным исследованиям, помимо рандомизированных контролируемых испытаний (когда решение о применении того или иного вмешательства у конкретного пациента принимается на основе случайности), относятся и исследования других дизайнов – разнообразные контролируемые и неконтролируемые проспективные исследования.

В РФ существуют два регистра клинических исследований:

1) регистр выданных разрешений на КИ лекарственных препаратов (http://grls.rosminzdrav.ru/CIPermitionReg.aspx),

2) регистр разрешений на КИ медицинских изделий (http://www.roszdravnadzor.ru/national_foreign_medprod/Reg_med_products/register_for_clinic).

Перечень полей этих регистров приведен в таблице. Оба они не удовлетворяют специальным критериям по содержанию, качеству и достоверности, доступности, точности идентификации, техническому потенциалу и управлению, установленным ВОЗ (http://www.who.int/ictrp/network/criteria_summary/ru/).

К сожалению, КИ, инициируемые российскими организациями, крайне редко регистрируются в признанных международных регистрах. Мы провели поиск российских исследований в международных регистрах. Всего (без ограничения временнóго периода) найдено 27 исследований:

- в регистре http://clinicaltrials.gov/ путем введения запроса «rus» в поле «Sponsor (Lead)» было найдено 23 исследования, инициированных российскими организациями (дата обращения 07.04.2014).
- в регистре http://www.controlled-trials.com/ при запросе «Russia» найдено 37 исследований, из которых 4 инициировано российскими организациями (дата обращения 07.04.2014).

Таблица. Поля российских регистров клинических исследований лекарственных препаратов (ЛП) и медицинских изделий (МИ)

	Регистр КИ ЛП	Регистр КИ МИ
Номер разрешения/приказа	+	+
Дата разрешения	+	+
Наименование ЛП/МИ	+	+
Организация	Организация, проводящая КИ	Организация–производитель
Организация, привлеченная разработчиком ЛП	+	---
Дата начала КИ	+	---
Дата окончания КИ	+	---
Протокол (название, номер)	+	---
Количество пациентов	+	---
Состояние КИ (проводится, завершено, приостановлено, прекращено)	+	---
Цель КИ	+	---
Лекарственная форма и дозировка ЛП	+	---
Перечень медицинских организаций, в которых предполагается проведение КИ	+	---

- в регистре ВОЗ http://www.who.int/ictrp/ при введении запроса «Russia» в поле «Primary sponsor» находятся все 27 исследований.

Среди найденных в регистре ВОЗ исследований первое было зарегистрировано в сентябре 2008 г., последнее – в январе 2014 г. Местом проведения 24 исследований заявлена Российская Федерация, локализация трех исследований не указана. Результаты этих исследований или ссылки на публикации не приведены ни в одном регистре.

Ассоциация организаций по клиническим исследованиям (АОКИ) ведет статистику выданных разрешений на клинические исследования в РФ и выпускает ежеквартальный информационно-аналитический бюллетень, содержащий информацию о динамике российского рынка КИ, законодательных инициативах и нововведениях и их последствиях для сферы КИ (http://acto-russia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=137). На рисунке представлена динамика выданных локальным спонсорам в РФ разрешений на проведение КИ в сопоставлении с числом российских КИ, зарегистрированных в международных регистрах. Можно видеть, что доля исследований, зарегистрированных в международных регистрах, не превышает 6%.

В Европарламенте 02.04.2014 г. большинством голосов было принято решение создать закон, обязующий

Рисунок. **Количество выданных локальным спонсорам разрешений на проведение клинических исследований в РФ в 2004–2012 гг. (по данным АОКИ) и число российских клинических исследований, зарегистрированных в международных регистрах в 2008–2014 гг.**

регистрировать все клинические испытания и публиковать их результаты (http://www.europarl.europa.eu/news/en/news-room/content/20140331IPR41186/html/Clinical-trials-clearer-rules-better-protection-for-patients). Это, без сомнения, повысит своевременность и обязательность опубликования всей информации о проводимых исследованиях. Поддержка этих идей бизнес-сообществом уже началась. Так, компания Johnson&Johnson приняла решение предоставить данные своих клинических испытаний исследователям через информационную платформу YODA (Yale University Open Data Access), а фармацевтическая компания AbbVie отозвала иск против EMA (European Medicines Agency), выдвинутый за разглашение коммерческой информации в виде данных клинических испытаний.

Проблема регистрации КИ в России и обязательной публикации их результатов пока недостаточно осознается профессиональным и гражданским сообществами, однако необходимость создания единого общероссийского регистра клинических испытаний, соответствующего принятым в мире критериям, и его интеграции с международными регистрами представляется нам очевидной.

В настоящем выпуске журнала мы публикуем перевод Манифеста кампании AllTrials, который раскрывает многие конкретные аспекты проблемы и описывает пути их решения.

Сведения об авторах:

Реброва Ольга Юрьевна

профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заместитель директора Центра оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

117997, Москва, ул. Островитянова, д.1
Телефон: +7 (495) 434-5478
E - mail : o.yu.rebrova@gmail. com

Домбровский Владислав Сергеевич

младший научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90
Телефон: +7 (926) 401-6626
E - mail : dombrovlad@gmail.com

About the authors:

Rebrova, Olga Yuryevna

Professor at the Department of Medical Cybernetics and Informatics of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; deputy director of the Center for Health Technology Assessment of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA); PhD, DHab.

Correspondence address:

1 Ostrovityanova St., Moscow 117997
Telephone: +7 (495) 434-5478
E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

Dombrovsky, Vladislav Sergeyevich

Junior researcher at the Center for Health Technology Assessment of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Moscow, Russia

Correspondence address:

117335, Moscow, p/o 90
Telephone: +7 (926) 401-6626
E-mail: dombrovlad@gmail.com

METHODOLOGY

On the Registration of Clinical Trials Conducted in the Russian Federation and Publication of Their Results

O.Yu. Rebrova[1, 2], V.S. Dombrovsky[2]

[1] N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

[2] Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Moscow, Russia

Все клинические испытания зарегистрированы. Все их результаты доступны[1]

Август 2013

Кампания AllTrials призывает к регистрации и опубликованию результатов всех законченных и продолжающихся клинических испытаний (КИ).

КИ – это исследования, предназначенные для оценки желательных и нежелательных эффектов медицинских вмешательств. В Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, которая формулирует принципы медицинских исследований с участием людей, утверждается, что каждый исследователь, проводящий КИ, обязан зарегистрировать его и сообщить о его результатах. Миллионы добровольцев приняли участие в КИ с целью помочь расширению знаний об эффектах лечебных вмешательств, однако важный этический принцип обнародования результатов КИ часто игнорируется. В связи с этим в январе 2013 г. была инициирована кампания AllTrials (букв. перевод – «Все испытания»), которая сейчас поддерживается тысячами пациентов, врачей и исследователей во всем мире, а также сотнями организаций, представляющих интересы миллионов людей.

В данном документе описано, как достигнуть в глобальном масштабе такой ситуации, при которой будут регистрироваться все КИ и будут обнародоваться все их результаты. Для достижения этой цели необходимы усилия регулирующих органов, регистраторов и спонсоров КИ, а также университетов и институтов, профессиональных и научных сообществ, медицинских журналов, пациентов и исследователей.

Этот документ является частью продолжающегося обсуждения, в котором в течение ближайших недель и месяцев будут участвовать многие организации. Пожалуйста, присылайте ваши мнения и предложения на alltrials@senseaboutscience.org.

Какая информация о клинических испытаниях должна быть зарегистрирована и опубликована?

В отчетности о КИ есть четыре уровня информации:

1) Общие сведения о КИ.

2) Краткое представление результатов КИ.

3) Полный отчет о методах и результатах КИ.

4) Индивидуальные данные пациентов, участвовавших в КИ.

Кампания AllTrials касается первых трех уровней информации. В настоящее время во многих странах рассматриваются предложения о том, каким образом сделать возможным обмен индивидуальными данными пациентов между исследователями.

1. РЕГИСТРАЦИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ И ЕГО ПРОТОКОЛА

Резюме. Планируемое КИ вместе с аннотацией его протокола должно быть зарегистрировано до включения в него первого участника. Незарегистрированные, но уже завершенные КИ должны быть зарегистрированы ретроспективно. Это особенно важно для КИ, в ходе которых изучались лекарственные препараты или другие вмешательства, используемые в настоящее время (включая КИ, проведенные до создания регистров КИ).

Около 40% опубликованных КИ лечебных вмешательств, применяемых в настоящее время, не были зарегистрированы[2]. Это число не включает незарегистрированные испытания, результаты которых никогда не были опубликованы.

В настоящее время ситуация улучшается: все больше спонсоров КИ и исследовательских организаций настаивают на том, чтобы испытания регистрировались, а для КИ некоторых медицинских средств это является юридическим требованием в странах Евросоюза, США и пяти других государствах[3].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) установила «Перечень сведений для регистрации КИ»[4], включающий 20 пунктов и определяющий минимум информации, который должен быть предоставлен для регистрации КИ. Для регистрации должен быть представлен первоначальный протокол КИ (т.е. обоснование и предпосылки для проведения КИ, информация об участниках исследования, информированное согласие на вмешатель-

[1] Настоящая публикация представляет собой перевод на русский язык документа «All trials registered. All results reported», опубликованного на http://www.alltrials.net/wp-content/uploads/2013/09/What-does-all-trials-registered-and-reported-mean.pdf. Перевод выполнен О.Ю. Ребровой при участии В.С. Домбровского.

[2] Huser 2013, Freshwater 2013, Shane 2013, van de Wetering 2012, Jones 2012, Scherer 2012, McGee 2011, Mathieu 2009, Rasmussen 2009

[3] http://www.who.int/ictrp/trial_reg/en/index2.html

[4] WHO Trial Registration Data. Set http://www.who.int/ictrp/network/trds/en/index.html

ство, описание исследуемого вмешательства, первичные и основные вторичные исходы, метод сбора данных, план статистического анализа и другие сведения, описанные в руководстве SPIRIT[5], опубликованном в 2013 г.).

Проспективная регистрация КИ является золотым стандартом по причинам, изложенным в Оттавском заявлении 2005 г.[6] Все КИ, не зарегистрированные проспективно, должны быть зарегистрированы в настоящее время, т.е. ретроспективно. Это особенно важно для КИ, оценивающих эффективность и безопасность применяемых в настоящее время вмешательств, причем часть таких КИ была проведена до того, как регистрация испытаний стала возможной. Сведения о многих зарегистрированных КИ являются неполными с точки зрения соответствия установленному ВОЗ перечню сведений и должны быть дополнены.

Нет никакого оправдания для отказа от регистрации планируемых или законченных КИ. Крупнейшим регистром в мире является clinicaltrials.gov. Он принимает регистрации из любой точки мира и допускает ретроспективную регистрацию. Существует множество национальных и региональных регистров, а также других, поддерживаемых спонсорами, учреждениями и корпорациями. Около 20 из них собраны в регистрационной сети ВОЗ[7].

Рост числа регистров с различными требованиями ограничивает полезность и прозрачность доступной информации. Исследователи, которые должны зарегистрировать одно и то же КИ в разных регистрах, испытывают большую административную нагрузку. КИ может быть зарегистрировано в нескольких регистрах, но эти записи не связаны между собой. Кроме того, в настоящее время ни исследователи, ни пациенты не имеют возможности единого поиска всех КИ конкретного вмешательства.

Система регистрации может быть модернизирована и стандартизована в международном масштабе. В настоящее время идут дискуссии на предмет определения небольшого количества регистров, таких как Индийский регистр, clinicaltrials.gov и Европейский регистр, как глобальных центров, из которых информация будет поступать в локальные регистры. Эти локальные регистры должны предоставлять возможность для размещения дополнительной информации и ссылок на связанные документы, в том числе формы информированного согласия и публикации, а также сообщений от исследователей о незарегистрированных КИ.

Распространение централизованной информации на нижестоящие уровни может быть более реальным, чем объединение информации из нескольких источников в центральный регистр (последнее происходит сейчас, хотя и в очень ограниченном масштабе). Небольшое число глобальных центров позволит стандартизовать структуру данных, а следовательно, сделает возможным объединение записей и поиск. Другой подход может заключаться в требовании о предоставлении идентификационных номеров данного КИ во всех регистрах, где оно зарегистрировано. Обе стратегии обеспечат возможность отслеживать КИ от момента их регистрации до публикации результатов.

Реализация и мониторинг

Если нет подтверждения регистрации КИ, то должна быть исключена возможность его финансирования (в том числе со стороны государства), продажи исследуемого продукта или получения разрешения на проведение испытания.

Нормативное регулирование. В некоторых странах требование регистрации уже стало или вскоре станет обязательным для тех КИ, на основании которых выдается разрешение на продажу лекарственного средства. Предложенный документ «Регулирование клинических испытаний в Евросоюзе» (EU Clinical Trials Regulation) выдвигает требование регистрации как одного из условий разрешения любого нового КИ медицинского продукта. Закон США TEST (US TEST Act), представленный в 2013 г., требует, чтобы КИ, включаемые в заявку на получение лицензии, были зарегистрированы до их начала. Согласно уже принятым поправкам к закону об Управлении по контролю за пищевыми продуктами и лекарствами США (FDA) 2007 г. (The FDA Amendments Act 2007), КИ, проводимые хотя бы в одном клиническом центре США, должны быть зарегистрированы в течение 21 дня с момента включения в исследование первого пациента. В каждой стране могут быть разработаны свои процедуры нормативного и этического одобрения КИ в целях стимулирования их регистрации и мониторинга соответствия сведениям, указанным при регистрации.

Спонсоры. В заявки на финансирование КИ или возмещение затрат на них желательно включать четкие указания на то, что КИ будут зарегистрированы, а их результаты опубликованы. Некоторые спонсоры уже практикуют это. Спонсорские организации должны запрашивать идентификационный номер КИ и контролировать в меру своих возможностей соответствие проводимых КИ всем сведениям, указанным при регистрации. Также может быть запрошено подтверждение регистрации всех предыдущих КИ данного исследователя.

Журналы и профессиональные сообщества. В 2005 г. Международный комитет редакторов медицинских журналов (ICMJE) заявил о намерении публиковать отчеты только о КИ, зарегистрированных при их начале. Требование о сообщении идентификационного номера

[5] SPIRIT 2013 (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) explanation and elaboration: guidance for protocols of clinical trials http://www.bmj.com/content/346/bmj.e7586

[6] Krleža-Jeric K., et al. for the Ottawa Group 2005. Principles for international registration of protocol information and results from human trials of health related interventions: Ottawa Statement http://www.bmj.com/content/330/7497/956

[7] The WHO Registry Network http://www.who.int/ictrp/network/en/

КИ поможет более эффективно следить за соблюдением этого правила. Однако для того чтобы преодолеть временной разрыв между регистрацией КИ и публикацией его результатов, журналы должны проанализировать, какие решения принимались ими в отношении незарегистрированных КИ и КИ, проводившихся ранее введения требования о регистрации. В будущем журналы тоже смогут запрашивать регистрационные данные КИ, а также указывать на отсутствие регистрации, если данные незарегистрированного КИ публикуются впервые. Профессиональные организации и научные сообщества должны прописать в своих кодексах поведения обязанность своих членов регистрировать КИ. Они также могут лоббировать это требование в целях его превращения в международный стандарт.

2. КРАТКОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ

Резюме. В течение одного года после завершения КИ его краткие результаты должны становиться доступными в том регистре, где оно было зарегистрировано. Краткие результаты всех проведенных КИ медицинских средств, применяемых в настоящее время, должны быть доступны уже сегодня. Краткие результаты включают информацию о первичных и любых вторичных исходах и проведенном статистическом анализе. Такая структурированная информация должна поступать в глобальные регистры.

По данным аудита, опубликованным в 2012 г., результаты лишь пятой части КИ, зарегистрированных на clinicaltrials.gov, были обнародованы в течение одного года после их завершения[8]. При этом различные исследования показали, что испытания с отрицательными результатами остаются неопубликованными в два раза чаще, чем с положительными[9]. Публикация всех результатов снизит публикационное смещение, что поможет исследователям и организаторам здравоохранения готовить более надежные систематические обзоры безопасности и эффективности медицинских вмешательств.

Миллионы пациентов добровольно участвуют в КИ в ожидании того, что получаемые результаты повысят уровень знаний об их заболеваниях и методах лечения. Публикация результатов реализует описанную в Хельсинкской Декларации этическую ответственность, которую несет исследователь за пациентов при проведении КИ.

В течение года после завершения КИ[10] краткие результаты должны быть опубликованы в регистре, в котором это КИ было зарегистрировано. Современные направления в развитии регистров имеют целью обеспечить более четкий график обновления каждой записи и более ясно указывать на отсутствие информации о результатах. Это поможет не только обеспечить соответствие информации требованиям регистра, но и улучшить осведомленность исследователей о том, что от них требуется.

Результаты КИ вмешательств, используемых в настоящее время, но ранее не опубликованные, теперь должны быть опубликованы. Регистры должны обеспечить возможность направления авторам заявок от третьих лиц на получение результатов КИ, вести журнал направляемых спонсорам запросов на непредоставленную своевременно информацию, а также ответов на эти запросы.

Отчеты о кратких результатах КИ, размещаемые в регистре, должны как минимум содержать пункты, имеющиеся на странице результатов clinicaltrials.gov (краткая информация об участниках, протокол и поправки к нему, краткие результаты для заранее определенных первичных и вторичных конечных точек, информация о нежелательных явлениях и проведенном статистическом анализе)[11]. В противном случае в регистр, где это КИ было зарегистрировано, должна быть введена дополнительная информация. Результаты могут быть представлены в различных форматах – в виде статей в рецензируемых журналах, отчетов о КИ в составе заявок на лицензирование, отчетов грантодателям и т.д. Они могут содержать все краткие результаты или их часть. Ссылки и документы могут быть загружены и в регистры.

Регистры в настоящее время имеют разные форматы для представления результатов. Например, на clinicaltrials.gov результаты не могут быть загружены как PDF-файлы. В идеале каждый крупный регистр может требовать, чтобы результаты были загружены в таком формате, который позволяет осуществлять поиск по основным параметрам КИ и обмен информацией между регистрами. В некоторых регистрах осуществляется контроль логической непротиворечивости в записях. Глобальные регистры, безусловно, обязаны обеспечивать такой контроль для того, чтобы быть полезными и управляемыми.

Международный комитет редакторов медицинских журналов заявил, что публикация результатов в регистре не является препятствием для последующей их публикации в журнале. В публикации о КИ в журнале должен быть указан идентификационный номер КИ в регистре.

Реализация и мониторинг

Нормативное регулирование. Поправки к закону об Управлении по контролю за пищевыми продуктами и

[8] Prayle A.P. 2012. Compliance with mandatory reporting of clinical trial results on ClinicalTrials.gov: cross sectional study http://www.bmj.com/content/344/bmj.d7373

[9] Song F. et al. 2010 Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1408.pdf

[10] Дата окончания КИ – это дата получения последних данных.

[11] Предлагаемый перечень сведений о кратких результатах КИ приведен в Приложении.

лекарствами США (FDA) 2007 г. (The FDA Amendments Act 2007) требуют, чтобы результаты КИ, проводимых хотя бы в одном клиническом центре США, были опубликованы на clinicaltrials.gov в течение года после завершения. FDA имеет право штрафовать спонсоров КИ, не исполняющих эту норму, однако редко делает это. Должны ли быть результаты испытания размещены в указанный срок или допустимо предоставление отсрочки, часто является предметом юридических дискуссий, по итогам которых остается неясным, законно ли просроченное размещение результатов КИ. Предлагаемый документ «Регулирование клинических испытаний в Евросоюзе» (EU Clinical Trials Regulation) включает требование о публикации кратких результатов каждого зарегистрированного КИ в течение года по его завершении, а Европейская Комиссия (European Commission) обсуждает, как правильно это реализовать. В каждой стране Евросоюза органы, выдающие разрешения на КИ, должны рассмотреть вопрос об усилении мониторинга отчетности и обеспечить текущий открытый общественный аудит предоставления отчетности по каждому КИ.

Спонсоры. Разрешения на КИ, лицензирование, решения о возмещении расходов на лекарственные средства, а также заявки на финансирование могут включать требование о публикации в регистре результатов КИ в течение года после его окончания. Некоторые спонсоры начали это практиковать, а именно приостанавливать финансирование до тех пор, пока результаты не станут общедоступными. Также может требоваться подтверждение того, что результаты всех прошлых испытаний, проведенных исследователем, были опубликованы.

Журналы и профессиональные сообщества. Журналы должны четко заявить, что размещение кратких результатов испытания в регистре не является препятствием для последующей публикации. Ряд журналов поддержали Заявление о восстановлении неизвестных и незавершенных КИ (Restoring Invisible and Abandoned Trials), которое дает исследователям амнистию сроком до одного года для публикации результатов неопубликованных ранее испытаний[12]. Профессиональные сообщества должны следить за тем, чтобы кодексы поведения их членов содержали требования о представлении кратких результатов КИ.

3. ПОЛНЫЙ ОТЧЕТ

Резюме. Спонсоры КИ или иные лица, готовящие полные отчеты о КИ для получения лицензии или любых других целей, должны обеспечить общедоступность отчета. Описание нежелательных явлений и индивидуальные данные пациентов могут не включаться в полный отчет, но должны предоставляться по запросу исследователей так же, как сейчас предоставляются сообщения о неблагоприятных событиях, т.е. с обязательством, что ни один обоснованный запрос не будет отклонен.

Полные отчеты (Clinical Study Reports) или их аналоги в некоммерческих проектах содержат большое количество подробной информации о методах, анализе, результатах и выводах КИ[13]. Эта информация необходима для принятия и оценки решений о регулировании и лицензировании вмешательств, а также для оценки опубликованных кратких результатов. Полные отчеты о КИ представляются для принятия указанных решений и составляются по стандартной форме, установленной руководством ICH GCP (Good Clinical Practice, принятый The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH))[14]. Полные отчеты должны становиться общедоступными с момента их создания.

Полные отчеты иногда включают описания нежелательных явлений, наблюдаемых у участников испытания. Эта информация важна для понимания соотношения между рисками и преимуществами вмешательства. Такие описания могут содержать данные, позволяющие идентифицировать пациента, что, возможно, потребует редактирования. Научный сотрудник или компания, написавшие отчет, должны предоставлять эту информацию по запросу исследователя, предъявившего протокол своего плана КИ, т.е. без отказа в обоснованном запросе. Это должно быть аналогично схеме предоставления полного описания нежелательных эффектов назначаемых лекарств в добровольных сообщениях, поступающих в регулирующие органы от врачей и пациентов через систему Yellow Card в Великобритании[15].

Полные отчеты включают также специальный раздел, содержащий индивидуальные данные каждого участника КИ. **Мы не призываем к публикации индивидуальных данных пациента**, хотя в настоящее время идут широкие дискуссии на тему доступности этой информации, когда она представляет ценность для исследований. Уполномоченный по правам человека Евросоюза (The EU Ombudsman) высказался за удаление индивидуальных данных пациента из полных отчетов перед их публикацией, указав на то, что это не создаст существенных трудностей. Некоторые компании (GSK) заявили о намерении делать все свои полные отчеты общедоступными, за исключением

[12] Restoring invisible and abandoned trials: a call for people to publish the findings BMJ 2013;346:f2865 http://www.bmj.com/content/346/bmj.f2865

[13] Doshi & Jefferson, 2012 Clinical study reports of randomised controlled trials: an exploratory review of previously confidential industry reports. BMJ Open http://bmjopen.bmj.com/content/3/2/e002496.full

[14] http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E3/E3_Guideline.pdf

[15] Yellow Card Scheme – MHRA https://yellowcard.mhra.gov.uk

персональной информации о пациентах. Другие компании (Roche) заявили о намерении предоставлять такую информацию по требованию.

Реализация и мониторинг

Нормативное регулирование. Согласно предлагаемому документу «Регулирование клинических испытаний в Евросоюзе» (EU Clinical Trials Regulation), с момента принятия решения о лицензировании лекарственного препарата (разрешении на продажу) любая информация, содержащаяся в отчете о КИ, не будет считаться коммерческой тайной. Прозрачность политики Европейского агентства по лекарствам (The European Medicines Agency) состоит в том, чтобы предоставлять по запросу любой имеющийся у них полный отчет. Страны, не входящие в Евросоюз, должны принять аналогичный подход.

4. ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ПАЦИЕНТА

AllTrials не призывает к публикации индивидуальных данных пациента. В настоящее время во многих странах предлагаются варианты решений, направленных на улучшение обмена такой информацией, что важно для будущих исследований. Это позволит повысить точность оценок результатов лечения при проведении мета-анализов первичных данных пациентов, а также выявлять подгруппы пациентов, отвечающих на вмешательство лучше или хуже. Многие пациенты, спонсоры медицинских исследований и исследователи обеспокоены ограничениями на повторное использование данных выполненных КИ. Они стремятся к разработке соглашений, обеспечивающих снятие этих ограничений, и обращают внимание регулирующих органов на вопрос: не обернутся ли правила защиты **индивидуальных** данных необоснованной нагрузкой и ограничением на повторное использование данных завершенных исследований?

Кампания AllTrials началась по инициативе следующих организаций: Bad Science, BMJ, Centre for Evidence-based Medicine, Cochrane Collaboration, James Lind Initiative, PLOS, Sense About Science. Кураторами кампании в настоящее время являются два института США **– Dartmouth's Geisel School of Medicine** и **Dartmouth Institute for Health Policy & Clinical Practice. Кампания AllTrials запущена в январе 2013 г. с призывом регистрировать и публиковать результаты всех клинических испытаний.**

www.alltrials.net

Приложение. Перечень кратких сведений о результатах клинических испытаний

Краткое изложение результатов клинического испытания должно содержать информацию по следующим пунктам:

1. Информация о КИ
   а) Идентификатор КИ
   б) Другие идентификаторы
   в) Информация о спонсорах
   г) Информация о педиатрическом регулировании
   д) Этап анализа результатов
   е) Общая информация о КИ
   ж) Целевая популяция и число включенных участников КИ
2. Описание участников исследования
   а) Информация о наборе участников[16]
   б) Период до назначения вмешательства
   в) Период после назначения вмешательства
3. Исходные характеристики
   а) Возраст (обязательная характеристика)
   б) Пол (обязательная характеристика)
   в) Специфическая для исследования характеристика (необязательная характеристика)
4. Конечные точки исследования
   а) Описание конечных точек
   б) Результаты статистического анализа по конечной точке №1*
   в) Результаты статистического анализа по конечной точке №2
   * Информация должна предоставляться по всем конечным точкам, которые определены в протоколе.
5. Нежелательные явления (НЯ):
   а) Информация о НЯ
   б) Лица, предоставляющие отчет о НЯ
   в) Серьезные НЯ
   г) НЯ, не являющиеся серьезными
6. Дополнительная информация
   а) Существенные изменения протокола
   б) Приостановки и возобновления КИ
   в) Ограничения и предостережения
7. Полный протокол

[16] Даты, исследовательские центры и др. (Ред. перевода)

КОГДА ВЕРСТАЛСЯ НОМЕР

Несмотря на твердое убеждение European Medicines Agency в том, что данные клинических испытаний не могут считаться конфиденциальной информацией, поскольку интересы общественного здравоохранения превыше любой коммерческой тайны, на днях оно приняло такие условия предоставления доступа к данным КИ, при которых теряется весь смысл их доступности: доступ будет контролируемый и только у зарегистрированных пользователей, данные будут доступны только в режиме просмотра на экране «здесь и сейчас» без возможности выгрузить их для анализа. И самое главное: всю информацию вплоть до деталей дизайна исследования, статистического анализа и результатов допускается редактировать по желанию спонсора.

Концептуализация модели для оценки медицинских технологий

С.Ч. Джалалов, Д.Х. Джалалова, Д.С. Хоч

Онкологический комитет провинции Онтарио, г. Торонто, Канада

Разработка модели для оценки медицинских технологий начинается с понимания клинической проблемы и основной концепции исследуемого вопроса. Целью данной статьи является знакомство с передовыми технологиями концептуализации модели. Процесс концептуализации имеет два компонента: 1) концептуализация клинической проблемы и 2) концептуализация модели. В статье представлены рекомендации по определению проблемы, аналитической перспективы модели и целевой популяции, выбору альтернативной технологии, а также по горизонту времени, оценке исходов, моделируемой единице, взаимодействию между индивидуумами и другими частями модели.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: моделирование, концептуализация модели, модель переходных состояний, модель симулирования дискретных событий.

Моделирование в оценке медицинских технологий (ОМТ) имеет важное значение по двум основным причинам. Во-первых, из-за ограниченности ресурсов для оценки всех имеющихся медицинских вмешательств не могут быть проведены клинические исследования, в то время как экономическое моделирование является относительно дешевым и эффективным методом синтезирования данных по затратам и исходам альтернативных технологий. Во-вторых, при внедрении медицинских технологий клинические исследования охватывают относительно короткий промежуток времени, поэтому для прогнозирования возможных результатов на долгосрочную перспективу необходима экстраполяция данных клинических исследований, которая невозможна без моделирования [1].

Модель представляет собой упрощенное выражение действительности, представленное серией математических уравнений. Целью построения модели в здравоохранении является прогнозирование последствий принятых клинических решений. Для того чтобы построить модель, позволяющую помочь в решении клинической задачи, необходимо понять проблему, с которой сталкиваются лица, принимающие решение (ЛПР), включая администрацию медицинского учреждения, органы управления здравоохранением и лечащих врачей. Для этого процесс моделирования можно разделить на две части:

1) концептуализация проблемы, позволяющая преобразовать сведения о путях решения клинической задачи в детальное описание проблемы;

2) концептуализация модели, в которой компоненты проблемы представлены с использованием определенного аналитического метода [2] (рис. 1).

Концептуализация модели определяет метод моделирования для проведения экономической оценки. В данной статье представлены рекомендации по концептуализации модели с использованием отдельных положений отчета совместной группы ISPOR-SMDM[1] с добавлениями авторов.

КОНЦЕПТУАЛИЗАЦИЯ ПРОБЛЕМЫ

Определение проблемы и задач, требующих решения

Прежде чем строить модель, нужно выяснить природу рассматриваемой проблемы и клинических задач, требующих решения. Можно выделить следующие категории задач [2]:

- разработка стандартов диагностики и лечения;
- информирование ЛПРов перед принятием решения о финансировании новой медицинской технологии;
- оптимизация использования ограниченных ресурсов;
- определение стратегии здравоохранения (например, внедрение вакцинации, диспансеризации, скрининга и т.д.).

На практике для определения проблемы и концептуализации модели создается рабочая группа, куда входят клиницисты, эпидемиологи, специалисты по моделированию и ЛПРы. Группа определяет спецификацию модели, включающую цели и задачи экономической оценки, объемы работ, перспективу исследования, целевую популяцию больных, альтернативные технологии, исходы и горизонт времени. Детальная спецификация модели в письменной форме согласовывается со всеми заинтересованными лицами, вовлеченными в данный проект.

[1] Ведущие организации в области экономики здравоохранения и оценки медицинских технологий – ISPOR и SMDM – создали 7 совместных групп по внедрению передовой практики. В задачи этих групп входят распространение передового опыта моделирования, унификация понятий и методов. В данной статье представлены рекомендации рабочей группы по концептуализации моделей [2].

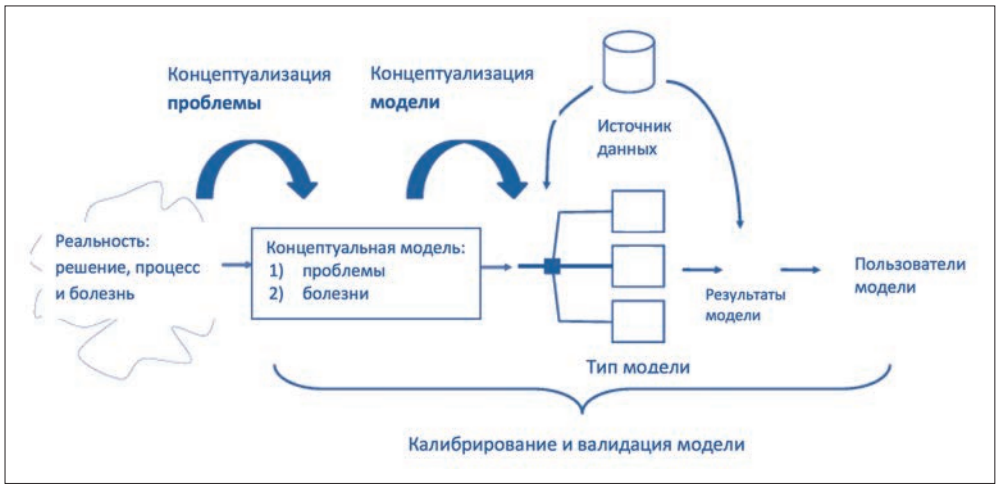

Рис. 1.
Концептуализация проблемы и создание модели [1].

Аналитическая перспектива модели

Перспектива модели определяется тем, с позиции какого лица – пациента, страхового агентства, министерства или общества – проводится данное исследование. В моделях, где затраты не рассчитываются, а оцениваются только клинические исходы применения медицинской технологии, перспективу исследования обычно не указывают. Однако когда затраты включены в модель, перспективы исследования должны быть обязательно указаны. Исходы применения технологии в модели также должны согласовываться с перспективой анализа. Влияние выбора перспективы анализа на результаты модели проверяются при помощи анализа чувствительности (АЧ). В случае, если указывается более узкая перспектива, чем перспектива общества, в исследовании должен быть представлен перечень включенных и исключенных исходов.

Целевая популяция пациентов

Целевая популяция обычно состоит из больных или же тех, кто может заболеть или собирается получить лечение или другие виды медицинского вмешательства. Популяция больных может быть ограничена географической территорией (населенным пунктом или страной), стадией и продолжительностью заболевания. В некоторых моделях, например, в моделях вакцинации населения, целевая популяция может также включать лиц, не подвергнутых вмешательству (не получивших вакцину), но получающих выгоду от предотвращения возможного заболевания (к примеру, гриппа).

Целевая популяция больных может быть разделена на несколько подгрупп на основании характеристики заболевания, возрастной категории больных, образа жизни (курение, злоупотребление алкоголем), сопутствующих заболеваний, генетической предрасположенности и кровного родства. В зависимости от характеристики исследуемой популяции выбирается тип модели [2]:

- если популяция больных является однородной группой и в модели можно использовать усредненные данные, то обычно используется анализ когорты;
- если популяция больных неоднородна и включает больных с различными характеристиками (различный возраст, разные сопутствующие заболевания), рекомендуется использовать несколько моделей когорты для разных подгрупп больных;
- если число учитываемых в модели характеристик пациентов увеличивается и может меняться со временем, рекомендуется использовать модели микросимуляции.

Клинические исходы

Существуют различные виды клинических исходов, выраженных в состояниях здоровья или наступивших событиях (инфаркт миокарда, инсульт), изменениях физиологических параметров (артериальное давление (АД), уровень сахара в крови) или в индексах здоровья, выраженных в числе лет качественной жизни. Клинические исходы событий обычно называют промежуточными исходами (intermediate outcomes), к промежуточным также относят те физиологические и биологические показатели (размеры опухоли, АД), которые позволяют прогнозировать конечный исход от медицинского вмешательства [2]. Например, при лечении онкологических больных в качестве конечного исхода в последнее время часто используют такой по существу промежуточный исход, как «время до прогрессирования болезни»[2] (progression-free survival). Объясняется это незначительными различиями в общей

[2] Промежуток времени, в котором онкологический больной, получивший лечение, находится в стабильном состоянии (без ухудшения). В клинических исследованиях “время до прогрессирования болезни” используется как показатель эффективности новых лекарств и технологий.

выживаемости[3] (overall survival) онкологических больных при лечении различными технологиями, а также большим вниманием, уделяемым в настоящее время качеству жизни пациентов.

Для построения реалистичной модели необходимо, чтобы пациент или когорта больных «испытала» все аспекты болезни, выраженные различными состояниями здоровья. Только при этом условии можно получить искомые данные об исходах, связанных с применением альтернативных медицинских технологий. Иными словами, для того чтобы смоделировать конечный исход, требуется определить серию промежуточных состояний здоровья, которые отражают прогрессирование болезни и эффект применяемых медицинских технологий. Полную картину преимущества новой медицинской технологии невозможно представить без учета побочных эффектов. Последние измеряются, например, по степени угрозы жизни пациента по шкале от 1 до 4, где 1 означает незначительные побочные эффекты, а 4 – побочные эффекты, угрожающие жизни пациента. В случае если при летальных исходах побочные эффекты не учитываются в анализе, то они моделируются отдельно, путем создания дополнительных состояний здоровья. Обычно побочные эффекты моделируются, если более 5% пациентов испытали серьезные последствия (по шкале 3–4), вынудив временно или окончательно остановить прием лекарства.

Выбор альтернативной технологии

Важным моментом моделирования считается выбор альтернативной технологии, с которой будет сравниваться новая технология медицинского вмешательства. В качестве альтернативной технологии (компаратора) выбирается стандартный вариант, который планируется заменить, либо сравниваются другие альтернативные технологии, различающиеся по клинической эффективности и стоимости. Вариации в эффективности альтернативных технологий следует учитывать в модели посредством проведения анализа подгрупп.

Особое внимание нужно уделять сопоставимости данных из различных регионов и стран. Система здравоохранения, методы лечения и стоимость медицинских услуг и препаратов имеют значительные страновые различия. Результаты исследований клинической эффективности обычно сопоставимы, в то время как затраты зависят от местных условий и их оценка требует более тщательного подхода, включающего детальную спецификацию затрат и используемых ресурсов. Прямое определение затрат путем конвертации валюты для моделирования медицинских технологий неприемлемо. Следует иметь в виду, что хотя исходные данные являются важнейшей частью модели, концептуальная структура модели должна строиться исходя из решаемой проблемы и задач исследования, а не определяться наличием данных. Это же относится и к выбору альтернативной технологии. Сравниваемые варианты технологий должны полностью отражать существующую клиническую практику, а также новые технологии, используемые для решения проблемы. В некоторых случаях в качестве альтернативы может использоваться вариант естественного течения болезни без медицинского вмешательства. В любом случае все включенные и исключенные варианты альтернативных технологий должны быть обоснованы и указаны в методической части анализа.

Временной горизонт исследования

Временной горизонт в моделях (период, охваченный моделированием) должен быть достаточным, чтобы уловить различия в исходах при сравниваемых альтернативных технологиях. При моделировании когорты хронических больных обычно используют временной горизонт, равный продолжительности жизни пациентов. Подобные модели требуют экстраполяции клинических показателей, в частности лечебного эффекта, поскольку клинические исследования редко охватывают такой продолжительный отрезок времени. Поэтому в моделях часто представлены два вида результатов: 1) краткосрочные, базирующиеся на затратах и эффектах клинических исследований, и 2) долгосрочные, основанные на экстраполяции данных клинических исследований. Лечебный эффект определяется на основании кривых выживаемости Каплана-Майера как разница между эффективностью нового вмешательства и старой технологии. Известно, что в какой-то точке времени, за пределами оси координат, ограниченной продолжительностью клинических исследований, обе эти кривые сойдутся, но остается вопрос: когда это произойдет? Для определения продолжительности лечебного эффекта рекомендуются следующие сценарии моделирования [3]:

- Сокращать лечебный эффект после окончания клинического исследования до точки схождения кривых. Этот сценарий рекомендуют для базового варианта экономического анализа.
- Устранить лечебный эффект или схождение кривых выживаемости сразу же после окончания клинических исследований. Такой сценарий представляет собой наиболее консервативный вариант экономической оценки, однако не является клинически обоснованным, так как кли-

[3] Промежуток времени, начиная с диагностики или начала лечения онкологического больного до его смерти.

нический эффект не может немедленно прекратиться после окончания лечения.

- Поддерживать лечебный эффект вмешательства на протяжении всей жизни пациента или как можно дольше, пока кривые не сойдутся. Это наименее консервативный и самый оптимистичный сценарий из перечисленных, который может быть использован для экономической оценки. Однако подобный сценарий не обоснован клинически, так как промежуточный исход может не совпасть с конечным при моделировании до летального исхода у пациентов.

Выбор одного из указанных вариантов моделирования лечебного эффекта после окончания клинических исследований зависит от достоверности доказательств, при этом важно, чтобы вариант, выбранный в качестве базового, был клинически обоснован.

Оценка исходов

При оценке исходов медицинского вмешательства рекомендуются единицы измерения качества жизни, основанные на предпочтениях пациентов. Для измерения качества жизни используется полезность, а для измерения исходов – число лет качественной жизни (ЧЛКЖ). В таблице результатов экономического анализа рекомендуется отдельно показывать изменения продолжительности жизни и качества жизни, обусловленные медицинским вмешательством. При определении полезности предпочтение должно отдаваться тем исследованиям, целевая популяция которых по своим характеристикам наиболее близка к популяции пациентов, описываемых в модели. Затраты и ресурсы, включенные в экономическую оценку, должны быть хорошо обоснованы для того, чтобы ЛПРы убедились, насколько близко модель отражает действительность. Используемые ресурсы обычно выражаются в денежных единицах. Правила оценки клинической эффективности и затрат подробно изложены в наших ранних публикациях [4, 5].

2. КОНЦЕПТУАЛИЗАЦИЯ МОДЕЛИ

Выбор типа модели

Тип модели при экономической оценке обычно определяется целью моделирования, уровнем детализации и сложностью поставленной задачи. Существует несколько типов моделей, применимость которых зависит от поставленной проблемы. Возможно моделирование индивидуального пациента или когорты больных и могут использоваться разные виды анализа – детерминистский[4] или стохастический[5]. К наиболее распространенным моделям относятся: древо принятия решений (decision tree), модели переходных состояний (state-transition models), симулирование дискретных событий (discrete event simulation) и переходная динамическая модель (dynamic transition model).

Ниже приводятся краткие характеристики этих моделей и их применения для оценки медицинских технологий:

Древо принятия решений обычно используется для моделирования несложных клинических проблем с коротким временн*ы*м горизонтом и единичными исходами. Хотя этот метод используется реже, чем другие, он обладает рядом преимуществ, включая простоту в концептуализации, создании и модификации модели, что позволяет быстро разобраться с поставленной задачей (подробно об этом методе см. [4]).

Модели переходных состояний, или модели Маркова удобно использовать для долгосрочных прогнозов, в условиях, когда вероятность событий меняется со временем. Они получили широкое распространение за простоту их создания, обширность проводимого анализа и удобство в нахождении ошибок в модели. Модели переходных состояний наиболее востребованы в тех случаях, когда проблема может быть концептуализирована посредством серии гомогенных состояний, т.е. когда болезнь можно разделить на отдельные стадии (например, в онкологии). Переход между состояниями происходит за счет прогрессирования болезни в определенный промежуток времени. После выбора этого типа модели решение о моделировании индивидуума или когорты больных определяется количеством состояний здоровья. В случае большого количества состояний выбирается симуляция индивидуумов, позволяющая учитывать разнообразные характеристики пациентов.

Симулирование дискретных событий (СДС). Этот подход основан на моделировании возможных событий для индивидуума и применяется в случаях, когда имеют место ограниченность ресурсов, взаимодействие между индивидуумами и окружающими субъектами, многочисленные влияния на поведение объекта, а также когда время до изучаемого события представлено стохастически, а не фиксировано. Например, СДС с успехом применяется для оптимизации использования ресурсов на уровне госпиталя. На рис. 2 схематически изображена типичная модель госпиталя, включающая прием пациентов, сортировку больных и распределение койко-мест.

[4] Детерминистский анализ используется для оценки влияния изменений одного параметра на результаты модели при условии, что остальные параметры остаются без изменения. В подобных моделях каждое изменение параметра (input) определяет фиксируемый результат (output).

[5] Стохастический (вероятностный) анализ в противоположность детерминистскому основан на вероятностном характере изменений параметра. В моделях Маркова все параметры, включенные в вероятностный анализ, могут изменяться (в определенных пределах) одновременно.

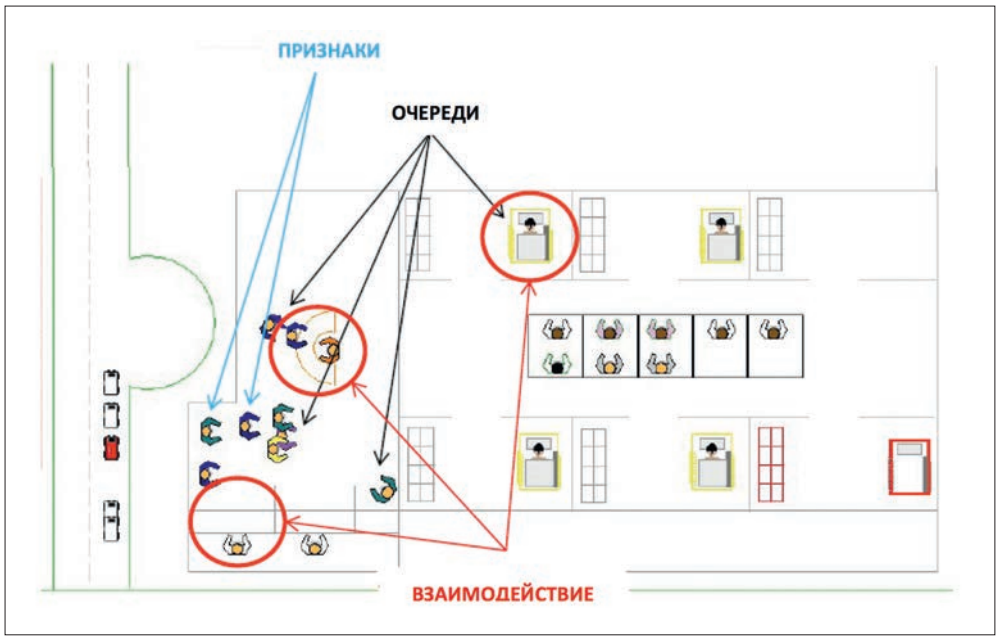

Рис. 2. **Модель симулирования дискретных событий [6].**

Модель динамической передачи используется в ситуациях, когда взаимодействия между группами влияют на результат. Такого рода модели применяют для оценки медицинского вмешательства по предотвращению распространения инфекционных болезней среди населения. Такие модели могут быть детерминистскими или стохастическими и могут строиться как на индивидуальном уровне, так и на уровне населения. На рис 3. показана модель по совершенствованию наблюдения и ранней диагностики инфекционных болезней среди населения. Математическая модель позволяет «проигрывать» различные сценарии распространения заболеваний, а также корректировать существующие методы наблюдения и предотвращения инфекционных болезней.

Выбор типа модели зависит от характеристики проблемы и включает следующие составляющие [2]:

- моделируемая единица: индивидуум или группа;
- взаимодействия между индивидуумами и другими частями модели;
- временной горизонт времени и единица измерения времени в модели.

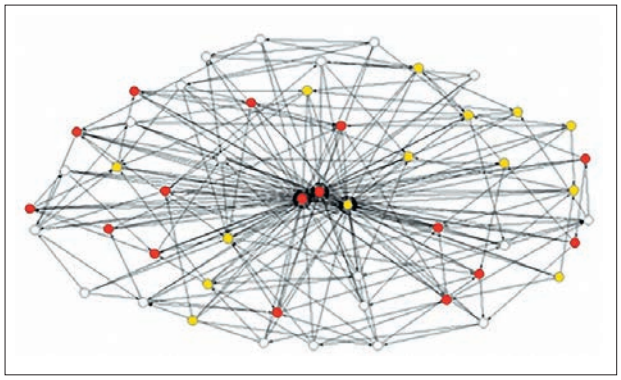

Рис. 3. **Модель динамической передачи [7].**

Моделируемая единица: индивидуум или группа

Пациенты в модели могут быть представлены как индивидуумы или в виде гомогенной когорты больных. В моделях Маркова, древе принятия решений и модели динамической передачи конечный исход определяют путем агрегирования данных по всей популяции пациентов. Существует распространенное мнение, что моделирование индивидуумов (микросимуляция) гарантирует более точное воспроизведение реальности. Однако следует иметь в виду, что и при моделировании когорты больных тоже можно достичь достаточной детализации за счет деления больных на подгруппы. Неоспоримым преимуществом моделирования индивидуумов считается возможность воспроизведения биологического процесса болезни.

Взаимодействия между индивидуумами и другими частями модели

Взаимодействия между индивидуумами следует рассматривать в следующих случаях: 1) при моделировании инфекционных болезней, когда риск от заражения зависит от количества инфицированных больных; 2) при ограниченности ресурсов, когда лечение одного пациента может сказаться на возможности лечения другого. Для моделирования взаимодействия между индивидуумами лучше всего использовать метод СДС и модели динамических систем (МДС). Выбор приемлемого типа модели схематически представлен на рис. 4. Как было отмечено ранее, ключевым элементом считается независимость индивидуума в модели. В случае если взаимодействие между индивидуумами не рассматривается, выбор остается за древом принятия решений и моделью Маркова. Если

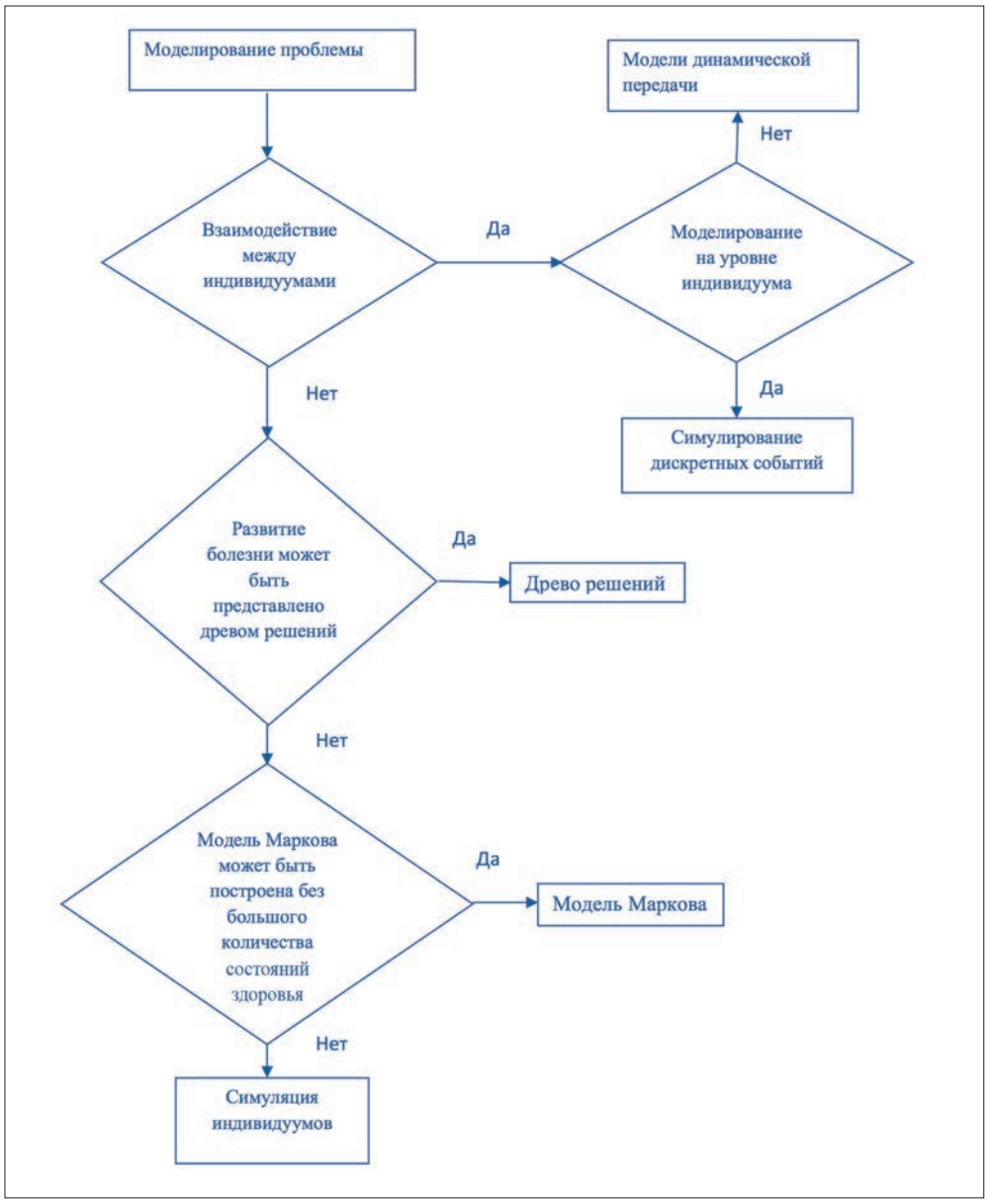

Рис. 4. **Выбор типа модели [8].**

же существует большая вероятность взаимодействия, то выбор делается в пользу модели СДС [8]

Кроме взаимодействия между индивидуумами некоторые проблемы концептуализации требуют взаимодействия индивидуумов с другими частями модели. В основном это касается распределения ресурсов, например: распределения донорских органов, распределения лекарств при их ограниченности, определение графика операционной в целях сокращения времени ожидания хирурга или простоя и т.д. Для решения подобных задач используется СДС.

Горизонт времени и единица измерения времени в модели

Горизонт времени определяют как моделируемый промежуток времени, зависящий от решаемой клинической задачи. Древо принятия решений удобно использовать при краткосрочном горизонте времени. При долгосрочном горизонте времени предпочтительны динамические модели переходных состояний и СДС. Следует определиться с выбором моделирования времени – путем коротких циклов или в течение более продолжительного периода. Поскольку в моделях переходных состояний переход из одного состояния в другое может осуществляться только внутри временного цикла, то при высокой вероятности событий рекомендуется использовать короткий цикл [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выборе и построении модели необходимо постоянное балансирование между сложным и простым. С одной стороны, модель должна быть прозрачной, легко поддающейся анализу и обоснованной. С другой стороны, модель должна быть достаточно слож-

ной, чтобы отразить различия между сравниваемыми технологиями. Слишком простые модели могут потерять обоснованность и значимость у клиницистов, слишком сложные модели очень трудно строить, анализировать, понять и объяснить. Все ранее изложенные элементы моделирования, такие как перспектива исследования, целевая популяция, исходы и стратегии лечения при ОМТ, вносят свой вклад в уровень детализации при моделировании клинической задачи и приближения модели к реальности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Briggs A., Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. Pharmacoeconomics.1998. №4. P. 397–409.
2. Roberts M., Russell L.B., Paltiel A.D., Chambers M., McEwan P., Krahn M; ISPOR-SMDM modeling good research practices, Task Force conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-2. Med Decis Making. 2012. № 5. P. 678–689.
3. Mittmann N., Evans W.K., Rocchi A., Longo C.J., et al. Addendum to CADTH's guidelines for the economic evaluation of health technologies: Specific guidance for oncology products. Ottawa. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2009.
4. Джалалов С.Ч., Джалалова Д.Х., Хоч Д.С. Анализ решений в медицине: Принципы построения древа принятия решений. Медицинские технологии: Оценка и выбор. 2012. № 4. С.25–34.
5. Джалалов С.Ч., Джалалова Д.Х., Хоч Д.С. Расчет затрат при экономической оценке медицинских технологий. Медицинские технологии: Оценка и выбор. 2013. №3. С. 20–27.
6. Морган Лим. Симулирования дискретных событий. Часть 1. Презентация на круглом столе ARCC. Март 15, 2013.
7. TUFTS University. Improved surveillance: outbreak and disease signature. [Электронный ресурс]. http://informid.tufts.edu/research/
8. Barton et al. Modeling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. Journal of Health Services Research and Policy. 2001. № 2. P.110–118.

Сведения об авторах:

Джалалов Санджар Чингизович

старший аналитик, Фармакоэкономическая группа Онкологического комитета провинции Онтарио, д-р экон. наук

Джалалова Дильфуза Хамидовна

научный ассистент, Фармакоэкономическая группа Онкологического комитета провинции Онтарио, канд. пед. наук

Хоч Джефри Стюарт

директор Фармакоэкономической группы Онкологического комитета провинции Онтарио, профессор Университета Торонто, Ph. D

Адрес для переписки:

30 Bond Street, St. Michael Hospital, Health Economics Department M5B 1W8 Toronto Canada
416-864-6060 ext. 2194
E-mail: HochJ@smh.ca; sandjar.djalalov@cancercare.on.ca

Authors' information:

Djalalov, Sandjar Chingizovich

senior Analyst, Pharmacoeconomics Research Unit, Cancer Care Ontario, Doctor of Economics

Djalalova, Dilfuza Khamodovna

research Assistant, Pharmacoeconomics Research Unit, Cancer Care Ontario, Candidate of Pedagogy

Hoch, Jeffrey Stewart

director of Pharmacoeconomics Research Unit, Cancer Care Ontario, Associate Professor, University of Toronto, Ph. D

Contact information:

30 Bond Street, St. Michael Hospital, Health Economics Department M5B 1W8 Toronto Canada
416-864-6060 ext. 2194
Email: HochJ@smh.ca; sandjar.djalalov@cancercare.on.ca

METHODOLOGY

Model Conceptialization in Health Technology Assessment

S.Ch. Djalalov, D.K. Djalalova, J.S. Hoch

Cancer Care Ontario, Canadian Cancer Agency, Toronto, Canada

The development of model for use in health technology assessment begins with an understanding of the clinical problem and basic concept of the research question. The goal of this paper is to introduce best practices for model conceptualization. The conceptualization process has two separate components: 1) the conceptualization of the problem and 2) the conceptualization of the model. Recommendations are made regarding the statement of the clinical problem, perspective and target population of the model, selection of comparators, time horizon, valuing outcomes, unit of representation, interaction between individuals and other model components.

KEYWORDS: modeling, conceptualization, methods, state-transition model, discrete event simulationб dynamic transition model.

Ранняя оценка технологий здравоохранения как инструмент экспертизы и влияния на процесс разработки новых медицинских продуктов

В.В. Омельяновский[1, 2]

[1] Академия при Президенте Российской Федерации, РАНХиГС, Москва, Россия

[2] Центр финансов здравоохранения Научно–исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, Москва, Россия

В статье представлен краткий обзор современных представлений о ранней оценке технологий здравоохранения (ОТЗ), ее месте в системе государственного и частного инвестирования при разработке новых технологий. Данный подход представляется сравнительно новым для зарубежных стран и, по мнению автора, должен найти применение при реализации российской Программы 2020 по развитию медицинской и фармацевтической промышленности. Одна из конкретных целей обзора – ознакомить ответственных за принятие соответствующих решений специалистов с теми методами, которые могут быть использованы на ранних этапах экспертизы новых разработок и технологий, а также определить возможности дальнейшего методологического развития в этой новой области ОТЗ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оценка технологий здравоохранения, ранняя оценка технологий здравоохранения, возврат инвестиций, инвестиционная привлекательность.

В разработку медицинских изделий и лекарственных препаратов инвестируются миллиарды долларов, и это заставляет производителей стремиться к получению максимально возможной прибыли от внедрения этих технологий [1]. Растущие потребности современного здравоохранения привели к тому, что ни одна страна в мире не может обеспечить финансирование всех медицинских технологий, необходимых для удовлетворения нужд пациентов.

В этой ситуации возникает серьезная задача – сбалансировать процесс обеспечения пациентов современным уровнем медицинской помощи и регулирование постоянно растущих расходов на здравоохранение, связанных с выходом на рынок новых медицинских технологий. Настороженное отношение систем здравоохранения к инновациям с точки зрения регулирования их доступа на рынок и финансирования (ценообразования) можно объяснить наличием большого количества спекуляций относительно их эффективности и, как правило, более высокой их стоимостью.

По сравнению с другими рынками, государственные и частные инвестиции в медицинские исследования представляются более рискованными и менее перспективными из-за строгого регулирования их доступа на рынок. В определенной степени это связано и с тем, что в настоящее время более 70 стран мира при определении целесообразности финансирования новых технологий проводят комплексную клинико-экономическую экспертизу, или оценку технологий здравоохранения (ОТЗ) [2]. В основном ОТЗ применяют для поддержки принятия решений, касающихся доступности и внедрения новой медицинской продукции, причем эта оценка проводится с различных позиций, в том числе с клинической, экономической, этической и т.д.

Следует отметить, что в последнее время в переговорный процесс по вопросам финансирования новых технологий кроме плательщиков, экспертов, экономистов здравоохранения все активнее вовлекаются представители индустрии и сами пациенты. В отличие от многих других рынков внедрение разработок в сфере здравоохранения напрямую связано со способностью к принятию экономически целесообразных решений, относящихся к оказанию медицинской помощи.

Очевидно, что изменения в системе регулирования доступа на рынок и предоставления льгот порождают нестабильность и существенно влияют на стратегию компаний при разработке новых продуктов. Например, жесткая зависимость установленной цены на продукт от его ценности может повлиять на желание инвестировать в разработку новой продукции.

Многие инвестиции в разработку медицинских технологий часто не влекут за собой создание полезных и экономически эффективных продуктов. Ориентация индустрии только лишь на регистрацию продукции с точки зрения ее безопасности и клинической эффективности не определяет успешное продвижение

и стабильное финансирование такой продукции со стороны государства.

Как результат – в мире в последние годы отмечается более разборчивый, внимательный и дифференцированный подход к созданию новых продуктов и инвестированию в их разработку. Это повышает объективность оценки инвестиционной привлекательности новых проектов уже на ранних этапах их разработки и финансирования.

Для принятия подобных решений, как было указано выше, представляется необходимым оценивать не только характеристики нового продукта (степень его безопасности, эффективности и экономической приемлемости), но и факторы, относящиеся к самой системе здравоохранения. К ним можно отнести такие показатели, как размер рынка, количество больных, возможные объемы потребления и потребность в новой технологии как пациентов, так и системы здравоохранения. Необходимо оценивать потенциальные трудности при внедрении новой технологии, а также готовность самой системы к ее использованию. Для принятия решений об инвестировании могут потребоваться оценки не только специфических свойств нового продукта, но и минимального уровня преимуществ клинической эффективности, обеспечивающего возможность конкуренции с уже известными аналогами.

Таким образом, основные трудности в коммерциализации новых технологий состоят не только в создании новых разработок, но и в проведении необходимых исследований и формировании доводов, убеждающих инвесторов в целесообразности финансирования новой медицинской технологии.

Повышение требований к ранней экспертизе нашло свое отражение в необходимости применения методов и подходов ОТЗ уже на ранних стадиях разработки и имплементации новых технологий. Именно анализ инвестиционной привлекательности новых технологий, проводимый на ранних этапах их создания, получил название **ранняя ОТЗ** (early HTA).

Хотя реальный процесс разработки медицинских продуктов весьма сложен, рассмотрение его упрощенной модели может оказаться полезным для понимания того, какого типа решения принимаются и кто несет ответственность за их принятие. Так, для более полного понимания сроков и методов проведения ранней ОТЗ целесообразно в жизненном цикле биомедицинской продукции выделить четыре основных этапа: фундаментальные исследования, прикладные исследования, клинические исследования и этап вывода продукта на рынок. Очевидно, что эти этапы могут частично накладываться друг на друга и границы между ними проводятся несколько произвольно.

При этом надо отметить, что на каждом этапе цикла разработки продукта существует определенный уровень неопределенности в отношении успешности создаваемого продукта. Именно уровень неопределенности и определяет инвестиционную привлекательность продукта. На ранних этапах изучения продукта неопределенность, связанная с показателями эффективности самой разработки, является максимальной. По мере изучения технологии, проведения необходимого анализа и клинических исследований степень неопределенности снижается и, соответственно, снижаются риски инвестирования.

В рамках оценки инвестиционной привлекательности нового продукта важно провести экспертизу проекта, так как инициатор – в силу своей субъективности и отсутствия должных навыков – не всегда способен подготовить необходимые данные и спрогнозировать результат вывода продукта на рынок.

Оценка инвестиционной привлекательности сопряжена с несколькими видами неопределенности. Так, различают параметрическую, методологическую и структурную неопределенность [3]. Параметрическая неопределенность обусловлена тем, что истинное значение некоторых параметров на раннем этапе изучения нового продукта (например, выраженность клинического эффекта) часто бывает неизвестно, что создает прогностические трудности при оценке. Методологическая неопределенность главным образом связана с различными вариантами выбора аналитических процедур и стратегий моделирования. Наконец, структурная неопределенность является собирательным термином для обозначения любой неопределенности, связанной с допущениями, примененными с целью упрощения модели.

В ранней ОТЗ имеют большое значение и параметрическая, и структурная неопределенности. При создании медико-экономических моделей параметрическая неопределенность может быть оценена с помощью вероятностного анализа чувствительности. При этом эксперты сначала должны определить верхнюю и нижнюю границы своих ожиданий в отношении клинической эффективности, а затем выбрать наиболее вероятное значение.

Еще большее значение при проведении ранней ОТЗ имеет структурная неопределенность, так как на самых ранних этапах разработки нового продукта довольно трудно прогнозировать вероятные схемы его применения. Таким образом, можно говорить, что степень и параметры неопределенности нового продукта являются в каком-то смысле движителем плана изучения новой технологии и одновременно мерилом ее инвестиционной привлекательности.

В то же время важно различать факторы неопределенности в зависимости от того, связаны ли они с разработкой продукта или же с барьерами на этапе вывода продукта на рынок. Неопределенность, связанная с разработкой, касается тех аспектов изготовления и предназначения нового продукта, которые могут быть

прояснены уже на этой стадии (например, особенности изготовления, комплектования и применения продукта). Неопределенность в отношении вывода на рынок охватывает аспекты клинической и экономической эффективности продукта, его место на рынке и в системе оказания медицинских услуг. Это может касаться цены, профиля эффективности и безопасности, потребности в данной технологии, объема продаж, который может быть достигнут, и др.

Оценка степени неопределенности и факторов, влияющих на ее выраженность, могут существенно повлиять на решение об инвестировании разработки продукта и, в случае положительного решения, определить план его дальнейшего изучения.

Этап фундаментальных исследований ориентирован на разработку идеи нового продукта на основе изучения механизмов его действия и связан с привлечением инвестиций в научные исследования и разработки. Данный этап не является предметом обсуждения в настоящей статье.

Этап прикладных исследований нового продукта состоит в оценке соответствия прототипа нового продукта потребностям определенной группы пациентов. Очевидно, что данный этап предполагает наличие прототипа, или «чернового варианта» продукта. На этом этапе исследований одно из принимаемых решений касается того, обладает ли новый или проектируемый продукт потенциалом с клинической точки зрения. При планировании клинических исследований следует определиться с их протоколом и дизайном, оценить текущую практику и данные по пациентам, препаратам сравнения и исходам лечения. Однако после оценки и подтверждения клинической ценности нового продукта необходимо провести анализ клинической ситуации. Он предполагает тщательное изучение новейших достижений клинической практики, в том числе существующих продуктов, их основных преимуществ и недостатков. Этап клинических исследований ориентирован на получение необходимых клинических данных для регистрации продукта, т.е. на создание доказательной базы. При продвижении новых технологий они проходят две экспертизы – предрегистрационную и основную (последняя предшествует включению продукта в ограничительные перечни или списки возмещения). Целесообразно отметить различие этих двух экспертиз, их совершенно разное функциональное значение. Так, предрегистрационная экспертиза ориентирована преимущественно на безопасность и качество продукта и на его клиническую эффективность – в первую очередь, по сравнению с плацебо, но также и с другими препаратами, иногда не представляющими интерес для данной страны или региона. Основная экспертиза оценивает возможность включения нового продукта в ограничительные перечни или списки возмещения. Очевидно, что для этой оценки данные предрегистрационной экспертизы необходимы, но часто недостаточны. Источником дополнительных сведений служат клинико-экономические исследования, направленные на получение экономических аргументов и их представление для определения цены и степени возмещения.

При решении вопроса о разработке нового продукта должны учитываться как минимум три комплекса факторов: стратегическая перспектива с точки зрения бизнеса, клинические ожидания от нового продукта и его медико-экономическая оценка. Специалисты, работающие в секторе медицинских инноваций, стремятся предугадать потребности рынка, полагая, что это в конечном итоге позволит им обеспечить социальную и медико-экономическую полезность своей разработки.

Оценка перспективности разработки с точки зрения бизнеса производится на этапе **стратегической экспертизы,** включающей всесторонний анализ проекта с коммерческой точки зрения (финансы, инвестиции, продажи/маркетинг, производство, активы), построение финансовой модели конкретного проекта для проверки финансовых результатов, выявление неэффективных участков и прогнозирование оптимизации технологии в ходе реализации проекта.

На этом этапе оценивается, насколько предлагаемая разработка соответствует стратегии компании и портфолио ее продукции, для чего используются такие инструменты, как SWOT-анализ (Strengths-Weaknesses-Opportunities-Threats analysis – анализ сильных и слабых сторон, возможностей и рисков) и PEST-анализ (Political-Economical-Social-Technical analysis – анализ политической, экономической, социальной и технологической ситуации). При этом оцениваются риски проекта, риски потенциальных инвесторов и возможные способы их оптимизации, проводится анализ вероятных схем финансирования проекта и разрабатывается механизм привлечения первоначальных инвестиций.

Этап оценки клинических параметров предполагает тщательное изучение новейших достижений клинической практики, в том числе существующих продуктов и их основных преимуществ и недостатков. Требуется также провести подробное изучение рыночного потенциала и ожидаемой реакции на новый продукт со стороны лидеров мнений и клинических экспертов. Анализ клинической ситуации позволяет выявить особые характеристики и потенциал продукта, однако при этом не дает количественную оценку альтернативным решениям и не учитывает неопределенность в принятии решений.

К числу оцениваемых на этом этапе клинических параметров относятся: ожидаемая терапевтическая ценность нового продукта, предполагаемое место и

показания для его применения, его преимущества, размер популяции пациентов (целевая группа и ее численность), эффективность по сравнению с компараторами, ожидаемый клинический исход и др. Эти данные используют для предварительной оценки инвестиционного проекта. Далее проводят проверку проекта и его результатов на «здравый смысл», а также экспертизу данных на основе внутренних и внешних источников информации.

Результаты рассмотрения указанных клинических аспектов служат основанием для следующего шага – анализа причин недостаточной клинической или экономической эффективности технологии (effectiveness gap) и определения возможности усовершенствования продукта. При анализе пробела в экономической эффективности оценивается предельная ценность преимуществ нового продукта и его потенциальная цена. Далее определяют возможность такого усовершенствования продукта, в результате которого будет достигнута его максимальная стоимость, позволяющая установить предельную цену. Это также позволяет рассчитать прибыль от инвестирования в продукт, и потому данный этап является первым важным пропускным пунктом на пути принятия решений. Наконец, для оценки вероятной экономической эффективности нового продукта может быть использовано более тщательное медико-экономическое моделирование. Однако в значительной степени это зависит от требований, предъявляемых потенциальным инвестором.

Анализ перспектив клинического использования продукта часто проводят на основе подхода PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome), т.е. оценивают целевую популяцию, свойства технологии, существующие аналоги и результаты их применения. В некоторых ситуациях единственным или основным источником данных, подтверждающих коммерческую выгоду проекта, может быть проведение независимых маркетинговых исследований, которые позволят точно определить емкость рынка, конкурентоспособность товара, технологии его продвижения и возможные объемы продаж.

МЕДИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Оценка ранней медико-экономической привлекательности нового продукта становится в последнее время существенным и обязательным этапом всего процесса. Здесь могут быть использованы различные методы анализа «влияния на бюджет», а также модели течения заболеваний и моделирование клинических результатов. Анализ ситуации с клинико-экономической точки зрения включает формальную оценку препаратов сравнения и возможные преимущества нового продукта. Часто с этой целью проводят оценку инкрементного показателя ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio), т.е. показателя изменения затрат за дополнительный клинический эффект. При прогнозировании медико-экономических последствий применения нового медицинского продукта и, в частности, при оценке его влияния на состояние здоровья могут использоваться существующие модели заболевания.

Следует отметить, что если коммерческая эффективность технологии связана с принятием решений относительно последующего льготирования или доступа продукта к бюджетному (страховому) финансированию, то объемы закупок могут быть отчасти спрогнозированы на основании ожидаемой медико-экономической эффективности продукта и урегулированы уже на стадии разработки. Таким образом, если снижение неопределенности в отношении экономической приемлемости продукта после его вывода на рынок выявлено уже на раннем этапе разработки, то перспективы проекта могут выглядеть более благоприятными.

Модель установления цены на основании терапевтической ценности продукта представляет собой непосредственное включение анализа полезности затрат в коммерческую оценку этого продукта. Фактически она подразумевает, что производитель сможет с полной выгодой для себя использовать ценность новой технологии, продавая ее по той цене, при которой экономическая эффективность продукта будет соответствовать готовности общества платить за него (willingness-to-pay, WTP). Однако на рынке медицинских технологий такое желание может оказаться и необоснованным, и неразумным. Часто ориентировочная цена должна быть объявлена до начала переговоров о продажах. В этом случае она может повлиять на решение поставщика медицинских услуг, заставив усомниться в том, стоит ли покупать данную технологию; следовательно, ценовой уровень должен устанавливаться с учетом этого обстоятельства.

Ниже приведены некоторые количественные методы, используемые для проведения ранней ОТЗ.

- Анализ окупаемости исследований – ряд приемов количественного определения доходности инвестиций в биомедицинские исследования и разработки.
- Стратегический коммерческий анализ – один из инструментов формирования решений, используемый для определения того, как конкретное решение об инвестировании скажется на доходах и прибыльности
- Оценка влияния на состояние здоровья – комплекс методов и инструментов, с помощью которых можно оценить продукт или способ лечения с точки зрения их потенциального влияния на здоровье населения.
- Совместительный анализ (например, эксперимент дискретного выбора) – используется при исследовании рынка и включает определение того, как люди оценивают различные характеристики, свойственные конкретному продукту или услуге, и какое сочетание характеристик является для них наиболее предпочтительным.

- Медико-экономическое моделирование – предназначено для структурирования доказательных данных по клиническому и экономическому исходам с целью помочь в формировании решений, касающихся клинической практики и размещения ресурсов здравоохранения.
- Системы горизонтального сканирования – систематический анализ потенциальных угроз, открывающихся возможностей и вероятных будущих разработок, которые несколько опережают нынешние представления и планы. Результаты горизонтального сканирования могут включать описание не только текущих проблем и угроз, но и новых, неожиданных явлений.

Существуют и другие методы проведения ранней ОТЗ, в том числе многокритериальные методы принятия решения (Multi-Criteria Decision Analysis, MCDA), симуляция клинических испытаний (изучения возможных допущений в схеме клинических испытаний), анализ ценности информации и др.

В процессе реальной разработки нового продукта приходится учитывать большое количество факторов и, соответственно, принимать большое число различных решений. Многокритериальный анализ принятия решений (MCDA) является инструментом поддержки решений в тех случаях, когда необходимо рассмотреть множество конкурирующих характеристик и принятие решений основывается более чем на одном критерии. Этот подход обеспечивает прозрачный (аргументированный) учет разных критериев и относительной важности их влияния на конечный результат [4].

В отличие от MCDA, применяемого для поддержки при принятии решений, раннее (байесовское) медико-экономическое моделирование используют для сбора данных, доказывающих медико-экономические преимущества новой медицинской технологии. Проще говоря, ранняя медико-экономическая модель является стандартной экономической моделью, применяемой на более раннем этапе разработки, т.е. в условиях гораздо большей неопределенности. В литературе есть описания различных ранних медико-экономических моделей [5, 6, 7]. В этих публикациях рассмотрено применение трехэтапного процесса оценки. На первом этапе с помощью простых методов распределялись приоритеты между анализируемыми продуктами; на втором этапе проводился синтез всех доступных данных в рамках модели принятия решения; на последнем этапе создавалась полная модель со всеми представленными данными. Такой анализ, по мнению авторов, позволяет прогнозировать, будет ли применение изучаемых технологий экономически целесообразным.

Затраты на разработку препарата и на последующие клинические исследования возрастают по мере приближения к моменту завершения клинических исследований и вывода продукта на рынок. Следовательно, конечной и, вероятно, самой важной целью ранней ОТЗ является повышение вероятности успеха в третьей фазе клинических испытаний до максимума. Для достижения этой цели был разработан метод оценки фармацевтических инноваций с точки зрения терапевтических преимуществ (EVITA – Evaluation of pharmaceutical Innovations with regard to Therapeutic Advantage), который определяет, каким образом оценивать дополнительную клиническую пользу нового продукта при лечении определенной категории заболеваний по сравнению с существующими стандартами лечения [8].

Многие методы, используемые для определения стратегии клинических исследований, применимы также и к процессу принятия решений в отношении доступа на рынок. Однако принятие решений о выведении продукта на рынок связано и с рядом специфических проблем. Решение вопроса о доступе на рынок подразумевает полное понимание всех механизмов принятия решений в различных системах здравоохранения.

Именно в этих условиях возрастает интерес к системе, активно используемой в Великобритании, Германии и других странах, и известной как научное консультирование. Суть этого подхода заключается в том, что регуляторные органы (EMA) и органы, ответственные за ОТЗ и принятие решений по финансированию технологий (NICE, G-BA и т.п.), проводят предварительные консультации с индустрией по вопросам более правильного и целенаправленного планирования и проведения клинических исследований новых продуктов. Задача регуляторов состоит в помощи индустрии при сборе данных, необходимых при проведении оценки их эффективности. Помощь таких агентств может заключаться в рекомендациях, касающихся более релевантных альтернатив сравнения, выбора целевой группы пациентов, ожидаемых параметров клинической эффективности и экономической целесообразности. В последние десятилетия в связи с дефицитностью бюджетов здравоохранения роль комплексной оценки новых технологий, их места в системе оказания медицинской помощи резко возрастает. Именно поэтому принятие на раннем этапе решений по финансированию и продвижению технологии требует в последующем системной проработки плана клинических исследований, включая выбор дизайна, параметров эффективности, препаратов сравнения и изучаемого сегмента пациентов.

Только такой подход может обеспечить получение необходимых доказательств ценности продукта, повышающих его шансы на успешное продвижение.

Для более полного описания концепции ранней ОТЗ следует указать на главное различие между ранней ОТЗ и основной ОТЗ: оно состоит в том, что, с одной стороны, от результатов этих экспертиз зависит

Таблица. **Различия между ранней и основной оценкой медицинских технологий (ОТЗ) [9].**

	Ранняя ОТЗ	Основная ОТЗ
Цель	Оценить **профиль новой технологии** с точки зрения (вероятной) степени безопасности, эффективности и экономической целесообразности	Оценить **новую технологию** с точки зрения степени безопасности, эффективности и экономической целесообразности ее финансирования
Поддержка в принятии решений	Поддержка решений производителей и инвесторов в отношении проекта и организации производства технологии, а также в отношении регуляторной стратегии и стратегии льготирования	Поддержка решений регуляторных органов, плательщиков и пациентов в отношении баланса спроса и предложения, оплаты и применения медицинской технологии
Доступные доказательные данные	Доказательные данные по результатам лабораторных испытаний и испытаний на животных, более ранняя клиническая практика и сравнение с технологиями предыдущего поколения	Обычно доказательные данные, полученные в ходе клинических исследований, проводимых с применением новой технологии
Влияние на характеристики технологии	Потенциально большое влияние на (будущие) характеристики новой медицинской технологии	Ограниченное влияние или отсутствие влияния на клинические характеристики новой медицинской технологии

принятие принципиально разных решений (см. таблицу), а с другой – результаты экспертиз ориентированы на разные целевые аудитории [9].

От результатов основной ОТЗ зависит решение о финансировании технологии или о возмещении ее стоимости со стороны регуляторных органов, агентств ОТЗ или страховых компаний (в зависимости от системы финансирования здравоохранения). Ранняя ОТЗ, как было описано выше, определяет инвестиционную привлекательность новой разработки на основе результатов коммерческого, терапевтического и клинико-экономического анализа и влияет на решение о финансировании разработки и продвижения новой технологий.

Однако если основная ОТЗ не может повлиять на усовершенствование продукта, а влияет только на его место в системе государственного (страхового) финансирования, то ранняя ОТЗ способствует изменению характеристик медицинского продукта и, соответственно, отношения к нему представителей регуляторных органов [10]. Кроме того, необходимо учитывать, что разные стороны-участники предъявляют разные требования к продукту на разных этапах его разработки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранняя оценка технологий здравоохранения рассматривается в качестве новой концепции ОТЗ, нацеленной на максимизацию прибыли от инвестиций в научные исследования и разработки, и на повышение социального влияния новых технологий. В этой концепции особое место отводится проведению различных видов анализа на разных этапах разработки нового продукта, а также оценке клинических ситуаций и конкретных проблем, с которыми сталкиваются стороны-участники при принятии решений. Существует целый ряд инструментов для изучения и оценки разрабатываемых технологий, в том числе анализ клинической ситуации и раннее моделирование медико-экономической эффективности. При этом существенная роль отводится таким дисциплинам, как экономика здравоохранения, технологические исследования, статистика, эпидемиология и наука об управлении. Ценность описанных методов зависит от этапа разработки продукта и целевой аудитории. Однако их основная цель – оценить пользу от применения новых продуктов и возможность обеспечения ими быстрого и гарантированного возврата инвестиций.

Из этого следует, что ранняя ОТЗ – это новое направление в исследованиях, которое, вероятно, приобретет более ощутимую значимость в связи с усложнением взаимозависимости между инвестициями и правилами доступа на рынок новых медицинских продуктов. Рассмотрение методов, применяемых для ранней ОТЗ, показывает, что единого метода, который позволял бы предоставлять всю необходимую информацию участникам процесса, отвечающим за принятие решений, на сегодня нет. Для проведения ОТЗ используется целый набор методик, каждая из которых имеет свои особенности применения, преимущества и недостатки. Выбор метода и его ограничения зависят от вопросов, поставленных перед исследованием. Сегодня уже есть опыт применения методов ранней ОТЗ, но их действительное значение для научных исследований и разработок еще только предстоит выяснить. Тем не менее применение данных методов может снизить степень неопределенности и сделать процесс принятия решений относительно финансирования новых разработок более рациональным и прозрачным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dorsey E.R, deRoulet J., Thompson J.P., et al. Funding of US biomedical research, 2003–2008. JAMA. 2010; № 2: P. 137–143.
2. Максимова Л.В. Международное сотрудничество в области оценки технологий здравоохранения. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012; № 3: 68–74.

3. Bojke L., Claxton K., Sculpher M., et al. Characterizing structural uncertainty in decision analytic models: a review and application of methods. Value Health. 2008; № 5: P. 739–749.
4. Incorporating multiple criteria in HTA methods and processes. Nancy J Devin, Jon Sussex. March 2011, Office of Health Economics. www.ohe.org
5. Vallejo-Torres L., Steuten L.M.G., Buxton M.J., et al. Integrating health economics modeling in the product development cycle of medical device: a Bayesian approach. Int J Technol Assess Health Care. 2008; № 4: P. 459–464.
6. Van Til J.A., Renzenbrink G.J., Groothuis K., et al. A preliminary economic evaluation of percutaneous neuromuscular electrical stimulation in the treatment of hemiplegic shoulder pain. Disabil Rehabil. 2006; № 10: P. 645–651
7. Vallejo-Torres L., Steuten L., Parkinson B., et al. Integrating health economics into the product development cycle: a case study of absorbable pins for treating hallux valgus. Med Decis Making. Epub 2010 Dec 2.
8. Puntmann I., Schmacke N., Melander A., et al. EVITA: a tool for the early Evaluation of pharmaceutical Innovations with regard to Therapeutic Advantage. BMC Clin Pharmacol. 2010; 10: 5.
9. Pietzsch J.B., Pate-Cornell M.E. Early technology assessment of new medical devices. Int J Technol Assess Health Care. 2008; № 1: P. 36–44.
10. Gelijns A., Rosenberg N. The dynamics of technological change in medicine. Health Aff (Millwood). 1994; № 3: P. 28–46.

Сведения об авторе:

Омельяновский Виталий Владимирович

директор Центра оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, руководитель Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90
Телефон: +7 (495) 921-1089
E-mail: vvo@hta-rus.ru

About the author:

Omelyanovsky, Vitaly Vladimirovich

Director of the Center for Health Technology Assessment of the RANEPA, head of the Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of Russia, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor

Correspondence address:

117335, Moscow, p/o 90
Telephone: +7 (499) 956-9528
E-mail: vvo@hta-rus.ru

METHODOLOGY

Early Health Technology Assessment as a Tool for Evaluating and Steering the Creation of New Medical Products

V.V. Omelyanovsky[1, 2]

[1] Center for Health Technology Assessment of the Institute for Applied Economic Research at the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Moscow, Russia

[2] Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of Russia

The article briefly reviews the modern view of early health technology assessment (HTA), including its role for national and private investment in the development of new technologies. This approach appears to be comparatively novel for most countries, and in the author's opinion it should be implemented when the 2020 program for the development of medical and pharmaceutical industry is realized in Russia. One of the practical objectives of this review is to inform the experts responsible for making key decisions about the methods which can be used at early stages of the assessment of new products and technologies, as well as to explore the avenues for further methodological improvements in this emerging branch of HTA.

KEYWORDS: health technology assessment, early health technology assessment, return on investment, investment appeal.

Многокритериальный анализ как инструмент поддержки принятия решений: обзор методов и возможностей их применения в оценке технологий здравоохранения

В.К. Федяева[1], В.В. Омельяновский[1, 2], О.Ю. Реброва[1, 3]

[1] Академия при Президенте Российской Федерации, РАНХиГС, Москва, Россия

[2] Научно–исследовательский финансовый институт Министерства финансов РФ, Москва, Россия

[3] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Данная статья представляет собой обзор методов и применений многокритериального анализа, являющегося в настоящее время мировым трендом в инструментарии поддержки принятия решений в области оценки технологий здравоохранения. Предлагается применение многокритериального анализа в целях регулирования финансирования редких заболеваний в РФ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: многокритериальный анализ, оценка технологий здравоохранения, принятие решений, редкие заболевания.

Принятие решений в здравоохранении представляет собой сложный и часто неструктурированный процесс, который опирается на разрозненные доказательства и оценочные суждения. Политика основанного на доказательствах здравоохранения как правило опирается на доказательные данные, предоставленные разработчиками медицинских технологий (фармацевтическими компаниями и др.). При этом большое количество и доступность разрозненных и порой неоднозначных доказательств не способствует облегчению процесса принятия решения [1]. Таким образом, представляется необходимым упорядоченный учет влияния тех или иных доказательств на процесс принятия решения.

В области оценки технологий здравоохранения (ОТЗ) традиционно доминирует анализ соотношения затрат и эффективности (cost-effectiveness analysis) как главный аргумент, используемый при принятии решения. Однако в последние несколько лет в области ОТЗ произошел подъем интереса к использованию анализа на основании большего числа критериев, или многокритериальному анализу (МКА), как инструмента поддержки принятия решений. В качестве таких критериев могут использоваться клиническая эффективность лекарственных препаратов, уровень инновационности, методологическое качество клинических исследований, качество досье (т.е. правильность организации и точность представленной информации), экономическая приемлемость, цена медицинской технологии и ее влияние на бюджет, а также некоторые другие [2].

Таким образом, МКА может быть определен как инструмент, поддерживающий и облегчающий процесс принятия решений, как подход, основанный на использовании нескольких критериев и обеспечивающий выбор той или иной альтернативы. Применение МКА в ОТЗ обеспечивает объективность и прозрачность оценки приемлемости различных вариантов решений [3].

МКА целесообразно использовать в следующих ситуациях:

- сравнение нескольких вариантов решения при анализе, в результате которого необходимо определить возможные как наиболее предпочтительные, так и неприемлемые варианты решений;
- сравнение вариантов решений при наличии нескольких, иногда противоречивых критериев;
- необходимость достижения компромиссного решения в ситуации, когда различные заинтересованные стороны имеют противоречивые цели или ценности [4].

Можно выделить следующие преимущества МКА как инструмента принятия решений перед традиционными инструментами принятия решения, широко используемыми в ОТЗ в настоящее время, такими как соотношение «затраты – эффективность», анализ влияния на бюджет и др.:

- МКА позволяет находить оптимальное решение в условиях избыточного количества неупорядоченных аргументов для принятия решения;
- обеспечивает последовательный и воспроизводимый процесс принятия решений путем использо-

вания единого подхода в различных контекстах принятия решений. Воспроизводимость процесса принятия решения подразумевает, что на основании определенного набора признаков различные группы лиц, принимающих решение (ЛПР), или тех же самых ЛПР на другом уровне принятия решения, учитывая одну и ту же информацию, приняли бы то же самое решение;

- обеспечивает более прозрачный процесс принятия решений, т.к. на любом из уровней принятия решения внешним наблюдателям доступен набор используемых критериев и их значений. Прозрачность принятия решения подразумевает, что доказательства и другие факторы, принятые во внимание, и процесс принятия решений понятны внешним наблюдателям [4, 5].

ОПЫТ ЗАРУБЕЖНЫХ СТРАН ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ МНОГОКРИТЕРИАЛЬНОГО АНАЛИЗА

Формально использование МКА для установления приоритетов в отношении медицинских вмешательств и технологий в последние годы происходит все чаще и чаще, например, для определения приоритетов в ОТЗ, совместного принятия решений пациентами и врачами, оптимизации перечней лекарственных препаратов и других направлений. Однако по-прежнему его использование ограничено – недавний обзор литературы сообщил лишь о 30 исследованиях, выполненных к 2011 г. [6].

Впервые использование нескольких критериев, аргументирующих принятие решения, в ОТЗ произошло в 1980-х гг. в Нидерландах, когда правительство ввело использование таких критериев как «эффективность», «безопасность», «экономическая эффективность» и «необходимость в ОТЗ» в процесс принятия решения. Однако эти критерии не были четко определены, и на практике их использование было существенно ограничено. В настоящее время Совет здравоохранения Нидерландов предлагает использовать такие критерии как «рентабельность» и «тяжесть заболевания» и ограничивает максимальную степень эффективности затрат в размере 80 тыс. евро в QALY для высокой тяжести заболевания и примерно 10–15 тыс. евро для низкой тяжести заболевания [7].

Обзор решений британского агентства NICE о возмещении затрат на медицинские технологии показал, что практика принятия решений на основе нескольких критериев уже существует: в то время как некоторые из рассматриваемых Агентством технологий имеют стоимость более 30 тыс. фунтов стерлингов в QALY и, следовательно, квалифицируются как нерентабельные, по ним все же принимаются положительные решения о возмещении затрат, т.к. они связаны с такими факторами, как тяжесть основного заболевания, лечение в конце жизни, инновационность лечения, заболеваемость малоимущих групп населения или детей и др. [8].

Кроме того, NICE опубликовал документ «Social value judgements in HTA», в котором заявляется необходимость использования ряда критериев, таких как раса, пол, возраст, социально-экономический статус пациентов, инвалидность и некоторых других в дополнение к экономической эффективности в процессе ОТЗ в случае, если медицинская технология имеет ограниченные показания для определенных групп пациентов для недопущения их дискриминации [9]. Недавно Министерство здравоохранения Великобритании предложило понятие Value-Based Pricing (VBP) для использования в сфере принятия решений в ОТЗ, которое будет включать в себя более четкие критерии, чем QALY, такие как более широкие социальные льготы, бремя болезни и терапевтическую инновационность. С 2014 г. VBP будет использоваться для установления цен на все новые лекарственные средства в Великобритании.

Некоторые последовательные, рациональные и прозрачные подходы, которые можно отнести к группе методов МКА, уже разработаны и опубликованы для использования в области принятия решений в здравоохранении. Например, Онкологический комитет провинции Онтарио разработал инструмент, который поддерживает совещательный процесс принятия решения, представив вариант структурированного обобщения информации по различным аспектам лекарственных препаратов [10]. Кроме того, разработан и опубликован подход EVIDEM, рассматриваемый ниже [1].

МЕТОДЫ МНОГОКРИТЕРИАЛЬНОГО АНАЛИЗА

В настоящее время разработаны два вида многокритериального анализа решений: качественный и количественный.

Качественный МКА использует только совещательный процесс для принятия решений на основе учета многих критериев. Качественный подход может рассматривать альтернативные варианты решений, однако сам процесс принятия решения не является формализованным, и влияние критериев на выработку решения остается в основном неочевидным. Потенциальная критика этого подхода состоит в том, что процесс принятия решений не является прозрачным и, вероятно, вряд ли будет воспроизводимым. При этом учет множества разнородных факторов не подчинен заранее определенному алгоритму, и процесс принятия решения все же по-прежнему носит субъективный характер.

Количественный МКА позволяет разработать формализованный инструмент поддержки принятия

решения (т.е. ранжирование альтернатив или отнесение альтернатив к той или иной категории) на основе предварительной оценки относительной важности различных критериев (весовых коэффициентов критериев) и с учетом их значений, также выраженных количественно. Разработка методики количественного МКА для решения конкретной задачи включает в себя следующие компоненты:

1) определение набора критериев, которые затем объединяются в единую математическую функцию,

2) вектора весовых коэффициентов для выбранных критериев,

3) шкал для измерения значений каждого из критериев,

4) метода отнесения полученной для каждого варианта решения оценки к соответствующему уровню приоритетности (в случае необходимости) [3].

Количественные методы МКА различаются способами вычисления относительных весов критериев и числовых значений критериев, которые затем используются для принятия решения. Существует несколько количественных методов МКА: элементарные модели, модели измерения ценности, модели предпочтения и модели референсного уровня.

Элементарные модели – это группа методов (максимин, максимакс, метод Гурвица и др.), которые требуют учета частичных субъективных предпочтений в рамках процесса принятия решений. Эти методы просты, быстро и относительно легко реализуемы как в разработке, так и применении, они не требует сложных математических навыков у исследователя, предполагают проведение анализа чувствительности, однако стоит отметить, что данный метод никогда не применялся в области ОТЗ [6].

Другая группа моделей – **модели измерения ценности**, к ним относятся простая линейная аддитивная модель, мультиатрибутивная модель ценности, мультиатрибутивная модель полезности и аналитическая иерархическая модель. Эти методы позволяют выбирать альтернативу путем сравнения итоговых оценок различных альтернатив. При этом сначала проставляются оценки по каждому критерию, а затем по ним вычисляется функция для каждой из альтернатив, подлежащих анализу. Это наиболее популярная группа методов МКА, в т.ч. в области ОТЗ. Эти методы являются интуитивно понятными и простыми в реализации. Следует заметить, однако, что в данной группе методов существует опасность компенсационного эффекта: низкий вклад одного критерия может быть компенсирован высоким вкладом другого критерия. Приведем пример. При оценке различных методов лечения рака лица, принимающие решения (ЛПР), будут искать альтернативы, которые являются достаточно эффективными с приемлемым профилем безопасности. Компенсационный эффект в этом случае может возникнуть, если альтернатива, которая имеет очень высокие показатели критерия эффективности и низкие показатели критерия безопасности, будет предпочтительней по отношению к другой, которая имеет более низкие, однако достаточные показатели по критерию эффективности и приемлемые показатели безопасности на основе суммарного балла. Такой результат может быть не оптимальным, так как негативное влияние нежелательных явлений на пациентов не будет в достаточной степени учитываться [6].

В **моделях предпочтения** сначала попарно сравниваются альтернативы по каждому из критериев отдельно, и определяется степень (величина) предпочтения одной альтернативы перед другими. Затем эта информация объединяется по всем критериям для каждой из анализируемых альтернатив и вычисляется величина превосходства каждой альтернативы над другими. Таким образом, наиболее предпочтительной будет признана альтернатива с наибольшей величиной превосходства [6].

В **моделях референсного уровня** осуществляется выбор альтернатив, которые находятся ближе всего к достижению заранее определенного желательного или приемлемого значения [6].

Таким образом, количественный подход обеспечивает прозрачность процесса принятия решения, т.е. независимость решений от сложности предоставляемых доказательств, а также прозрачность в плане ясности процесса для других заинтересованных сторон. Кроме того, количественный подход обеспечивает согласованность между различными уровнями принятия решений в силу того, что все критерии, на основании которых принимается решение, являются количественными.

Однако у группы количественных методов МКА также существуют слабые стороны, а именно: данные подходы являются достаточно жесткими и не способствующими дискуссии в силу фиксированного количества критериев и их значений, на основании которых принимается решение. Кроме того, использование одного из количественных подходов может привести к увеличению потребности в фактических данных и доказательной базы для каждой из альтернатив.

В то же время качественный подход к МКА позволяет использовать больше возможностей для формирования рекомендаций в силу использования более широкого (неограниченного) набора критериев и нефиксированного набора их значений, а также позволяет применять специфические критерии для каждого конкретного случая. Недостатками качественного подхода является то, что решения могут быть недостаточно согласованными как между различными уровнями принятия решений, так и внутри каждого уровня. По сравнению с группой количественных методов при использовании качественного подхода

ниже прозрачность и воспроизводимость процесса принятия решения в силу трудности понимания аргументации принимаемых решений лицами, находящимися вне процесса [3].

Резюмируя вышесказанное, отметим, что различные виды методов МКА, имея свои достоинства и недостатки, обеспечивают максимальный охват инструментов принятия решения в различных направлениях ОТЗ и при правильном применении значительно повышают объективность принимаемых решений.

EVIDEM КАК ИНСТРУМЕНТ МНОГОКРИТЕРИАЛЬНОГО АНАЛИЗА В ОТЗ

Одним из наиболее разработанных инструментов, относящихся к количественным методам МКА в ОТЗ, является EVIDEM, разработанный для поддержки процесса принятия решения в области здравоохранения и обеспечивающий доступ к аргументации (доказательной базе, используемой при принятии решения) и взаимосвязь критериев принятия решения с помощью весовых коэффициентов [1]. Данный инструмент включает 4 блока критериев:

- **Критерии, относящиеся к качеству доказательств:**
  - Соблюдение требований органа, принимающего решение, к предоставлению аргументов.
  - Полнота и отсутствие противоречивости всех опубликованных доказательств.
  - Актуальность и обоснованность доказательств.
- **Критерии, относящиеся к заболеванию:**
  - Тяжесть заболевания.
  - Размер затрагиваемой заболеванием популяции.
- **Критерии, относящиеся к вмешательству (медицинской технологии):**
  - Текущие клинические рекомендации.
  - Ограничения медицинской технологии.
  - Доказательства клинической эффективности.
  - Доказательства безопасности.
  - Доказательства наличия исхода у пациентов.
  - Преимущества для пациентов на уровне популяции.
  - Тип выгоды, получаемой пациентом в результате лечения.
- **Экономические критерии:**
  - Влияние на бюджет.
  - Фармакоэкономическое соотношение «затраты/эффективность».
  - Влияние на другие расходы.

Каждый критерий, включенный в данный опросник, имеет свой весовой коэффициент, а также соответствующую шкалу значений. Значения критериев объединяются с помощью простой линейной аддитивной модели.

Для обеспечения минимального уровня предвзятости при выявлении значений каждого из критериев была разработана пошаговая методика синтеза этих доказательств для каждого критерия, основная цель которой заключается в том, чтобы обеспечить доступ ЛПР к информации, необходимой и достаточной для выявления значения каждого из критериев, что в свою очередь обеспечит прозрачность методики.

Несмотря на то, что данный инструмент является максимально формализованным, структурированным, обеспечивающим прозрачный доступ к доказательствам, процесс принятия решения с использованием EVIDEM тем не менее во многом основан на достижении консенсуса среди ЛПР.

МНОГОКРИТЕРИАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ И РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Одной из наиболее сложных областей принятия решений в области финансирования здравоохранения в РФ и во всем мире является область редких заболеваний (РЗ). Лекарственное обеспечение пациентов с РЗ является одной из наиболее дорогостоящих областей медицинской помощи во всем мире, что связано с ограниченным количеством показаний, по которым могут назначаться лекарственные препараты (ЛП), предназначенные для лечения РЗ, а также ограниченной потребностью в ЛП, связанной с крайне малым количеством пациентов, и сложностью технологии изготовления ЛП. Рынок ЛП для лечения РЗ крайне узок, в связи с этим спецификой таких ЛП является крайне высокая стоимость, поскольку затраты фармацевтических компаний не могут быть компенсированы другим способом.

Поиск подходов к решению проблемы недостаточности финансирования РЗ является общемировой задачей. Одним из способов ее решения является объективное ранжирование РЗ в соответствии с уровнем приоритетности для финансирования. В настоящее время ранжирование РЗ в РФ отсутствует, т.к. применение существующих подходов к оценке технологий в здравоохранении, а также применение методики EVIDEM невозможно для решения данной задачи в силу следующих причин:

- Отсутствие надежной информации о числе больных в силу несовершенства и неполноты регистров больных с РЗ.
- Отсутствие/ограниченность доказательств эффективности лекарственных препаратов, связанное с отсутствием клинических исследований высокого методологического качества.
- Невозможность использования фармакоэкономического соотношения «затраты/эффективность» из-за высокой стоимости лекарственных препаратов, предназначенных для лечения РЗ.

Таким образом, нам представляется целесообразной разработка методики МКА применительно к проблеме регулирования РЗ с использованием специфических критериев для оценки РЗ, основанных на

характеристиках заболевания, предназначенного для него лечения, а также с учетом преимуществ, получаемых пациентом в результате лечения.

В настоящее время опубликованы результаты британского исследования применения МКА для оценки РЗ в контексте предусмотренных для их лечения ЛП [5]. Целью данного исследования было выявление критериев, важных при принятии решения по финансированию РЗ, и их относительной важности. Исследование проводилось с использованием фокус-групп, которые включали в себя представителей врачебных специальностей, специалистов экономики здравоохранения и представителей пациентских организаций. Следует отметить, что данная методика в настоящее время разработана, но не внедрена для целей поддержки принятия решения о финансировании РЗ.

Применительно к проблеме регулирования РЗ в РФ использование метода МКА, как мы полагаем, позволит решать следующие задачи:

- Сформировать научно обоснованный ранжированный список РЗ.
- Пересматривать этот список при появлении новых лекарственных препаратов (ЛП) и других медицинских технологий (МТ).
- Обоснованно включать РЗ в список либо исключать из него.
- Сравнивать конкурирующие ЛП и МТ в рамках одного РЗ.
- Осуществлять поддержку принятия решений о целесообразности государственных закупок ЛП для патогенетического лечения РЗ на федеральном и региональном уровнях.

Данная методика может быть положена в основу стратегии регулирования РЗ, число которых неуклонно увеличивается в последние годы и будет продолжать расти в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Goetghebeur M. M. et al. Evidence and Value: Impact on DEcision-Making – the EVIDEM framework and potential applications //BMC Health Services Research. 2008. – Т. 8; №.1: 270.
2. PausJenssen A.M., Singer P.A., Detsky A.S. Ontario's formulary committee: how recommendations are made. Pharmacoeconomics 2003; 21: 285–294.
3. Thokala P., Duenas A. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Technology Assessment. Value in Health. 15(2012), 1172–1181.
4. ГОСТ Р ИСО/МЭК 31010-2011 Менеджмент риска. Методы оценки риска [Электронный ресурс] // URL: http://docs.cntd.ru/document/gost-r-iso-mek-31010-2011 (Дата обращения 01.02.2014)
5. Sussex J., Rollet P., Garau M., Schmitt C., Kent A., Hutchings A. A pilot study of multicriteria decision analysis for valuing orphan medicines Value Health. 2013 Dec; 16(8): 1163–9.
6. Diaby V., Campbell K., Goeree R. Multi-criteria decision analysis (MCDA) in health care: A bibliometric analysis. Operations Research for Health Care. 2013; 2: 20–24.
7. Zoetermeer: Council for Public Health and Health Care. Council for Public Health and Health Care. Sensible and sustainable care. (English summary of report on www.rvz.net). 2006.
8. Rawlins M., Barnett D., Stevens A. Pharmacoeconomics: NICE's approach to decision-making. Br J Clin Pharmacol. 2010; 70(3): 346–349.
9. Devlin N., Sussex J. Incorporating Multiple Criteria in HTA: Methods and processes, Office of Health Economics, London. 2011.
10. NICE. Social value judgements: principles for the development of NICE guidance (second edition), 2008. [Электронный ресурс] // URL: http://www.nice.org.uk/media/C18/30/SVJ2PUBLICATION2008.pdf (Дата обращения 01.02.2014)
11. Martin D.K., Pater J.L., Singer PA: Priority-setting decisions for new cancer drugs: a qualitative case study. Lancet 2001; 358: 1676–1681.

Сведения об авторах:

Федяева Влада Константиновна

научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС, Москва, Россия

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90
Телефон: +7 (499) 956-9528
E-mail: vlada.fedyaeva@gmail.com

Омельяновский Виталий Владимирович

директор Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС, руководитель Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90
Телефон: +7 (499) 956-9528
E-mail: vvo@hta-rus.ru

Реброва Ольга Юрьевна

профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики РНИМУ им. Н.И. Пирогова, заместитель директора Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1
Телефон: +7 (495) 434-5478
E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

About the authors:

Fedyaeva, Vlada Konstantinovna

Researcher at the Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of Russia, Moscow, Russia

Correspondence address:

117335, Moscow, p/o 90
Telephone: +7 (499) 956-9528
E-mail: vlada.fedyaeva@gmail.com

Omelyanovsky, Vitaly Vladimirovich

Director of the Center for Health Technology Assessment of the RANEPA, head of the Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of Russia, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor

Correspondence address:

117335, Moscow, p/o 90
Telephone: +7 (495) 956-9528
E-mail: vvo@hta-rus.ru

Rebrova, Olga Yuryevna

Professor at the Department of Medical Cybernetics and Informatics of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; deputy director of the Center for Health Technology Assessment of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA); PhD, DHab

Correspondence address:

1 Ostrovityanova St., Moscow 117997
Telephone: +7 (495) 434-5478
E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

INTERNATIONAL EXPERIENCE

Multi-Criteria Decision Analysis as a Tool to Support Decision Making: a Review of its Methods and Their Applicability to Health Technology Assessment

V.K. Fedyaeva[1], V.V. Omelyanovsky[1, 2], O.Yu. Rebrova[1, 3]

[1] Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Moscow, Russia

[2] Financial Scientific Research Institute of the Ministry of Finance of Russia, Moscow, Russia

[3] N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

This is a review of the methods and applicability of multi-criteria decision analysis, which is at present a world-wide trend in the toolbox of methods that provide support for decision-making in the sphere of health technology assessment. We suggest that multi-criteria analysis should be used to regulate the funding of rare diseases in the Russian Federation.

KEYWORDS: multi-criteria decision analysis, health technology assessment, decision-making, rare diseases.

Последние достижения европейского проекта EUnetHTA

Л.В. Максимова[1, 2], В.В. Омельяновский[1, 2], М.В. Авксентьева[1, 3]

[1] Академия при Президенте Российской Федерации, РАНХиГС, Москва, Россия

[2] Научно–исследовательский финансовый институт Министерства финансов РФ, Москва, Россия

[3] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

В статье представлено описание текущих направлений деятельности Европейской сети оценки технологий здравоохранения (ОТЗ) – European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Охарактеризованы основные элементы стержневой (базовой) модели ОТЗ, перечислены имеющиеся модели для оценки различных видов технологий (диагностических тестов, методов скрининга, хирургических и других медицинских нелекарственных вмешательств, лекарственных препаратов). Приведены примеры пилотных проектов по внедрению моделей ОТЗ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оценка технологий здравоохранения (ОТЗ), международное сотрудничество, стержневая (базовая) модель ОТЗ, Европейская сеть оценки технологий здравоохранения (European Network for Health Technology Assessment, EUnetHTA).

Оценка технологий здравоохранения (ОТЗ) является трудоемким и длительным процессом. Значительное время тратится на поиск, анализ и обобщение результатов исследований рассматриваемой технологии для получения объективной информации о ее эффективности и безопасности.

Организации, занимающиеся ОТЗ, уже созданы в большей части экономически развитых стран и во многих других странах – как развивающихся, так и с переходной экономикой. Необходимость координации работ по ОТЗ с целью исключения дублирования трудоемких процессов анализа и гармонизации методических подходов послужила предпосылкой для создания Европейской сети ОТЗ – European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA).

История создания и основные направления деятельности EUnetHTA уже кратко описывались нами ранее [1]. В настоящей статье мы приводим более детальную и актуализированную информацию о работе EUnetHTA, которая может быть полезна для российских специалистов.

Создание EUnetHTA стало логичным результатом развития ОТЗ в Европе, где была особенно высока потребность в объективном анализе сведений о технологиях, влияющих на здоровье. Экономически развитые европейские страны имеют социально-ориентированные системы здравоохранения, что обязывает их, с одной стороны, стремиться к наилучшим результатам в сфере охраны здоровья, а с другой – определять приоритеты в рамках ограниченных ресурсов [2]. В 2004 г. Европейская комиссия провозгласила ОТЗ политическим приоритетом и призвала незамедлительно создать официальную и постоянно действующую организацию для координации деятельности по ОТЗ в Европе. В ответ на этот призыв в 2005 г. 35 организаций во главе с центром ОТЗ в Дании (Danish Centre for HTA, DACEHTA) объединились и инициировали совместную деятельность по гармонизации подходов к ОТЗ в европейских странах.

К этому моменту ОТЗ уже была структурно сформирована в большинстве стран Западной Европы, и ее результаты использовались в качестве обоснования политических решений, таких как включение лекарственных препаратов в перечни лекарств, затраты на которые возмещаются системой здравоохранения (т.е. бесплатных для пациентов). Кроме того, результаты реализации отдельных европейских интернациональных проектов, включая EUR–ASSESS (1994–1997), HTA–Europe (1997–1999), ECHTA (1999–2001), продемонстрировали целесообразность и возможность объединения усилий по ОТЗ и подготовили почву для формирования европейской сети. В то же время опыт проектной работы показал необходимость создания постоянно действующей организации со стабильным финансированием [3].

В настоящее время членами EUnetHTA являются ведущие национальные агентства по ОТЗ, отделы министерств здравоохранения и группы исследователей, специализирующихся в области оценки технологий в странах, где формальных агентств не создано. В сеть входят 63 организации из 32 стран, в ней представлены все государства-члены Евросоюза, а также Норвегия, Швейцария, Россия и Турция.

Миссия EUnetHTA сформулирована следующим образом: поддерживать взаимодействие между европейскими организациями, занимающимися ОТЗ, которое должно быть полезным для систем здравоохранения на европейском, национальном и региональном уровнях. EUnetHTA выполняет несколько функций:

- поддерживает экономически эффективную подготовку и использование отчетов по ОТЗ в европейских странах;
- формирует независимую научно обоснованную платформу для обмена информацией и создания методологии ОТЗ в европейских странах;
- обеспечивает площадку для общения с заинтересованными лицами/организациями (стейкхолдерами) в целях продвижения прозрачной, объективной, независимой экспертизы, честной организации процедур ОТЗ и адекватного консультирования стейкхолдеров;
- развивает междисциплинарное сотрудничество в целях формирования надежной доказательной базы для ОТЗ.

Первый пилотный проект Европейской сети ОТЗ был реализован в 2006–2008 гг. Задачей проекта было устранение дублирования и объединение усилий европейских стран в области разработки и внедрения стандартизованной методологии ОТЗ в практику здравоохранения в целях более рационального использования его ресурсов и оказания поддержки лицам, принимающим решения. В рамках проекта был проведен анализ стандартов отчетности в сфере ОТЗ, а также условий для взаимодействия при подготовке отчетов и обмена результатами ОТЗ между организациями-членами сети. В итоге была создана структура стандартизованной модели ОТЗ, получившая название стержневой (базовой) модели (HTA Core Model), что рассматривается как основное достижение проекта. Применение стержневой модели способствует существенному облегчению процесса подготовки отчетов по ОТЗ и улучшению их качества. Страны-участницы сети получили возможность разрабатывать на основе стержневой модели согласованную унифицированную методологию оценки различных видов технологий здравоохранения, совместно проводить оценку новых технологий, выводимых на рынок, и адаптировать ее результаты к условиям каждой отдельной страны.

Стержневая модель представляет собой структурированный метод подготовки и представления результатов ОТЗ с применением веб-технологий [4]. Она состоит из девяти мультидисциплинарных доменов, каждый из которых обозначает элемент ОТЗ:

1) описание рассматриваемой проблемы здравоохранения (заболевание, клиническая ситуация) и текущая реальная практика ее решения (используемые методы диагностики, лечения, профилактики); перспективность применения обсуждаемой технологии;

2) описание оцениваемой технологии, ее технические характеристики;

3) безопасность оцениваемой технологии;

4) эффективность оцениваемой технологии;

5) затраты, экономическая оценка технологии;

6) этические аспекты применения технологии;

7) организационные аспекты;

8) социальные аспекты;

9) нормативно-правовые аспекты.

Домены подразделяются на темы и подтемы, последние формулируются в виде вопросов, на которые надо ответить при проведении оценки. Например, первый домен в описании одной из пилотных версий стержневой модели ОТЗ (табл. 1) включает следующие темы:

- целевая популяция;
- целевое заболевание;
- подходы к ведению заболевания в настоящее время;
- применение оцениваемой технологии;
- регуляторный статус оцениваемой технологии.

В свою очередь, тема «Целевая популяция» делится на 2 подтемы:

- каков состав целевой популяции для оцениваемой технологии?
- какова численность целевой популяции?

Аналогичным образом расшифровано содержание каждого из доменов. Различные комбинации доменов, тем и подтем формируют онтологию[1] модели, или совокупность элементов ОТЗ, которые делятся на существенные и несущественные в зависимости от их важности для политики здравоохранения и возможности переноса данных оценки из страны в страну. В стержневой модели оцениваются только существенные (стержневые) элементы. С помощью модели на основе систематического обзора литературы готовятся отчеты по стержневым элементам ОТЗ, содержащие анализ результатов оценки по каждому домену.

Если отчет охватывает все или большинство существенных элементов ОТЗ, он считается полным; если охвачены только один или несколько (но не все девять) доменов, отчет называют облегченным.

В рамках пилотного проекта 2006–2008 гг. были подготовлены модели для практической оценки двух видов технологий: диагностических тестов, хирургических и других медицинских (нелекарственных) вмешательств. В подготовке этих моделей участвовали группы экспертов из разных стран, а в качестве координатора выступало финское агентство по ОТЗ (FINOHTA). Кроме того, в процессе выполнения этого пилотного проекта был разработан так называемый адаптационный инструментарий (Adaptation Toolkit), дающий возможность адаптировать результаты оценки какой-либо конкретной медицинской технологии, полученные в одной стране, к условиям другой стра-

[1] Онтоло́гия [от греч. on (ontos) сущее + logos наука] филос. учение о бытии [Толковый словарь иноязычных слов. 2008. Яндекс. Словари]. В информатике онтология – описание декларативных знаний, сделанное на формальном языке и снабженное некоторой классификацией специфицируемых знаний, облегчающей их восприятие [5].

Таблица 1. Темы и подтемы первого домена стержневой модели ОТЗ (версия 2.0 от 28 ноября 2013 г.) [4].

Тема	Подтемы
Целевая популяция	Каков состав целевой популяции для рассматриваемой технологии? Какова численность целевой популяции?
Целевое заболевание	Какое заболевание или состояние здоровья рассматривается в рамках настоящей оценки? Какие известны факторы риска данного заболевания / состояния? Каково естественное течение заболевания / состояния? Каковы симптомы и бремя заболевания для пациента на разных стадиях болезни? Каковы последствия заболевания / состояния для общества (социальное бремя)? На какие последствия (какую часть бремени) заболевания направлено влияние оцениваемой технологии?
Подходы к ведению заболевания в настоящее время	Каковы различия в ведении пациентов на разных стадиях заболевания или состояния здоровья? Какие существуют альтернативы рассматриваемой технологии в текущей практике? Как диагностируется заболевание / состояние в текущей практике и как оно должно диагностироваться в соответствии с клиническими руководствами? Как ведется больной с рассматриваемым заболеванием / состоянием в текущей практике и как его следует вести в соответствии с клиническими руководствами?
Применение рассматриваемой технологии	При каком заболевании / состоянии и для чего конкретно используется оцениваемая технология? Насколько распространено ее использование? Какие вариации в использовании этой технологии существуют в разных странах / регионах / населенных пунктах? Кто решает, в каких случаях оцениваемая технология должна применяться, и на основе каких критериев принимается это решение? Какова стадия разработки и внедрения оцениваемой технологии и имеющихся альтернатив? Является ли эта технология инновационной, предназначена ли для дополнения или модификации текущей практики или же для ее замещения?
Регуляторный статус оцениваемой технологии	Зарегистрирована ли оцениваемая технология в установленном порядке? Возмещаются ли расходы на оцениваемую технологию системой здравоохранения в каких–либо странах?

ны. Адаптационный инструментарий позволяет также применять стандартизованную методологию оценки, апробированную на примере одной технологии, для оценки других видов медицинских технологий.

В 2009 г. сотрудничество в рамках EUnetHTA получило дальнейшее развитие: к началу 2010 г. в ее рядах уже насчитывалось до 55 организаций, и начал реализовываться первый долговременный совместный проект 2010–2012 (Joint Action 1, JA1). Он был сфокусирован на трех важнейших направлениях:

1) выработка единых методологических руководств по проведению различных видов оценки,

2) подготовка к проведению ОТЗ с участием организаций-членов сети,

3) распространение результатов оценок в Европе.

Результатом этого проекта стало создание базовой модели ОТЗ для методов скрининга, а также разработка модели быстрой (облегченной) сравнительной оценки эффективности лекарственных препаратов (Rapid Relative Effectiveness Assessment of Pharmaceuticals), в которой оценке подлежат только четыре первых домена:

1) описание проблемы заболевания / состояния здоровья, текущая практика ее решения и применение оцениваемой технологии;

2) описание оцениваемой технологии, ее технические характеристики;

3) безопасность оцениваемой технологии;

4) эффективность оцениваемой технологии.

Сравнительная эффективность в модели трактуется как степень, в которой вмешательство приносит больше пользы, чем вреда, в сравнении с альтернативными вмешательствами, применяемыми в условиях обычной клинической практики [6]. Экономическая оценка после активных дискуссий была исключена из числа рассматриваемых доменов в связи со значительным разнообразием используемой в разных странах методологии этой оценки, затрудняющим сопоставление результатов. Остальные домены были исключены, главным образом, потому, что облегченная оценка проводится обычно в течение первых трех месяцев после получения маркетинговой авторизации и за это время не удается накопить и проанализировать достаточно данных по этическим, организационным, социальным и юридическим аспектам.

В целях унификации подходов к проведению оценки сравнительной эффективности лекарств подготовлены 9 руководств по различным методическим проблемам, включая следующие:

- критерии подбора препаратов сравнения;
- применение прямых и непрямых сравнений;
- принципы определения клинических точек исследований, включая конечные, суррогатные и композитные точки;
- учет качества жизни, обусловленного состоянием здоровья, при принятии решений о возмещении стоимости лекарств для амбулаторного лечения;
- подходы к подтверждению безопасности медицинских технологий в условиях недостатка данных в постмаркетинговый период;
- внутренняя и внешняя валидность клинических испытаний [7].

Таблица 2. **Завершенные и находящиеся на финальной стадии пилотные проекты рабочей группы №5 в рамках второго долговременного совместного проекта EUnetHTA [9].**

№	Препарат / технология	Статус
1	Вакцина против опоясывающего герпеса	Отчет подготовлен и опубликован. Получено предварительное согласие нескольких стран на использование отчета для подготовки национальных рекомендаций по внедрению вакцины.
2	Канаглифлозин (Инвокана) для лечения сахарного диабета	Тема исследования одобрена. Заявка на проведение оценки поступила в июне 2013 г. Получено положительное решение от европейского регуляторного органа. Подготовка первого проекта оценки намечена на 15 ноября 2014 г.
3	Обходной шунт двенадцатиперстной тощей кишки	Отчет подготовлен и опубликован на сайте EUnetHTA. Получены предварительные данные о намерении ряда агентств по ОТЗ использовать этот отчет для подготовки рекомендаций о возмещении на национальном уровне стоимости вмешательства.
4	Симпатическая денервация почечных артерий	Отчет подготовлен.

В настоящее время апробация модели проводится в ходе 10 пилотных проектов в рамках второго долговременного совместного проекта (Joint Action 2, JA2), реализация которого началась в октябре 2012 г. и продлится до 2015 г.

Второй долговременный совместный проект реализуется в соответствии со статьей 15 Директивы ЕС о трансграничном здравоохранении[2]. В рамках проекта функционируют 8 рабочих групп. Особого внимания заслуживает деятельность рабочей группы №8. На базе уже разработанных отдельных стержневых моделей (для оценки диагностических тестов, хирургических и иных медицинских вмешательств, методов скрининга и проведения облегченной сравнительной оценки лекарственных препаратов) рабочая группа №8 работает над созданием единой унифицированной модели, пригодной для оценки всех видов технологий в здравоохранении. Внедрение стержневой модели ОТЗ в практику здравоохранения планируется осуществлять посредством реализации пилотных проектов по оценке тех видов технологий, которые будут выбираться самими организациями-членами EUnetHTA на основе собственных приоритетов. В настоящее время разрабатывается онлайн-версия модели с соответствующими сервисами, в которой будет аккумулироваться вся информация по стержневым элементам оценки. С помощью этой версии модели в течение нескольких минут (в режиме онлайн) можно будет получить ответ на любой вопрос относительно того, по каким элементам должна проводиться оценка конкретной медицинской технологии. Эта информация должна стать хорошим подспорьем для подготовки отчетов по ОТЗ на национальном и региональном уровне стран-участниц EUnetHTA.

Параллельно в рамках деятельности рабочей группы №5 предусматривается проведение 14 пилотных проектов по разработке и внедрению модели облегченной ОТЗ. Среди этих проектов 10 предназначены для облегченной оценки лекарственных препаратов, в том числе 2–3 – для орфанных (предназначенных для лечения редких заболеваний) препаратов и 5 – для других видов технологий (медицинских изделий, диагностических технологий и хирургических вмешательств). На базе информации, полученной в ходе указанных 14 пилотных проектов, будут подготовлены 30 отчетов по ОТЗ для информирования национальных и региональных органов здравоохранения стран-участниц EUnetHTA [9]. В табл. 2 приведены завершенные либо находящиеся на финальной стадии пилотные проекты рабочей группы №5.

Заслуживает внимания деятельность и других рабочих групп EUnetHTA. Так, рабочая группа №7 занимается поддержанием онлайн-базы данных запланированных и текущих проектов (EUnetHTA Planned and Ongoing Projects, POP data base) и новой базы данных EVIDENT, в которой собирается информация о состоянии и результатах оценки новых перспективных технологий в разных странах, а также о выполняемых исследованиях таких технологий. База данных POP предназначена для обеспечения эффективного взаимодействия между организациями-членами сети и исключения дублирования выполняемых работ. EVIDENT призвана служить инструментом, позволяющим устранять пробелы доказательной базы, разрабатывать рекомендации по проведению дальнейших исследований и получать дополнительные сведения о новых технологиях до их выхода на рынок. Использование EVIDENT как источника доказательств эффективности и безопасности перспективных технологий должно облегчать принятие обоснованных решений по их своевременному внедрению в международном масштабе.

Кроме того, рабочей группой №7 в рамках второго долговременного совместного проекта (JA2) реализует-

[2] Статья 15 Директивы 2011/24/EU заложила основы перехода от проектного к долговременному сотрудничеству в области ОТЗ в ЕС. В ней подчеркивается, что ЕС будет обеспечивать поддержку и способствовать сотрудничеству и обмену научной информацией между государствами-участниками в рамках добровольной ассоциации, объединяющей национальные органы власти или другие инстанции, отвечающие за ОТЗ и уполномоченные государствами-участниками [8].

ся новый пилотный проект по так называемому раннему диалогу (early dialogue) между индустрией и органами по ОТЗ стран-участниц EUnetHTA, иными словами – по научному консультированию индустрии. Суть раннего диалога – консультирование производителей лекарств или нелекарственных медицинских технологий по вопросам дизайна исследований своего продукта (его эффективности, безопасности и экономической целесообразности). Инициатором консультирования выступает производитель, а его результаты никого ни к чему не обязывают, поскольку производитель не обязан следовать полученным рекомендациям. Однако во многих европейских странах решения о финансировании лекарственных препаратов (возмещении затрат на них) и согласование цены следуют практически сразу за принятием решений о маркетинговой авторизации (регистрации). Поэтому компании вынуждены заблаговременно заботиться о формировании такой доказательной базы на препарат, которая удовлетворит требования агентства по ОТЗ. В целях улучшения качества доказательной базы по новым медицинским технологиям и инициируются подобные проекты, потенциально выгодные для всех участников процесса. Если производители новых технологий уже на этапе разработки продукта могут договориться с органами по ОТЗ об объеме и характере необходимых клинических и фармакоэкономических исследований, у них повышается шанс включить свой продукт в число тех, затраты на которые возмещаются системой здравоохранения. При этом здравоохранение и общество получают ту информацию, на основе которой можно принять объективное решение. Таким образом, уже на стадии разработки продукта органы по ОТЗ оказываются вовлеченными в процесс формирования досье на включение препарата в программы возмещения. Примечательно, что консультирование касается только планируемых исследований, по уже идущим исследованиям оно исключено. Конечная цель проекта раннего диалога в EUnetHTA – совместными усилиями с участием разных стран разработать руководства по формированию доказательной базы для поддержки принятия решений о ценообразовании и финансировании новых технологий.

При реализации проекта раннего диалога EUnetHTA учитывает положительный опыт Европейского агентства по лекарственным средствам (EMA) в области научного консультирования и привлекает EMA к участию в переговорах между представителями организаций по ОТЗ и индустрии для выработки совместных рекомендаций. EUnetHTA и EMA также проводят совместную работу по улучшению качества европейских общедоступных аналитических отчетов (European Public Assessment Reports, EPARs). Исходно такие отчеты готовятся для получения маркетинговой авторизации в EMA, но могут быть адаптированы и для проведения ОТЗ. Эти отчеты носят открытый характер, EMA публикует их по каждому разрешенному им к применению лекарственному препарату. При условии доработки отчетов с учетом требований методологии ОТЗ они станут одним из возможных источников информации для суждения о сравнительной клинической эффективности лекарственных препаратов.

Остальные рабочие группы занимаются в основном различными организационными аспектами, такими как координация разных направлений работы EUnetHTA (рабочая группа №1), обучение (рабочая группа №2), оценка результатов деятельности сети (рабочая группа №3), построение и поддержка информационных систем, обеспечивающих взаимодействие участников (рабочая группа №6).

В октябре 2013 г. было анонсировано создание еще одной важной наднациональной европейской политической структуры – Сети ОТЗ в Европе (HTA Network in Europe). Она будет функционировать параллельно с EUnetHTA, за которой сохраняется независимость в вопросах обеспечения научной и консультационной поддержки европейского сотрудничества в области ОТЗ. Деятельность новой организации будет сфокусирована на стратегических, политических и законодательных аспектах сотрудничества в области ОТЗ в Европе. Таким образом, сотрудничество в сфере ОТЗ становится все более разносторонним.

Конечно, в первую очередь, деятельность EUnetHTA ориентирована на ЕС. Однако разрабатываемые сетью продукты могут служить отличной методической базой и для других стран. Удобная форма стержневой модели ОТЗ уже сейчас позволяет лучше освоить многие элементы процесса оценки. В ближайшем будущем должна появиться в завершенном виде универсальная стержневая модель, и ее можно будет использовать как основу для оценки различных медицинских технологий, в том числе в России. Даже если некоторые направления деятельности EUnetHTA, включая ранний диалог между индустрией и регуляторными органами, не могут быть сейчас воспроизведены напрямую, опыт наших европейских коллег, несомненно, может быть полезен для решения ряда актуальных для нас вопросов, например для поддержки перспективных инновационных биомедицинских проектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Максимова Л.В. Международное сотрудничество в области оценки технологий здравоохранения. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012; №3: 68–74.
2. Авксентьева М.В., Омельяновский В.В. Международный опыт оценки технологий в здравоохранении. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2010; №1: 52–58.
3. Kristensen F.B. Development of European HTA: from vision to EUnetHTA. Michael. 2012; 9: 147–156.
4. The HTA Core Model. Version 2.0 from November 28, 2013. [Электронный ресурс] URL: http://meka.thl.fi/htacore/model/HTACoreModel2.0.pdf
5. Лапшин В.А. Онтологии в компьютерных системах. М.: Научный мир, 2010. 224.
6. HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment of Pharmaceuticals. Version 3.0 from March 1, 2013. [Электронный ресурс] URL: http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/

files/Model%20for%20Rapid%20REA%20of%20pharmaceuticals_final_20130311_reduced.pdf

7. Pavlovic M. Collaboration between EMA and EUnetHTA. Development of consensus on HTA methodologies. Presentation at the International Conference "International experience of Health Technology Assessment and prospects of its implementation in Russia", Moscow, May 21, 2012.
8. Directive 2011/24/Eu of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011 on the application of patients' rights in cross-border healthcare. Official Journal of the European Union. 4.4.2011. [Электронный ресурс] L88/45-L88/65. URL: http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2011:088:0045:0065:EN:PDF.
9. Goettsch W. Short update on EUnetHTA activities of the JA1 WP5 Pharmaceuticals. Presentation at the Annual European Conference of the International Society for Pharamcoeconomics and Outcomes Research in Dublin, November 4, 2013.

Сведения об авторах:

Максимова Людмила Валериевна

старший научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, ведущий научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, канд. экон. наук

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90
Телефон: +7 (495) 699-8965
E-mail: maksimova@hta-rus.ru

Омельяновский Виталий Владимирович

директор Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС, руководитель Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90
Телефон: +7 (499) 956-9528
E-mail: vvo@hta-rus.ru

Авксентьева Мария Владимировна

заместитель директора Центра оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований РАНХиГС, профессор кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90
Телефон: +7 (499) 956-9528
E-mail: avksent@yahoo.com

About the authors:

Maximova, Ludmila Valeryevna

Leading researcher at the Center for Health Technology Assessment of the Institute for Applied Economic Research at the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), senior researcher at the Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of Russia, PhD

Correspondence address:

117335, Moscow, p/o 90
Tel: +7 (499) 956-9528
E-mail: maksimova@hta-rus.ru

Omelyanovsky, Vitaly Vladimirovich

Director of the Center for Health Technology Assessment of the RANEPA, head of the Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of Russia, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor

Correspondence address:

117335, Moscow, p/o 90
Telephone: +7 (499) 956-9528
E-mail: vvo@hta-rus.ru

Avxentyeva, Maria Vladimirovna

Deputy director of the Center for Health Technology Assessment at the Institute of Applied Economic Research of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), professor at the Department of Public Health Care and Preventive Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, PhD (Doctor of Medical Sciences)

Correspondence address:

117335, Moscow, p/o 90
Tel: +7 (499) 956-9528
E-mail: avksent@yahoo.com

INTERNATIONAL EXPERIENCE

Recent Achievements of the European Project EUnetHTA

L.V. Maksimova[1, 2], V.V. Omelyanovskiy[1, 2], M.V. Avxentyeva[1, 3]

[1] Center for Health Technology Assessment of the Institute for Applied Economic Research at the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Moscow, Russia

[2] Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute of the Ministry of Finance of Russia, Moscow, Russia

[3] The I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The article discusses current activities of the European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). In particular, we review the key elements of the HTA Core model and describe existing models for assessment of various technologies (diagnostic tests, screening, surgical and other types of non-medicinal interventions, and pharmaceuticals). Also we analyze a few examples of pilot projects for implementing the HTA models.

KEYWORDS: Health Technology Assessment (HTA), international cooperation, HTA Core model, European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA).

Клинико-экономическое обоснование внедрения в РФ системы амбулаторного лекарственного обеспечения трудоспособных пациентов с артериальной гипертензией

М.В. Сура[1], М.В. Авксентьева[1, 3], В.В. Омельяновский[1, 2], Д.В. Федяев[1, 2], Н.С. Андреева[4], Д.А. Затейщиков[5], Т.В. Фофанова[6]

[1] Академия при Президенте Российской Федерации, РАНХиГС, Москва, Россия

[2] Центр финансов здравоохранения Научно–исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, Москва, Россия

[3] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

[4] Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении (НЦ ОТЗ), Москва, Россия

[5] Государственное бюджетное учреждение Городская клиническая больница №51, Москва, Россия

[6] Научно–диспансерный отдел Российского Кардиологического научно–производственного комплекса, Москва, Россия

В статье представлены результаты клинико-экономического моделирования внедрения системы амбулаторного лекарственного обеспечения пациентов трудоспособного возраста с артериальной гипертензией (АГ) с учетом приверженности к лечению в РФ. Согласно результатам систематического обзора исследований, при условии обеспечения пациентов лекарствами в течение ≥80% дней периода лечения частота госпитализаций пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями может сократиться в 1,43 раза. За счет снижения частоты госпитализаций сокращается бремя государства на ведение пациентов с АГ, включая затраты, связанные с госпитализацией, вызовами скорой медицинской помощи (прямые медицинские затраты), выплатой пособий по временной нетрудоспособности (прямые немедицинские затраты), а также потери валового внутреннего продукта (косвенные затраты). Несмотря на существенную экономию средств за счет снижения частоты госпитализаций – 4,5 млрд руб. в год на группу 5 млн человек (зарегистрированные больные трудоспособного возраста с АГ в РФ), необходимый объем дополнительных финансовых средств в случае внедрения программы амбулаторного лекарственного обеспечения составит от 3,3 млрд руб. до 22,8 млрд руб. в год в зависимости от цен на лекарственные препараты и выбранной стратегии государственного финансирования. Вместе с тем в определенных сегментах пациентов (например, фармакотерапия больных трудоспособного возраста с I стадией АГ) внедрение механизмов покрытия расходов на лекарственную терапию за счет государства может быть экономически выгодными уже в краткосрочной перспективе (1 год). Дополнительная экономическая выгода от государственных вложений при этом составит от 91,7 млн руб. до 802,5 млн руб. В заключении авторами формулируется ряд предложений, позволяющих повысить эффективность программ лекарственного обеспечения при одновременном сдерживании затрат.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия, клинико-экономическое моделирование, лекарственные препараты, амбулаторное лекарственное обеспечение.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время лекарственное обеспечение населения РФ в амбулаторных условиях представлено отдельными программами, различающимися по механизмам реализации, источникам финансирования и нормативной базе. В основе существующей системы амбулаторного лекарственного обеспечения лежит принцип государственного финансирования расходов на медикаменты *для отдельных категорий населения*, определяемых в зависимости от принадлежности к льготной категории («федеральные» и «региональные» льготники).

По оценкам Министерства здравоохранения РФ, совокупное количество граждан, имеющих право на обеспечение лекарствами в амбулаторных условиях за счет бюджетов РФ всех уровней, в 2011 г. составило около 24 млн человек (около 17% населения РФ). При этом фактически получали лекарственные препараты в амбулаторных условиях около 11 млн человек (около 8% населения РФ) [1]. Отсутствие принадлежности к какой-либо льготной категории лишает гражданина РФ права получать лекарственные препараты бесплатно или со скидкой за счет средств федерального или регионального бюджетов, а при низком доходе и вовсе блокирует доступ к необходимой лекарственной помощи. В связи с этим многие пациенты не получают адекватной лекарственной помощи на амбулаторном этапе, что в свою очередь, определяет неблагоприятный прогноз течения заболевания, способствует повышению частоты развития осложнений и госпитализаций и в конечном итоге приводит к значительному увеличению общего экономического бремени государства.

В России представители различных экспертных структур неоднократно поднимали вопрос о целесообразности и возможных механизмах внедрения системы всеобщего амбулаторного лекарственного обеспечения населения [2]. Анализу внедрения различных моделей амбулаторного лекарственного обеспечения в РФ был посвящен и целый раздел проекта стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 года [1]. Вместе с тем, в условиях ограниченных ресурсов, выделяемых на систему здравоохранения в целом и на лекарственное обеспечение в частности (так, доля валового внутреннего продукта (ВВП), расходуемая на лекарственные средства в ценах производителей, в РФ составляет 0,43%, тогда как в странах ЕС – 1,5%), вряд ли можно ожидать в ближайшей перспективе внедрения системы всеобщего амбулаторного лекарственного обеспечения. Об этом косвенно свидетельствует и утвержденная в феврале 2013 г. стратегия лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 г., в которой среди сформулированных задач уже отсутствует внедрение подобной системы в стране в ближайшие годы [3].

С учетом существующих реалий сегодня целесообразно говорить о возможности внедрения отдельных программ лекарственного обеспечения больных с заболеваниями, представляющими серьезную медико-социальную проблему. В первую очередь это заболевания сердечно-сосудистой системы, являющиеся основной причиной преждевременной смертности и инвалидизации населения РФ. По эпидемиологическим данным, артериальная гипертензия (АГ) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием в России, от которого страдают около 40% взрослого населения [4]. Несмотря на то, что повышение артериального давления само по себе зачастую не вызывает существенного ухудшения качества жизни и работоспособности, АГ является основным фактором риска развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений – прежде всего инфаркта миокарда и инсульта, лечение которых требует больших финансовых затрат и не всегда эффективно. Между тем ранняя диагностика и эффективная лекарственная терапия АГ на амбулаторном этапе позволяют снизить риск развития осложнений, частоту госпитализаций, ранней инвалидизации и преждевременной смерти, изменяя (модифицируя) таким образом течение заболевания и снижая государственные расходы [5–7].

Зарубежные исследования кардио- и цереброваскулярных заболеваний, включая АГ, показали, что на частоту госпитализаций значительное влияние оказывает уровень приверженности больных к лечению на амбулаторном этапе [8–12]. В свою очередь, одним из факторов, определяющих приверженность пациентов к назначенной на амбулаторном этапе терапии, является стоимость лекарственных препаратов; чем выше финансовое бремя, связанное с покупкой назначенных препаратов, тем ниже приверженность больных к терапии. Так, по данным ряда исследований, увеличение размера соплатежей со стороны пациента на приобретение антигипертензивных лекарственных препаратов тесно связано со снижением их приема [13–18].

В 2013 г. в рамках выполнения научно-исследовательской работы по теме «Разработка экономической модели лекарственного обеспечения населения» Центром оценки технологий в здравоохранении РАНХиГС при Президенте РФ был рассчитан объем необходимых дополнительных финансовых вложений на лекарственную терапию трудоспособных больных с АГ в РФ в амбулаторных условиях. Научно-исследовательская работа выполнялась в два этапа. На первом этапе были рассчитаны средневзвешенные затраты на амбулаторную фармакотерапию пациентов с АГ, на втором – смоделировано влияние обеспечения антигипертензивной фармакотерапией в амбулаторных условиях на частоту госпитализаций больных трудоспособного возраста с АГ с учетом приверженности к лечению. Настоящая статья – вторая в серии публикаций, посвященных анализу затрат на фармакотерапию пациентов с АГ и прогнозированию результатов внедрения программ амбулаторного лекарственного обеспечения населения.

Цель исследования: оценить влияние внедрения системы амбулаторного лекарственного обеспечения трудоспособных пациентов с артериальной гипертензией на расходы здравоохранения и государства в РФ с учетом вероятного снижения частоты госпитализаций.

Гипотеза исследования: обеспечение больных АГ лекарственными препаратами за счет государственных средств позволит повысить приверженность больных к лечению и уже в краткосрочном периоде снизить частоту госпитализаций, обусловленных АГ, и ассоциированные с этим затраты.

Задачи исследования:

1. Провести систематический обзор научных данных, описывающих влияние доступности лекарственной терапии на амбулаторном этапе на частоту госпитализаций пациентов с АГ.

2. Рассчитать необходимые средневзвешенные затраты на фармакотерапию пациента с АГ на амбулаторном этапе, используя результаты экспертного опроса о частоте назначения различных препаратов, контролирующих артериальное давление, на разных стадиях заболевания.

3. Определить количество больных трудоспособного возраста с АГ в РФ, нуждающихся в лекарственном обеспечении, и число госпитализаций, обусловленных АГ, в этой популяции больных в год.

4. Рассчитать затраты, обусловленные госпитализацией трудоспособных пациентов с АГ в РФ в течение года.

5. Построить клинико-экономическую модель влияния адекватной фармакотерапии на амбулаторном этапе на частоту госпитализаций больных трудоспособного возраста с АГ с учетом приверженности к лечению; рассчитать прогнозируемые расходы здравоохранения и государства при отсутствии финансирования лекарственного обеспечения больных АГ трудоспособного возраста и при его внедрении.

6. Провести анализ чувствительности результатов расчетов в клинико-экономической модели к изменению уровня приверженности пациентов к лечению.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения **задачи 1** была использована база данных MEDLINE (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed). Анализ научных доказательств в отношении АГ был частью систематического обзора, в рамках которого изучалось влияние доступности лекарств и приверженности к фармакотерапии на амбулаторном этапе на частоту госпитализаций пациентов с различными кардиологическими заболеваниями, в частности с сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, АГ. Поиск в базе данных MEDLINE проводился в марте 2013 г. Поисковая цепочка для термина «артериальная гипертензия» была следующей: «Hypertension»[Mesh] OR Hypertension High Blood Pressure High Blood Pressures «Antihypertensive Agents»[Mesh] OR Antihypertensiv* [tiab] OR Anti-Hypertensiv* [tiab] OR “Anti Hypertensives” [tiab]. Критериями включения исследований в обзор были: участие больных с диагнозом АГ, наличие сведений о влиянии размера страховых компенсаций и приверженности больных к терапии на амбулаторном этапе на частоту госпитализаций или затраты на лечение. Критериями исключения исследований из обзора были: участие пациентов, имеющих, наряду с АГ, другие заболевания (диабет, гиперхолестеринемия и др.), назначение препаратов после госпитализации пациентов и период наблюдения менее 6 месяцев.

В рамках решения **задачи 2** была разработана анкета для опроса экспертов на предмет частоты назначения конкретных антигипертензивных препаратов или их групп, позволяющих обеспечивать адекватный контроль артериального давления в амбулаторных условиях в зависимости от стадии АГ (I, II и III) как фактора, оказывающего существенное влияние на стоимость фармакотерапии. Кроме того, эксперты оценивали существующее распределение пациентов с АГ трудоспособного возраста в РФ по стадиям заболевания. На основании полученных данных рассчитывались средневзвешенные затраты на фармакотерапию одного больного с АГ в течение года.

Источниками информации о ценах на лекарственные препараты были:

1. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 05.06.2013 г.) – для препаратов, цены на которые были зарегистрированы на момент проведения исследования [19].

2. Розничные цены на лекарственные препараты, согласно данным сайта http://aptechka.ru на период июня 2013 г., – для препаратов, цены на которые на момент проведения исследования не были зарегистрированы [20] [1].

Для решения **задачи 3** были проанализированы данные федерального государственного статистического наблюдения за 2011 г. Были также использованы сведения из отчетов, представляемых медицинскими организациями в Минздравсоцразвития России и Росстат по формам: №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения», и №14 «Сведения о деятельности стационара».

В ходе анализа отчетов по форме №12 были получены данные о количестве больных в возрасте 18 лет и старше, а также больных старше трудоспособного возраста (с 55 лет у женщин и с 60 лет у мужчин), зарегистрированных в РФ с диагнозом «болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением». На основании этих показателей было рассчитано количество больных трудоспособного возраста (разница между группой больных 18 лет и старше и группой больных старше трудоспособного возраста).

В ходе анализа отчетов по форме №14 для пациентов с диагнозом «болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением» были получены следующие данные, необходимые для построения клинико-экономической модели: количество койко-дней, проведенных выписанными; количество выписанных больных; количество умерших; количество доставленных в стационар скорой медицинской помощью.

После перерасчета всех показателей на группу лиц трудоспособного возраста были рассчитаны 3 показателя, необходимые для построения клинико-экономической модели:

1) количество госпитализированных больных трудоспособного возраста;

2) частота госпитализаций больных трудоспособного возраста;

3) средняя длительность госпитализации больного трудоспособного возраста.

[1] Информация о методике расчета затрат на фармакотерапию пациентов с АГ, включая попытку расчета затрат согласно стандартам медицинской помощи, подробно описана в статье «Анализ затрат на фармакотерапию пациентов с артериальной гипертензией на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи» в журнале «Вестник Росздравнадзора» за 2014 г. (принята к публикации).

Формулы расчета числа госпитализированных больных, частоты и длительности госпитализаций:

1. N госп. = N б. × V госп., где

N госп. – количество госпитализированных больных трудоспособного возраста;

N б. – количество больных трудоспособного возраста зарегистрированных в РФ;

V госп. – частота госпитализаций больных трудоспособного возраста.

2. V госп. = N госп. / N зарег. × 100, где

V госп. – частота госпитализаций больных трудоспособного возраста;

N госп. – количество госпитализированных больных трудоспособного возраста;

N зарег. – количество больных трудоспособного возраста, зарегистрированных в РФ.

3. L госп. = N койко-дней / N вып., где

L госп. – средняя длительность госпитализации больного трудоспособного возраста;

N койко-дней – количество койко-дней, проведенных выписанными больными трудоспособного возраста;

N вып. – количество выписанных больных трудоспособного возраста.

Для решения **задачи 4** были рассчитаны затраты на госпитализацию, вызовы скорой медицинской помощи, выплату пособия по временной нетрудоспособности (прямые немедицинские затраты), а также упущенный вклад в ВВП (косвенные затраты) больных трудоспособного возраста с диагнозом «болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением».

Формулы расчета затрат на госпитализацию и вызовы скорой медицинской помощи:

1. С госп.1 б. = L госп. × С койко-дня, где

С госп. 1 б. – затраты на госпитализацию одного больного трудоспособного возраста;

L госп. – средняя длительность госпитализации больного трудоспособного возраста;

С койко-дня – стоимость одного койко-дня.

2. С госп. = N госп. × С госп.1 б., где

С госп. – затраты на госпитализацию больных трудоспособного возраста;

N госп. – количество госпитализированных больных трудоспособного возраста;

где С госп. 1 б. – затраты на госпитализацию одного больного трудоспособного возраста.

3. С с.м.п. = N дост. с.м.п. × С 1 выз. с.м.п., где

С с.м.п. – затраты на вызовы скорой медицинской помощи больными трудоспособного возраста с диагнозом «болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением»;

N дост. с.м.п. – количество доставленных скорой медицинской помощью больных трудоспособного возраста;

С 1 выз. с.м.п. – стоимость одного вызова скорой медицинской помощи.

Источником информации о стоимости койко-дня и стоимости вызова скорой медицинской помощи было Постановление Правительства РФ от 22.10.12 г. №1074 [21]. Согласно этому нормативному документу в 2013 г. стоимость одного койко-дня составляла 1756,2 руб., стоимость одного вызова скорой медицинской помощи – 1435,6 руб.

Расчет затрат на выплату пособий по временной нетрудоспособности (прямые немедицинские затраты) за период госпитализации пациентов с АГ проводился по следующим **формулам:**

1. С пособ. госп. 1 б. = L госп. × С пособ., где

С пособ. госп. – затраты на выплату пособия по временной нетрудоспособности за период госпитализации одного больного трудоспособного возраста (прямые немедицинские затраты);

L госп. 1 б. – средняя длительность госпитализации больного трудоспособного возраста;

С пособ. – среднее пособие по временной нетрудоспособности на одного больного в день.

2. С пособ. госп. = N госп. × С пособ. госп. 1 б., где

С пособ. госп. – затраты на выплату пособия по временной нетрудоспособности за период госпитализации больных трудоспособного возраста;

N госп. – количество госпитализированных больных трудоспособного возраста;

С пособ. госп. 1 б. – затраты на выплату пособия по временной нетрудоспособности за период госпитализации одного больного трудоспособного возраста (прямые немедицинские затраты).

Для расчета среднего пособия по временной нетрудоспособности на одного больного в день были проанализированы данные о 100-процентном среднем заработке за 2 календарных года, предшествующих году наступления страхового случая. Подобная методика расчета пособия по временной нетрудоспособности используется при страховом стаже не менее 8 лет при утрате трудоспособности вследствие заболевания или травмы. В связи с тем, что речь идет о выплате указанного пособия пациентам трудоспособного возраста, было принято допущение, что группа этих пациентов имела стаж к моменту начала заболевания не менее 8 лет. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики (http://www.gks.ru/), в 2011 г. среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников составляла 23 369 руб., в 2012 г. – 26 822 руб. Соответственно, среднемесячный заработок за 2 календарных года составил 25 095,5 руб., а средний размер пособия по временной нетрудоспособности в день – 825,06 руб. (25 095,5 ×12/365, где 12 – количество месяцев в году; 365 – количество дней в году).

Для определения косвенных затрат в настоящем исследовании оценивался размер упущенного (недополученного) вклада в ВВП вследствие обусловлен-

ного госпитализацией пропуска рабочих дней больными с АГ, занятыми в экономике.

Формулы расчета косвенных затрат:

1. С косв. 1 б. = L госп. 1 б. раб. дн. × Р ввп., где

С косв. 1 б. – косвенные затраты на одного больного трудоспособного возраста за период госпитализации;

L госп. 1 б. раб. дн. – средняя длительность госпитализации больного трудоспособного возраста в рабочих днях;

Р ввп. – потери ВВП в день на одного больного.

2. С косв. = N госп. × С косв. 1 б., где

С косв. – косвенные затраты на больных трудоспособного возраста за период госпитализации;

N госп. – количество госпитализированных больных трудоспособного возраста;

С косв. 1 б. – косвенные затраты на одного больного трудоспособного возраста за период госпитализации.

Потери ВВП в день на одного больного рассчитывались на основании следующих данных, Федеральной службы государственной статистики (http://www.gks.ru/) за 2012 г.: размер ВВП – 62,6 трлн руб., количество лиц, занятых в экономике, – 71 545 000 человек; количество рабочих дней – 249.

Формула расчета потерь ВВП в день:

GDP потери = GDP / N эк. акт. гр. / N раб. дн., где

GDP потери – потери ВВП на одного больного в день;

GDP – валовой внутренний продукт;

N эк. акт. гр. – количество лиц, занятых в экономике (экономически активная группа);

N раб. дн. – количество рабочих дней в году.

Потери ВВП на одного больного в день составили 3513,95 руб.

Средняя длительность госпитализации больного трудоспособного возраста в рабочих днях рассчитывалась на основании следующих данных: средняя длительность госпитализации больного трудоспособного возраста (11,2 дней), количество рабочих дней в 2012 г. (249 дней), количество дней в году (365).

Формула расчета длительности госпитализации:

L госп. 1 б. раб. дн. = L госп. 1 б. / N дн. × N раб. дн., где

L госп. 1 б. раб. дн. – средняя длительность госпитализации больного трудоспособного возраста в рабочих днях;

L госп. 1 б. – средняя длительность госпитализации больного трудоспособного возраста;

N дн. – количество дней в году;

N раб. дн. – количество рабочих дней в году.

Средняя длительность госпитализации больного трудоспособного возраста в рабочих днях = 7,6 дней

Для расчета общих затрат без учета стоимости фармакотерапии затраты на госпитализацию больных, вызовы скорой медицинской помощи, прямые немедицинские затраты и косвенные затраты суммировались.

Для решения **задачи 5** в рамках клинико-экономического моделирования были спрогнозированы три варианта амбулаторного лекарственного обеспечения:

- амбулаторное лекарственное обеспечение всех (I, II и III стадия, 100%) трудоспособных пациентов с АГ (базовая модель);
- амбулаторное лекарственное обеспечение трудоспособных пациентов с I (10%) и II (60%) стадией АГ (модель с учетом сегментации пациентов №1);
- амбулаторное лекарственное обеспечение трудоспособных пациентов с I (10%) стадией АГ (модель с учетом сегментации пациентов №2).

На частоту госпитализаций больных трудоспособного возраста с АГ, получающих антигипертензивную терапию, оказывает влияние приверженность к проводимому лечению.

- **У больных, приверженных к лечению (комплаентных),** снижается частота госпитализаций (Kompl+), т.е. государственные вложения в фармакотерапию на амбулаторном этапе относительно (в зависимости от вложений в фармакотерапию и уровня приверженности) эффективны;
- **У больных, не приверженных к лечению (некомплаентных),** частота госпитализаций не снижается (Kompl-), т.е. государственные вложения в фармакотерапию на амбулаторном этапе становятся неэффективными.

Для определения вероятной приверженности пациентов с АГ к антигипертензивной терапии нами был проанализирован ряд отечественных фармакоэпидемиологических исследований [4, 22, 23, 24]. Во всех работах термин «приверженность к антигипертензивной терапии» означал, что пациенты с АГ принимают антигипертензивные препараты постоянно. Результаты анализа отечественных фармакоэпидемиологических исследований по изучению уровня приверженности к лечению представлены в табл. 1.

Для построения клинико-экономической модели были использованы результаты, полученные в фармакоэпидемиологическом исследовании ПИФАГОР III, где приверженность к лекарственной терапии составляла 79,0% [4]. Этот наиболее высокий уровень приверженности из представленных в проанализированных исследованиях был взят нами в связи с тем, что модель строилась с допущением о повышении уровня приверженности больных к терапии при обеспечении их лекарственными препаратами за счет системы здравоохранения.

Все три варианта амбулаторного лекарственного обеспечения (прогнозируемая ситуация) сравнивались с текущей ситуацией в РФ, характеризующейся отсутствием государственной системы лекарственного обеспечения трудоспособных пациентов с АГ.

Таблица 1. **Российские эпидемиологические исследования по изучению приверженности к лекарственной терапии у больных с артериальной гипертензией**

№	Дизайн исследования/источник	Количество единиц наблюдения	Приверженность к терапии (доля пациентов, постоянно принимающих антигипертензивную терапию)
1	Опрос врачей и пациентов с АГ [23]	19 503 респондента (из 9 субъектов РФ)	26,5 %
2	Опрос врачей и пациентов с АГ [24]	14 555 респондента (из 9 субъектов РФ)	I стадия АГ – 53% II стадия АГ – 60,3% III стадия АГ – 66,5%
3	Опрос пациентов с АГ [22]	4816 карт пациентов (Москва)	38,85%
4	Опрос врачей и пациентов с АГ [4]	3030 анкет (из 38 городов РФ)	79,0%

Затраты государства на больных с АГ вычислялись путем сложения затрат на госпитализацию, вызовы скорой медицинской помощи, выплату пособий по временной нетрудоспособности за период госпитализации и величины упущенного вклада в ВВП.

Показатели, используемые для построения клинико-экономической модели, представлены в табл. 2.

Базовая клинико-экономическая модель представлена на рис. 1.

Клинико-экономическая модель «древо решений» строилась с использованием программы Tree Age Pro 2009.

В рамках решения **задачи 6** уровень приверженности к лечению менялся в диапазоне от 0,79 (ми-

Таблица 2. **Показатели, использованные для построения клинико-экономической модели влияния антигипертензивной фармакотерапии на амбулаторном этапе на частоту госпитализаций больных трудоспособного возраста с артериальной гипертензией с учетом приверженности к лечению**

№	Наименование показателя	Аббревиатура, используемая в модели	Источник информации
1	Количество больных трудоспособного возраста, зарегистрированных в РФ с диагнозом «болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением». Код по МКБ–10: I10–I13	Num pat	Расчетные данные
2	Доля больных с I, II и III стадией АГ трудоспособного возраста в РФ (для базовой модели) I стадия – 10% II стадия – 60% III стадия – 30%	Rate 1 st Rate 2 st Rate 3 st	Результаты экспертного опроса
3	Средневзвешенные затраты на терапию 1 больного трудоспособного возраста в год в зависимости от стадии заболевания, руб.	C 1 st C 2 st C 3 st	Расчетные данные
4	Стоимость 1 койко–дня, руб.	C 1 day hosp	Постановление Правительства РФ от 22.10.12 г. №1074
5	Стоимость 1 вызова скорой медицинской помощи, руб.	Mid C emer	Постановление Правительства РФ от 22.10.12 г. №1074
6	Количество доставленных скорой медицинской помощью больных трудоспособного возраста	Num emer	Расчетные данные
7	Частота госпитализаций больных трудоспособного возраста с диагнозом «болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением».	Rate hosp	Расчетные данные
8	Средняя длительность (количество дней) госпитализации больного трудоспособного возраста с диагнозом «болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением»	T hosp	Расчетные данные
9	Средняя длительность (количество дней) госпитализации больного трудоспособного возраста с диагнозом «болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением» в рабочих днях	T hosp workday	Расчетные данные
10	Частота госпитализаций больных с кардиоваскулярными заболеваниями, с высоким (более 80%) уровнем приверженности к лечению	Hosp rate	Результаты систематического обзора
11	Уровень приверженности (комплаентность) больных с АГ к терапии в РФ	Komp	Эпидемиологическое исследование ПИФАГОР III []
12	Средний размер пособия по временной нетрудоспособности в день, руб.	Mid pens	Расчетные данные
13	Потери ВВП на одного больного в день, руб.	GDPp day	Расчетные данные

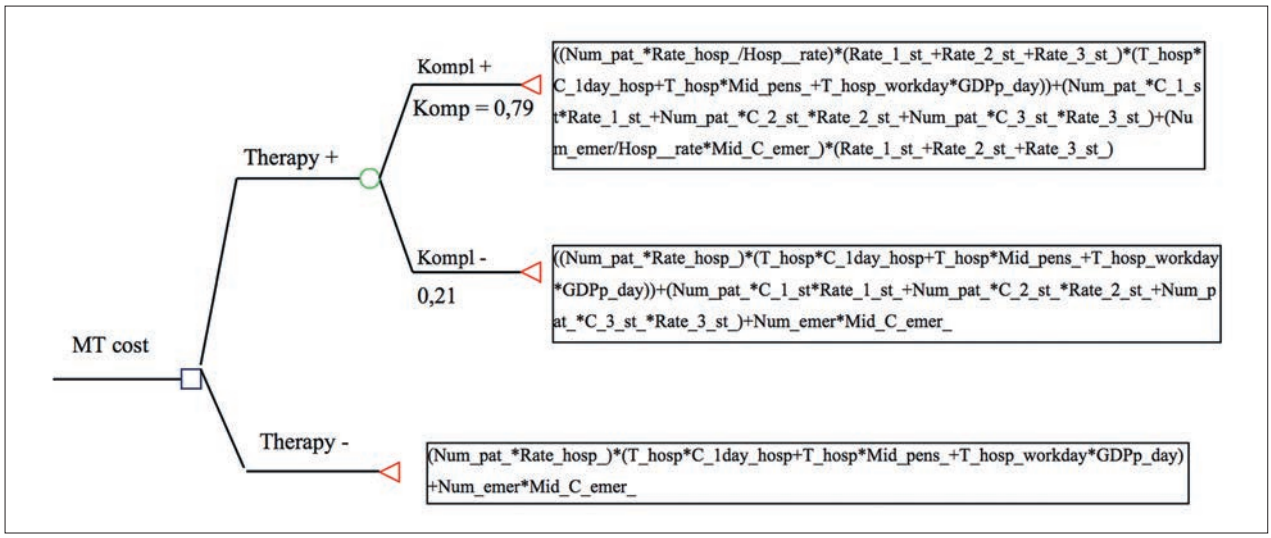

Рис. 1. **Клинико-экономическая модель влияния антигипертензивной фармакотерапии на амбулаторном этапе на частоту госпитализаций больных трудоспособного возраста с АГ учетом приверженности.**

Примечание. *Описание условных обозначений модели и источники информации о значениях показателей представлены в табл. 1.*

нимальный уровень приверженности для анализа чувствительности, но максимальный уровень приверженности, согласно результатам отечественных фармакоэпидемиологических исследований [4]) до 1 (максимально возможный уровень приверженности, т.е. все пациенты, получающие антигипертензивные препараты за государственный счет, привержены к лечению).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенный нами систематический обзор показал, что существуют доказательства связи между доступностью антигипертензивных лекарственных препаратов для амбулаторного лечения и частотой госпитализаций как по любым причинам, так и в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями и конкретно АГ. В проспективных и ретроспективных исследованиях, выполненных в США, Италии, Канаде и Тайване, было продемонстрировано, что чем больше дней анализируемого периода покрыто рецептами на лекарства (т.е. чем дольше период, в течение которого пациент имеет возможность лечиться амбулаторно)[2], тем реже госпитализировались больные [5, 6, 7, 25, 26, 27]. Кроме того, в двух исследованиях была выявлена обратная зависимость между наличием и размером соплатежей за лекарства со стороны пациента и приверженностью больных к лечению [28, 29].

Далее нами для прогнозирования снижения частоты госпитализаций при обеспечении пациентов с АГ лекарствами за счет системы здравоохранения использовались результаты когортного ретроспективного исследования, включавшего 29 685 пациентов [7]. В данном исследовании было показано, что частота госпитализаций в связи с любыми сердечно-сосудистыми заболеваниями статистически значимо ниже у пациентов, имевших рецепты на лекарства на 80% и более дней лечения, в сравнении с пациентами, у которых доля покрытых рецептами дней была менее 80%: отношение шансов (ОШ) госпитализаций в этих двух группах составило 1,43, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,14–1,81[3]. Для клинико-экономического моделирования было принято допущение, что частота госпитализаций по поводу АГ снижается в той же степени, что и частота всех госпитализаций, обусловленных заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Расчет средневзвешенных затрат на фармакотерапию пациентов с АГ, проведенный на основании экспертного опроса, позволил спрогнозировать затраты на обеспечение эффективной фармакотерапии боль-

[2] В большей части крупных популяционных исследований в качестве показателя доступности лечения использовалась **доля дней с наличием препарата** (Proportion of Days Covered, PDC) – отношение количества дней, в которые пациент имел препарат в наличии и мог его принять в нужной дозе, к общему количеству дней в периоде, во время которого пациент должен был принимать лекарство. Под «наличием препарата» при этом понимается наличие выписанного рецепта на препараты, обычно по сведениям из информационной системы.

[3] Выбор этого исследования в качестве источника информации для модели был обусловлен тем, что именно в нем содержались данные по ОШ госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями (в т.ч. АГ) у пациентов, имеющих рецепты на лекарства на 80% дней и более либо менее 80% дней, что в наибольшей степени соответствовало условиям моделирования. В других исследованиях либо были данные только о различиях в частоте госпитализаций по любым причинам, либо различия в частоте госпитализаций оценивались более чем в двух группах, различающихся по доле дней, покрытых рецептами.

Рис. 2. **Средневзвешенные затраты на фармакотерапию больного с артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинических условиях в год в зависимости от стадии заболевания, рассчитанные на основе минимальных и средних цен на лекарственные препараты, руб.**

Примечание. *Максимальные значения цен на препараты не учитывались, т.к. в задачи настоящего исследования входила минимизация затрат на фармакотерапию.*

ных в зависимости от стадии заболевания. На амбулаторное лекарственное лечение АГ в РФ в расчете на одного больного в год в среднем требуется: 2813,86 руб. при I стадии заболевания, 4588,68 руб. при II стадии и 8078,81 руб. при III стадии. При этом существуют резервы минимизации расходов: если произвести расчет затрат по минимальным ценам на препараты, общие затраты можно снизить в 2–2,4 раза (рис. 2). Это связано со значительным разбросом цен на антигипертензивные препараты как внутри отдельных групп, так и между различными группами препаратов.

Всего в РФ, по данным «Отчета о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения за 2011 г.» (форма № 12), было зарегистрировано 12 001 216 взрослых (18 лет и старше) с диагнозом «болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением» в РФ, из них 5 012 931 человек трудоспособного возраста.

В табл. 3 представлены основные статистические показатели, полученные на основании анализа «Сведений о деятельности стационара за 2011 г.». Частота госпитализаций в связи с болезнями, характеризующимися повышенным кровяным давлением, составляет 6,8%, средняя длительность госпитализации – 11,2 дня, 22,7% больных было доставлено в стационар скорой медицинской помощью.

Результаты расчета затрат, обусловленных госпитализацией пациентов трудоспособного возраста с АГ, представлены в табл. 4. В целом в РФ на стационарное лечение АГ у лиц трудоспособного возраста в настоящее время тратится 19 млрд руб. в год.

Результаты клинико-экономического моделирования влияния антигипертензивной фармакотерапии на амбулаторном этапе на частоту госпитализаций больных трудоспособного возраста с АГ с учетом приверженности к лечению представлены в табл. 5. Во всех анализируемых вариантах модели будет наблюдаться снижение затрат на госпитализацию в случае обеспечения лекарственной терапией: всех трудоспособных пациентов с АГ затраты сократятся на 4,5 млрд. руб., пациентов с I и II стадией АГ (70% трудоспособных пациентов) – на 3,2 млрд. руб., пациентов с I стадией АГ (10% трудоспособных пациентов) – на 1,5 млрд. руб. в год.

Таблица 3. **Результаты анализа основных статистических показателей деятельности стационара по группе больных трудоспособного возраста с диагнозом «болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением» в РФ в 2011 г.**

№	Наименование показателя	Показатель
1	Количество выписанных больных	340 686
2	Количество умерших трудоспособного возраста	277
3	Количество госпитализированных больных	340 963
4	Частота госпитализаций больных, %	6,8
5	Количество доставленных скорой медицинской помощью больных, абс. (%)	77 367 (22,7)
6	Количество койко–дней, проведенных выписанными	3 810 754
7	Средняя длительность (количество дней) госпитализации больного	11,2

Таблица 4. **Затраты, связанные с госпитализацией больных трудоспособного возраста с диагнозом «болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением»**

№	Наименование показателя	Затраты, руб.
1	Затраты на госпитализацию 1 больного	19 643,98
2	Затраты на госпитализацию больных	6 696 224 638,46
3	Затраты на вызовы скорой медицинской помощи больными	111 068 065,20
4	Затраты на выплату пособия по временной нетрудоспособности за период госпитализации 1 больного	9228,71
5	Затраты на выплату пособия по временной нетрудоспособности за период госпитализации больных	3 145 875 811,53
6	Косвенные затраты на 1 больного за период госпитализации	26 813,898
7	Косвенные затраты на больных за период госпитализации	9 140 303 085,36
ИТОГО	Общие затраты на ведение больных без учета стоимости фармакотерапии	19 093 471 600,54

Таблица 5. **Результаты клинико-экономического моделирования внедрения системы амбулаторного лекарственного обеспечения трудоспособных пациентов с АГ в РФ**

Клинико-экономическая модель	Ожидаемые затраты сравниваемых стратегий ведения больных с АГ, рассчитанные по минимальным и средним значениям цен на лекарственные препараты, руб.		Наличие экономической выгоды от государственных вложений в фармакотерапию
	Стратегия №1 (не лечить)*	Стратегия №2 (лечить)**	
Базовая модель (стратегия № 2: лечение всех больных трудоспособного возраста с АГ вне зависимости от стадии)	19 093 471 600,54	26 200 262 833,61 – 41 919 536 152,21	**Нет** Нужно дополнительно вложить от 7 106 791 233,07 руб. до 22 826 064 551,67 руб.
Модель с учетом сегментации пациентов № 1 (стратегия № 2: лечение больных трудоспособного возраста с I и II стадией АГ)	19 093 471 600,54	22 403 419 047,56 – 31 130 691 297,87	**Нет** Нужно дополнительно вложить от 3 309 947 447,01 руб. до 12 037 219 697,33 руб.
Модель с учетом сегментации пациентов № 2 (стратегия № 2: лечение больных трудоспособного возраста с I стадией АГ)	19 093 471 600,54	18 290 997 142,26 – 19 001 810 706,34	**Есть** Дополнительная выгода от вложений составит от 91 660 894,21 руб. до 802 474 458,28 руб.

** Стратегия №1 – стоимость антигипертензивных препаратов на амбулаторном этапе не возмещается больным трудоспособного возраста с АГ за государственный счет (текущая ситуация в РФ).*

*** Стратегия №2 – стоимость антигипертензивных препаратов на амбулаторном этапе возмещается больным трудоспособного возраста с АГ (от 10% до 100% пациентам в зависимости от модели) за государственный счет (прогнозируемая ситуация в РФ). Интервал значений представлен результатами расчетов с использованием минимальных и средних цен на антигипертензивные препараты.*

Тем не менее, если обеспечивать лекарственной терапией всех больных АГ трудоспособного возраста, то общей экономической выгоды в анализируемом нами краткосрочном период мы не увидим, поскольку объем дополнительных вложений составит от 7,1 до 22,8 млрд руб. в зависимости от цен на лекарственные препараты (минимальные или средние по состоянию на момент исследования). Аналогично, если обеспечить лекарственными препаратами больных с I и II стадиями АГ, мы тоже не увидим экономии расходов в первый год, хотя объем дополнительных вложений сократится до 3,3 млрд – 12,0 млрд руб. Однако если обеспечить терапией только больных I стадией, можно компенсировать расходы уже в первый год.

Таким образом, клинико-экономическое моделирование, проведенное с учетом различных стратегий государственных компенсаций затрат на лекарственную терапию трудоспособных больных с АГ в амбулаторных условиях позволило определить необходимый объем дополнительных финансовых вложений на реализацию подобных программ (от 3,3 млрд руб. до 22,8 млрд руб. в зависимости от выбранной стратегии), а также выявило определенные сегменты пациентов, где внедрение механизмов государственного возмещения может быть экономически выгодными уже в краткосрочной перспективе (1 год).

Анализ чувствительности продемонстрировал устойчивость выявленных закономерностей к изменению уровня приверженности к терапии больных трудоспособного возраста с АГ от 79,0% до 100%. Однако даже при увеличении уровня приверженности к лечению до 100%, модели обеспечения лекарственной терапией, которые не были «выгодны» в прямом смысле (базовая модель и модель №1), таковыми и не

станут, хотя общие затраты, обусловленные ведением больных, очевидно снизятся. Это определяет необходимость проведения комплекса мероприятий, направленных на повышение уровня медицинского образования пациентов и, как следствие, приверженности к лечению, при внедрении новых программ лекарственного обеспечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование является первым в РФ опытом оценки финансовых затрат государства в случае внедрения амбулаторного лекарственного обеспечения пациентов с заболеваниями (на примере артериальной гипертензии), чувствительными к амбулаторной лекарственной помощи. Результаты исследования показали, что уже в краткосрочной перспективе (1 год) возможно достижение экономии государственных расходов (с учетом косвенных потерь) за счет снижения частоты госпитализаций, но при этом следует определить те группы пациентов, где вложение финансовых средств было бы наиболее клинически и экономически обоснованным. Приоритетное финансирование выделенных групп позволит получить максимальный клинический и экономический эффект за короткий период времени. При этом очевидно, что новые расширенные программы лекарственного обеспечения должны включать не только собственно лекарственную составляющую, но и целый комплекс мер, направленных на увеличение эффективности проводимого лечения, повышение уровня заинтересованности населения в укреплении собственного здоровья, приверженности к лечению, ответственного и активного участия как пациентов, так и врачей в реализации всех программных мероприятий. Также ясно, что объем необходимых вложений зависит от препаратов, затраты на которые предполагается покрывать из средств здравоохранения, и цен на них. Повышению эффективности программ государственного финансирования лекарственного обеспечения могло бы способствовать внедрение системы обязательного регулирования цен на все возмещаемые лекарственные препараты с использованием методов референтного ценообразования и привлечением соплатежей населения. При этом выбор препаратов для включения в программы должен быть подтвержден результатами научной экспертизы, включая результаты клинических и клинико-экономических исследований. В этой связи актуальным является внедрение оценки технологий в здравоохранении (ОТЗ) в повседневную практику формирования перечней препаратов для государственных программ обеспечения лекарствами.

Следует отметить, что в ходе проведения настоящего исследования выявились трудности, связанные с отсутствием необходимых статистических данных, актуальных федеральных регистров пациентов, широкомасштабных качественных эпидемиологических исследований и надежных источников информации (в частности, стандартов медицинской помощи) для расчета необходимых финансовых затрат и прогноза эффективности внедрения новых программ лекарственного обеспечения. Отсутствие подобных сведений ограничивает проведение исследований по широкому перечню нозологий, вынуждает использовать при построении клинико-экономических моделей большое количество допущений и предположений.

Ограничением данного исследования является клинико-экономическое прогнозирование результатов внедрения программы амбулаторного лекарственного обеспечения только с учетом снижения частоты госпитализаций пациентов с АГ в краткосрочной (1 год) перспективе. Рассчитываемая экономическая выгода от внедрения подобных программ могла бы существенно возрасти в случае прогнозирования затрат с учетом снижения частоты развития неблагоприятных исходов (инфаркта миокарда и инсульта) в отдаленной перспективе, что может стать темой дальнейших исследований. Нашей целью было определить, возможно ли прогнозировать экономию расходов за короткий период.

Разработанная в настоящем исследовании методика может быть применена для прогнозирования расходов на лекарственное лечение и других амбулаторно-чувствительных заболеваний, в первую очередь ишемической болезни сердца (ИБС).

ВЫВОДЫ

1. Систематический обзор результатов исследований, описывающих влияние доступности антигипертензивной фармакотерапии на амбулаторном этапе на частоту госпитализаций пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, показал, что при условии высокого уровня приверженности к лекарственной терапии частота госпитализаций, обусловленных болезнями системы кровообращения, в том числе АГ, в краткосрочном периоде может сократиться в 1,43 раза.

2. Средневзвешенные затраты на фармакотерапию пациентов с АГ (рассчитанные на основании данных экспертного опроса о частоте назначения различных препаратов для эффективного контроля артериального давления при разных стадиях заболевания), колебались в зависимости от цен антигипертензивных препаратов, включенных в расчеты (минимальных или средних), от 1395,92 руб. до 2813,86 руб. на I стадии заболевания, от 1923,42 руб. до 4588,68 руб. на II стадии и от 3429,49 руб. до 8078,81 руб. на III стадии АГ на одного пациента в год.

3. Число больных АГ трудоспособного возраста, нуждающихся в обеспечении лекарственной терапией на амбулаторном этапе, составляет 5 млн человек; в настоящее время 6,8% из них госпитализируется в

стационар в течение года в связи с основным заболеванием, что сопряжено с расходами здравоохранения в объеме 6,7 млрд руб., с выплатами пособий по временной нетрудоспособности – 3,1 млрд руб. и упущенным вкладом в ВВП – 9,1 млрд руб.

4. Клинико-экономическое моделирование позволило определить необходимый объем дополнительных финансовых вложений на реализацию программ амбулаторного лекарственного обеспечения трудоспособных пациентов с АГ – до 22,8 млрд руб., а также выявило определенные сегменты пациентов, где внедрение механизмов государственного возмещения может быть экономически выгодными уже в краткосрочной (1 год) перспективе (например, фармакотерапия больных трудоспособного возраста только с I стадией могла бы принести дополнительную выгоду от государственных вложений в фармакотерапию в размере от 91 660 894,21 руб. до 802 474 458,28 руб.) При этом снижение затрат на госпитализацию в случае лекарственной терапии всех трудоспособных пациентов с АГ составило 4,5 млрд руб. в год, пациентов с I и II стадией АГ – 3, 2 млрд руб. в год, пациентов с I стадией АГ – 1,5 млрд руб. в год.

5. Изменение уровня приверженности к терапии больных трудоспособного возраста с АГ от 79,0% до 100% не приводит к изменению выявленных закономерностей, но повышает экономическую привлекательность стратегии лекарственного обеспечения пациентов в амбулаторных условиях по сравнению с отсутствием такового, снижая объем необходимых дополнительных вложений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Проект Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 г. от 13.11.2012 г.
2. Власов В.В., Плавинский С.Л. Варианты лекарственного обеспечения для России: уроки стран Европы и всего мира. Общество специалистов доказательной медицины Москва, 2012. С. 75–106.
3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 13 февраля 2013 г. №66 «Об утверждении Стратегии лекарственного обеспечения населения Российской Федерации на период до 2025 г. и плана ее реализации».
4. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. Анализ фармакотерапии артериальной гипертензии по результатам исследования ПИФАГОР III. Фарматека. 2010; №13: 67–73.
5. Corrao G., Parodi A., Nicotra F., Zambon A., Merlino L., Cesana G., Mancia G. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. J Hypertens. 2011; 29(3): P. 610–618.
6. Dragomir A., Côté R., Roy L., Blais L., Lalonde L., Bérard A., Perreault S. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. Med Care. 2010; 48(5): P. 418-425.
7. Wu P.H., Yang C.Y., Yao Z.L., Lin W.Z., Wu L.W., Chang C.C. Relationship of blood pressure control and hospitalization risk to medication adherence among patients with hypertension in Taiwan. Am J Hypertens. 2010 Feb; 23(2): 155–60.
8. Buckle J., Sharkey P., Myriski P., Smout R., Horn S. Improving outcomes for patients hospitalized with CHF. Manag Care Q. 2002; 10(2): P. 30–40.
9. Van der Wal M.H., Jaarsma T., van Veldhuisen D.J. Non-compliance in patients with heart failure; how can we manage it? Eur J Heart Fail. 2005; 7(1): P. 5–17.
10. Bramley T.J, Gerbino P.P, Nightengale B.S, Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in13 managed care organizations. J Manag Care Pharm. 2006; 12: P. 239–245.
11. Krousel-Wood M., Thomas S, Muntner P., Morisky D. Medication adherence: a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients. Curr Opin Cardiol. 2004; 19: P. 357–362.
12. Breekveldt-Postma N.S, Penning-van Beest F.J., Siiskonen S.J., Koerselman J., Klungel O.H., Falvey H., et al. Effect of persistent use of antihypertensives on blood pressure goal attainment. Curr Med Res Opin 2008; 24: 1025–1031.
13. Yoon J., Ettner S.L. Cost sharing and adherence to antihypertensives for low and high adherers. Am J Manag Care. 2009; 15(11): 833–840.
14. Chernew M.E., Shah M.R., Wegh A., et al. Impact of decreasing copayments on medication adherence within a disease management environment. Health Aff (Millwood). 2008; 27(1): 103–112.
15. Maciejewski M.L, Bryson C.L, Perkins M, et al. Increasing copayments and adherence to diabetes, hypertension, and hyperlipidemic medications. Am J Manag Care. 2010; 16(1): e20–e34.
16. Gibson T. B., Wang S., Kelly E., et al. A value-based insurance design program at a large company boosted medication adherence for employees with chronic illnesses. Health Aff (Millwood). 2011; 30(1): 109–117.
17. Maciejewski M.L, Farley J.F., Parker J., Wansink D. Copayment reductions generate greater medication adherence in targeted patients. Health Aff (Millwood). 2010; 29(11): 2002–2008.
18. Curtiss F.R. Hypertension, prescription drug copayments, and drug therapy adherence. J Manag Care Pharm. 2003; 9(5): 454–456.
19. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 05.06.2013 г.)
20. http://aptechka.ru (Поиск лекарств в аптеках России).
21. Постановление Правительства РФ от 22.10.12 г. №1074 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов».
22. Агеев Ф.Т., Фофанова Т.В., Кадушина Е.Б. и др. Влияние наличия лекарственного препарата в списке дополнительного лекарственного обеспечения на приверженность к его приему амбулаторными больными с артериальной гипертонией. Кардиология. 2011; №6: 21–25.
23. Агеев Ф.Т., Фомин И.В., Мареев Ю.В. и др. Распространенность артериальной гипертонии в Европейской части Российской Федерации. Данные исследования ЭПОХА, 2003 г. Кардиология. 2004; №44 (11): 50–53.
24. Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Бадин Ю.В. и др. Гендерные различия в распространенности и эффективности лечения артериальной гипертензии в европейской части РФ: результаты исследования ЭПОХА-2007. Проблемы женского здоровья. 2011; №4(6): 5–11.
25. Khanna R., Pace P.F., Mahabaleshwarkar R., Basak R.S., Datar M., Banahan B.F. Medication adherence among recipients with chronic diseases enrolled in a state Medicaid program. Popul Health Manag. 2012 Oct; 15(5): 253–60.
26. Stroupe K.T., Teal E.Y., Tu W., Weiner M., Murray M.D. Association of refill adherence and health care use among adults with hypertension in an urban health care system. Pharmacotherapy. 2006 Jun; 26(6): 779–89.
27. Sokol M.C., McGuigan K.A., Verbrugge R.R., Epstein R.S. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. Med Care. 2005 Jun; 43(6): 521–30.
28. Pesa J.A, Van Den Bos J., Gray T., Hartsig C., McQueen R.B., Saseen J.J., Nair K.V. An evaluation of the impact of patient cost sharing for antihypertensive medications on adherence, medication and health care utilization, and expenditures. Patient Prefer Adherence. 2012; 6: 63–72.
29. Atella V., Peracchi F., Depalo D., Rossetti C. Drug compliance, copayment and health outcomes: evidence from a panel of Italian patients. Health Econ. 2006 Sep; 15 (9): 875–92.

Сведения об авторах:

Сура Мария Владимировна

ведущий научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90
Телефон: +7 (499) 956-9528
E-mail: mariasoura@yandex.ru

Авксентьева Мария Владимировна

заместитель директора Центра оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований РАНХиГС, профессор кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90
Телефон: +7 (495) 921-1089
E-mail: avksent@yahoo.com

Омельяновский Виталий Владимирович

директор Центра оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, руководитель Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90
Телефон: +7 (499) 956-9528
E-mail: vvo@hta-rus.ru

Федяев Денис Валерьевич

научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия, научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ.

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90
Телефон: +7 (495) 699-8965
E-mail: denis.fedyaev@gmail.com

Андреева Наталья Сергеевна

старший научный сотрудник Автономной некоммерческой организации «Национального центра по оценке технологий в здравоохранении» (АНО НЦ ОТЗ), Москва, Россия, канд. биол. наук

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90
Телефон: +7 (916) 583-1887
E-mail: nat.andreyeva@gmail.com

Затейщиков Дмитрий Александрович

заведующий первичного сосудистого отделения ГБУЗ «ГКБ №51 ГЗН», Москва, Россия, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

121309, Москва, ул. Алябьева, д. 7/33
Телефон: +7 (499) 146-8294
E-mail: dz@bk.ru

Фофанова Татьяна Вениаминовна

старший научный сотрудник научно-диспансерного отдела Кардиологического научного центра, Москва, Россия, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

121552, ул. 3-я Черепковская, д.15а
Телефон: +7 (499) 149-0717, +7 (495) 414-6966
E-mail: info@kardiocentr.com

About the authors:

Sura, Maria Vladimirovna

Leading researcher at the Center for Health Technology Assessment of the Center for Health Technology Assessment of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA)

Correspondence address:

117335, Moscow, p/o 90
Telephone: +7 (499) 956-9528
E-mail: mariasoura@yandex.ru

Avxentyeva, Maria Vladimirovna

Deputy director of the Center for Health Technology Assessment at the Institute of Applied Economic Research of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), professor at the Department of Public Health Care and Preventive Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, PhD (Doctor of Medical Sciences)

Correspondence address:

117335, Moscow, p/o 90
Telephone: +7 (495) 921-1089
E-mail: avksent@yahoo.com

Omelyanovsky, Vitaly Vladimirovich

Director of the Center for Health Technology Assessment of the RANEPA, head of the Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of Russia, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor

Correspondence address:

117335, Moscow, p/o 90
Telephone: +7 (499) 956-9528
E-mail: vvo@hta-rus.ru

Fedyaev, Denis Valeryevich

Researcher at the Center for Health Technology Assessment of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), researcher at the Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute of the Ministry of Finance of Russia

Correspondence address:

117335, Moscow, p/o 90
Telephone: +7 (495) 699-8965
E-mail: denis.fedyaev@gmail.com

Andreyeva, Natalya Sergeyevna

Senior researcher at the Autonomous Nonprofit Organization “National Center for Health Technology Assessment”, Moscow, Russia, PhD

Correspondence address:

117335, Moscow, p/o 90
Telephone: +7 (916) 583-1887
E-mail: nat.andreyeva@gmail.com

Zateyschikov, Dmitry Alexandrovich

Head of the Primary Vascular Division of City Clinical Hospital No. 51, Moscow, Russia, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor

Correspondence address:

7/23 Alyabyeva St., Moscow 121309
Telephone: +7 (499) 146-8294
E-mail: dz@bk.ru

Fofanova, Tatyana Veniaminovna

Senior researcher at the Healthcare Research Center at the Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow, Russia, PhD

Correspondence address:

15a 3-ya Cherepkovskaya St., Moscow 121552
Telephone: +7 (499) 149-0717, +7 (495) 414-6966
E-mail: info@kardiocentr.com

MANAGEMENT IN HEALTH CARE

Clinical and Economic Grounds for Implementing a System of Outpatient Provision of Medications to Working-Age Hypertensive Patients in the Russian Federation

M.V. Sura[1], M.V. Avxentyeva[1, 3], V.V. Omelyanovsky[1, 2], D.V. Fedyaev[1, 2], N.S. Andreyeva[4], D.A. Zateyschikov[5], T.V. Fofanova[6]

[1] Center for Health Technology Assessment of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Moscow, Russia

[2] Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of Russia

[3] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

[4] National Center for Health Technology Assessment, Moscow, Russia

[5] City Clinical Hospital No. 51, Moscow, Russia

[6] Healthcare Research Center at the Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow, Russia

We present the results of clinical and economic modeling of the implementation of a system for outpatient provision of medications to working-age hypertensive patients in the Russian Federation taking into account treatment compliance. Our systematic review of publications suggests that the hospitalization rate of patients with cardiovascular pathologies can be 1.43 times lower if the patients are provided with medications on ≥80% of days during the treatment period. Thanks to the lower rate of hospitalizations, the national burden of managing hypertensive patients can also be reduced, including the costs of hospitalizations, ambulance services (direct medical costs), temporary disability benefits (direct non-medical costs), and loss of Gross Domestic Product (indirect costs). Even though lower hospitalization rates save a significant amount of resources – 4,5 billion Rubles per year per 5 012 931 patients (the number of registered working-age hypertensive patients in Russia) – an additional 3.3 to 22.8 billion Rubles per year will be required to implement the program of outpatient provision of medications, depending on the pricing of medical drugs and the chosen strategy of state funding. However, among certain segments of the patient population (e.g. pharmacotherapy of working-age patients with stage I hypertension) the introduction of national reimbursement for pharmacological therapy may offer even short-term economic advantages (within one year). Additional economic benefits of national investment are expected to vary from 91.7 to 802.5 million Rubles. The authors conclude with a number of proposals for improving the efficacy of programs for the provision of medications, while at the same time reducing their costs.

KEYWORDS: hypertension, clinical and economic modeling, medical drugs, outpatient provision of medications.

Взаимосвязь ожидаемой продолжительности жизни с показателями, влияющими на качество жизни по данным рейтингового агентства «РИА Рейтинг»

С.А. Бойцов, И.В. Самородская, М.А. Ватолина

ФГБУ «Государственный научно–исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России», Москва, Россия

Проведена оценка взаимосвязи между ожидаемой продолжительностью жизни (ОПЖ) и 54 показателями, которые, по мнению экспертов Рейтингового агентства «РИА Рейтинг» (Группа РИА Новости, 2012 г.), влияют на качество жизни населения в субъектах Российской Федерации. Для оценки использовали методы корреляционного и регрессионного анализа. Результаты анализа свидетельствуют о зависимости ОПЖ от некоторых показателей, отражающих уровень жизни населения, но не с обеспеченностью врачами и удовлетворенностью населения качеством медицинской помощи. Кроме того, ОПЖ может значительно варьировать в разных социальных группах населения, а ОПЖ в регионе в целом будет зависеть от процентного соотношения таких групп.

Вывод: выявлена взаимосвязь ОПЖ с уровнем жизни населения в субъектах России, однако для уточнения степени влияния социально-экономических факторов на ОПЖ необходимы исследования, основанные на популяционных регистрах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожидаемая продолжительность предстоящей жизни, качество жизни, субъекты Российской Федерации

В Докладах ВОЗ неоднократно отмечалась тесная взаимосвязь между социально-экономическим развитием страны и состоянием здоровья населения. Связь между состоянием здоровья и занятостью, уровнем доходов, социальной защитой, жилищными условиями и образованием четко прослеживается во всех европейских государствах, поэтому стратегии в области здравоохранения не могут быть изолированными от других аспектов социально-экономической жизни общества [1]. В 2012 г. экспертами рейтингового агентства «РИА Рейтинг» (Группа РИА Новости) был составлен рейтинг качества жизни в регионах РФ [2], базирующийся на использовании 11 групп показателей (см. ниже). Группы были сформированы на основе данных из следующих официальных источников информации: Росстат, Минздрав России, Минрегион России, Минфин России, Минприроды России, Банк России, сайты региональных органов власти. Первые позиции в рейтинге качества жизни заняли Москва и Санкт-Петербург. В первую десятку рейтинга вошли такие экономически развитые регионы как Московская область, Республика Татарстан, Краснодарский край, Белгородская область, ХМАО-Югра, Тюменская область, Воронежская область, Нижегородская область. На другом полюсе рейтинга оказались Карачаево-Черкесская республика, Республика Бурятия, Еврейская автономная область, Забайкальский край, Курганская область, Республика Северная Осетия – Алания, Республика Алтай, Республика Калмыкия, Республика Тыва, Республика Ингушетия. Эти регионы пока не обладают достаточным уровнем собственных доходов для развития, и существует высокая степень зависимости их бюджетов от федерального центра. Так, в Республике Ингушетия доля собственных доходов в региональном бюджете составляет лишь 16%, а в Республике Тыва – 24%.

В указанном рейтинге оценивалась ожидаемая продолжительность жизни (ОПЖ), однако не только как один из индикаторов качества жизни, но и как производное таких факторов, которые непосредственно изменяют ОПЖ (младенческая смертность, смертность от ДТП), что не могло не сказаться на результатах оценки. Поэтому представлялось целесообразным провести анализ корреляции ОПЖ с показателями, отражающими социально-экономическую жизнь населения регионов, и частично – состояние системы здравоохранения регионов. Учитывая, что большинство показателей, использованных при составлении рейтинга, были взяты из официальных источников статистических данных, решение о проведении такого исследования было принято нами по согласованию с руководством агентства «РИА Рейтинг» (Группа РИА Новости; руководитель агентства В.В. Третьяков).

Цель исследования: оценка статистической взаимосвязи 54 показателей, определяющих качество жизни, с ОПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рейтинговое агентство «РИА Рейтинг» (Группа РИА Новости) передало нам в электронном виде дан-

ные по 54 показателям, объединенным экспертами агентства в 11 групп:

1. Уровень доходов населения.
2. Жилищные условия населения.
3. Обеспеченность объектами социальной инфраструктуры.
4. Экологические и климатические условия.
5. Безопасность проживания.
6. Удовлетворенность населения.
7. Миграционный прирост (убыль) населения.
8. Здоровье населения и уровень образования.
9. Транспортная инфраструктура и уровень освоенности территории.
10. Уровень экономического развития.
11. Развитие предпринимательской инициативы.

В анализ были включены 76 субъектов РФ. Регионы Северного Кавказа, в которых, по мнению демографов, есть своя специфика, определяющая продолжительность жизни, в анализ не включены.

Проведен парный корреляционный анализ (по Пирсону) ОПЖ в сопоставлении с 54 показателями (с включением и исключением городов-субъектов – Москвы и СПб). Для определения критического уровня значимости использовалась поправка Бонферрони: стандартный пороговый уровень значимости P=0,05 был поделен на число проверенных гипотез (54), а, следовательно, пороговый уровень значимости был принят равным 0,001. Таким образом, статистически значимыми считались коэффициенты корреляции при P<0,001.

Был также выполнен линейный регрессионный анализ для оценки корреляции ОПЖ со следующими эвристически отобранными показателями:

1) доля населения с доходом ниже прожиточного минимума;
2) валовый региональный продукт (ВРП) на душу населения;
3) удельный вес общей площади, оборудованной водоотведением (канализацией);
4) обеспеченность врачами на 10 тыс. населения;
5) число больничных коек на 10 тыс. населения;
6) выбросы в атмосферу загрязняющих веществ в регионе (стационарные источники и автотранспорт);
7) плотность автомобильных дорог общего пользования с твердым покрытием;
8) уровень безработицы.

Проверка статистической значимости уравнения регрессии выполнялась с помощью критерия Фишера, пороговым считался уровень значимости P=0,01.

Статистический анализ проводился с использованием программы IBMSPSSStatistics20.0.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты попарного корреляционного анализа ОПЖ и 54 показателей, потенциально влияющих на качество жизни, приведены в табл. 1.

При выполнении линейного регрессионного анализа были получены следующие результаты. Статистически значимыми в модели были следующие показатели: число больничных коек на 10 тыс. населения, плотность автомобильных дорог и уровень безработицы (табл. 2). Статистически незначимыми в модели оказались: доля населения с доходом ниже прожиточного минимума; обеспеченность врачами; ВРП на душу населения; уровень безработицы и уровень освоенности территории.

Регрессионная модель является статистически значимой (F=28,6; P<0,001). Коэффициент детерминации модели составляет 0,525, следовательно, около 53% вариации региональной ОПЖ обусловлено влиянием включенных в модель трех факторов, однако интерпретация отрицательной взаимосвязи обеспеченности койками и ОПЖ крайне затруднена.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В мире проведено огромное число исследований, оценивающих корреляцию показателей смертности и ОПЖ с социальными, климатическими, экономическими и другими факторами (в том числе не совсем обычными, например интегральным индексом свободы СМИ). Так, S. Galea и соавт. [3] обобщили результаты 120 выполненных в разных странах исследований, в которых оценивались: на индивидуальном уровне – социальные факторы, такие как образование, бедность, вид страхового покрытия в случае заболевания, статус занятости, стресс на работе, социальная поддержка, уровень дискриминации, жилищные условия; на уровне общины (региона) – уровень бедности, неравенство доходов, степень загрязнения окружающей среды, уровень преступности и насилия, наличие «зеленых зон». В исследовании Е.В. Молчановой и М.В. Кручек [4], охватывающем 80 субъектов РФ за период 2005–2009 гг., оценивались следующие показатели: ВРП на душу населения, среднедушевой денежный доход населения, величина прожиточного минимума, отношение среднедушевых денежных доходов населения к величине прожиточного минимума в регионе, мобильность рабочей силы, соотношение браков и разводов (число разводов на 1000 браков), уровень безработицы (%), удельный вес городского населения в общей численности населения (%), случаи прерывания беременности (на 1000 женщин в возрасте 15–49 лет), численность больных алкоголизмом и алкогольными психозами, состоящих на учете в лечебно-профилактических учреждениях (на 100 тыс. населения), численность врачей (на 10 тыс. населения), удельная плотность выбросов загрязняющих веществ в атмосферный воздух, отходящих от стационарных источников (тыс. т/км^2 в год), численность больных психическими расстройствами

Таблица 1. **Результаты попарного корреляционного анализа (по Пирсону) ОПЖ и 54 показателей, потенциально влияющих на качество жизни (приведены только статистически значимые корреляции)**

Показатель качества жизни	Коэффициент корреляции	P
Экономические показатели		
Доля прибыльных предприятий, %	0,528*	<0,0001
Объем ВРП, млрд руб.	0,480*	<0,0001
Объем вкладов (депозитов) физических лиц в банках в расчете на одного жителя, тыс. руб.	0,379**	0,001
Оборот малых предприятий в расчете на одного жителя, тыс. руб.	0,408**	<0,0001
Уровень безработицы	–0,516*	<0,0001
Среднее время поиска работы, месяцы	–0,361**	0,001
Развитие инфраструктуры региона		
Уровень освоенности территории по числу городов на 100 тыс. км^2	0,493*	<0,0001
Обеспеченность автозаправочными станциями, число станций на 1000 км дорог	0,406*	<0,0001
Плотность железнодорожных путей общего пользования, километры путей на 10 тыс. км^2 территории	0,517*	<0,0001
Плотность автомобильных дорог общего пользования с твердым покрытием, километры дорог на 1000 км^2 территории	0,516*	<0,0001
Уровень образования		
Выпуск из аспирантуры на 10 тыс. населения	0,596*	<0,0001
Доля населения с высшим образованием в общей численности населения в возрасте 15 лет и более, %	0,545*	<0,0001
Число студентов, принятых в образовательные учреждения высшего профессионального образования, на 1000 населения	0,409*	<0,0001
Другие показатели		
Миграционный прирост (убыль) населения, тыс. человек	0 ,479**	<0,0001
Число больничных коек на 10 тыс. населения	–0,547*	0,001
Мощность амбулаторно–поликлинических учреждений на 10 тыс. населения	–0,349*	0,001
Удельный вес общей площади, оборудованной водопроводом, %	0,398*	<0,001
Удельный вес общей площади, оборудованной водоотведением (канализацией), %	0,377*	0,001
Оборот розничной торговли на одного жителя, тыс. руб. на человека	0,392**	<0,001
Численность зрителей театров на 1000 населения	0,429**	<0,001

** При исключении из корреляционного анализа Москвы и Санкт-Петербурга эти взаимосвязи сохраняются.*
*** При исключении из корреляционного анализа Москвы и Санкт-Петербурга эти взаимосвязи не сохраняются.*

и расстройствами поведения, состоящих на учете в лечебно-профилактических учреждениях (на 100 тыс. населения). Авторы пришли к выводу, что индикаторы социального стресса (психические расстройства, аборты, прерывание беременности) оказывают значимое влияние на ОПЖ. Таким образом, и мета-анализ, выполненный S. Galea, и регрессионный анализ, проведенный Молчановой Е.В. и Кручек М.В., показали, что уровень социального стресса – при всем различии факторов, с которыми исследователи связывали его возникновение, – оказывает значимое влияние на уровень смертности (и, следовательно, на ОПЖ). Большинство из рассматриваемых в нашем исследовании стрессовых факторов не были включе-

Таблица 2. **Результаты линейного регрессионного анализа (отклик – ОПЖ)**

Показатели	Нестандартизованные коэффициенты уравнения		Стандартизованные коэффициенты	P	95% доверительный интервал для B	
	B	Станд. ошибка	Бета		Нижняя граница	Верхняя граница
Число больничных коек на 10 тыс. населения	–0,074	0,014	–0,425	0,000	–0,102	–0,045
Плотность автомобильных дорог общего пользования с твердым покрытием, километры дорог на 1000 км^2 территории	0,001	0,000	0,327	0,000	0,001	0,002
Уровень безработицы, %	–0,254	0,082	–0,276	0,003	–0,418	–0,090
Константа	76,872	1,360		0,000	74,161	79,583

ны указанными авторами в анализ, но эксперты РИА Новости относят их к показателям качества жизни, что позволяет предположить их влияние на ОПЖ. Однако связь между качеством и продолжительностью жизни выявить довольно трудно, особенно на основании обобщенных показателей, и пример тому – получение такого противоречащего здравому смыслу результата регрессионного анализа, как отрицательный коэффициент регрессии для обеспеченности койками.

Следует подчеркнуть, что некоторые выявленные статистически значимые взаимосвязи тоже представляются сомнительными с точки зрения логики, например корреляция между ОПЖ и выпуском из аспирантуры в расчете на 10 тыс. населения. В ряде исследований была продемонстрирована зависимость уровня смертности от уровня образования (риск смерти выше среди людей с низким образованием) [1], однако эти данные трудно связать с числом аспирантов в регионе. Возможно, выпуск из аспирантуры является маркером либо обобщенного показателя уровня жизни и уровня образования населения в регионе, либо какого-то другого неучтенного в нашем исследовании показателя, который реально влияет на ОПЖ.

Сомнительными кажутся и отрицательная (чем меньше показатель, тем выше ОПЖ) корреляция ОПЖ с мощностью амбулаторно-поликлинических учреждений в расчете на 10 тыс. человек, а также некоторые другие взаимосвязи, выявленные при корреляционном анализе, но в последующем исключенные при проведении регрессионного анализа. Более понятной с точки зрения логики является положительная корреляция между ОПЖ и долей прибыльных предприятий.

Несмотря на различие методов анализа, использованных в нашем исследовании и в исследовании [4], в обеих работах не выявлено связи ОПЖ ни с таким экономическим показателем, как отношение среднедушевых денежных доходов населения к величине прожиточного минимума, ни с обеспеченностью населения врачами. В то же время, в отличие от нашего исследования, в исследовании [4] выявлена корреляция ОПЖ с ВРП, причем показатель ВРП на душу населения оказался значимым и определяющим фактором в окончательной регрессионной модели. Хотя это расхождение можно объяснить тем, что авторы цитируемой работы оценивали взаимосвязь ОПЖ и ВРП на протяжении длительного периода, все же, по мнению А.В.Косолапова [5], доказательства взаимосвязи между смертностью и социально-экономическими условиями жизни популяций не бесспорны, поэтому определяемая исследователями взаимосвязь смертности и социально-экономических параметров может оказаться слабой или отсутствовать вовсе, в особенности на уровне линейных зависимостей, положенных в основу большинства статистических методов анализа.

В целом, результаты проведенного анализа свидетельствуют о корреляции ОПЖ с уровнем жизни населения. Однако очевидно, что обобщенные популяционные данные позволяют сделать только самые общие предположения о влиянии социально-экономических факторов на продолжительность жизни. Оценить степень такого влияния очень непросто, поскольку ОПЖ в регионе может значительно варьировать в разных социально-экономических группах населения и зависеть от процентного соотношения таких групп в регионе. Часть оцениваемых показателей не в полной мере отражают ситуацию (например, показатель ВРП на душу населения не отражает уровень благосостояния не только конкретных лиц, но и отдельных групп населения региона, а показатель заболеваемости – число обратившихся в текущем году в государственные амбулаторно-поликлинические учреждения). С позиции методологических подходов, оценку влияния различных факторов на продолжительность жизни следует проводить с учетом персонифицированных данных конкретных лиц (их особенности могут оказать значительное влияние на продолжительность жизни), а также изменений самих показателей и сопряженных с ними факторов в динамике. Но даже при таком проведении анализа едва ли удастся учесть все факторы, от которых может зависеть продолжительность жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты анализа обобщенных региональных показателей указывают на наличие корреляции между ОПЖ и рядом социально-экономических факторов, однако для некоторых значимых с точки зрения здравого смысла факторов такие статистические связи не выявлены, и потому оценка влияния этих факторов на ожидаемую продолжительность жизни оказалась невозможной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Equity, social determinants and public health programmes, ed. by E. Blas and Anand Sivasankara/ Kurup. Press, World Health Organization
2. Рейтинг качества жизни в регионах России. Группа РИА Новости. М.; 2012. [Электронный ресурс]: http://riarating.ru/regions_rankings/20121218/610486813.html
3. Galea S., Tracy M., Hoggatt K.J., DiMaggio C., Karpati A. Estimated deaths attributable to social factors in the United States. Am. J. of Public Health. 2011; N 101(8): P. 1456–1465.
4. Молчанова Е.В., Кручек М.М. Статистические методы оценки факторов, влияющих на продолжительность жизни в регионах России. В мире научных открытий. 2013; №8(44): 273–289.
5. Косолапов А.Б. Влияние социально-экономических факторов на показатели смертности мужского населения на Дальнем Востоке России. Современные научные исследования и инновации. 2012; №12. [Электронный ресурс]: http://web.snauka.ru/issues/2012/12/19047

Сведения об авторах:

Бойцов Сергей Анатольевич

директор ГНИЦ профилактической медицины, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

117334, Москва, Петроверигский переулок, 10
Телефон: +7 (495) 623-8636
E-mail: prof.boytsov@gmail.com

Самородская Ирина Владимировна

руководитель лаборатории изучения прикладных вопросов демографии и экономики здравоохранения в аспекте профилактики ХНЗ, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

117334, Москва, Петроверигский переулок, 10
Телефон: +7 (985) 224-6050
E-mail: samor2000@yandex.ru

Ватолина Мария Александровна

лаборант-исследователь лаборатории изучения прикладных вопросов демографии и экономики здравоохранения в аспекте профилактики ХНЗ

Адрес для переписки:

117334, Москва, Петроверигский переулок, 10
Телефон: +7 (985) 224-6050
E-mail: maryvatolina@yandex.ru

About the authors

Boytsov, Sergey Anatolyevich

Director of the National Research Center for Preventive Medicine, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor

Correspondence address:

10 Petroverigsky per., Moscow 117334
Telephone: +7 (495) 623-8636
E-mail: prof.boytsov@gmail.com

Samorodskaya, Irina Vladimirovna

Head of the Laboratory of Applied Demographics and Health Economics of Chronic Non-communicable Diseases, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor

Correspondence address:

10 Petroverigsky per., Moscow 117334
Telephone: +7 (985) 224-6050
E-mail: samor2000@yandex.ru

Vatolina, Mariya Alexandrovna

Assistant researcher at the Laboratory of Applied Demographics and Health Economics of Chronic Non-communicable Diseases

Correspondence address:

10 Petroverigsky per., Moscow 117334
Telephone: +7 (985) 224-6050
E-mail: maryvatolina@yandex.ru

ORIGINAL RESEARCH

Life Expectancy is Related to the Factors Which, According to RIA Rating Agency, Determine the Quality of Life

S.A. Boytsov, I.V. Samorodskaya, M.A. Vatolina

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia, Moscow

We investigated the relation between life expectancy and 54 factors which, according to the experts from RIA Rating rating agency (RIA Novosti Group, 2012), affect the quality of life in the Federal Subjects of the Russian Federation. Correlation and regression analyses were used.
The results demonstrate that life expectancy depends on a number of factors that reflect the quality of life, but not on the availability of physicians and overall satisfaction with the quality of health care. Furthermore, life expectancy may vary considerably among different social groups, so that the average life expectancy for the region as a whole depends on the relative share of each social group.
The conclusion is that life expectancy is related to the quality of life in the Federal Subjects of the Russian Federation, even though population registers are required in order to ascertain to which extent life expectancy depends on socioeconomic factors.

KEYWORDS: life expectancy, quality of life, Federal Subjects of the Russian Federation.

Фармакоэкономическая оценка применения ранолазина у российских пациентов со стенокардией

С.Г. Горохова[1, 2], В.В. Ряженов[1, 3], В.Д. Горохов[2], С.А. Максимкин[3]

[1] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

[2] Научный клинический центр ОАО «РЖД»

[3] Центр стратегических исследований в здравоохранении «Качественные медицинские технологии»

В ходе проведенного исследования выявлены клинико-экономические преимущества использования препарата ранолазин (Ранекса®) у пациентов со стенокардией. Данный вывод обусловлен как более предпочтительными показателями затратной эффективности в достижении клинического результата при применении ранолазина, так и снижением финансовых затрат на ведение пациентов со стенокардией, включая затраты на оказание скорой медицинской помощи и на госпитализацию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фармакоэкономический анализ, ранолазин, стенокардия, анализ «затраты – эффективность».

Подходы к лекарственному лечению стенокардии постоянно совершенствуются в направлении достижения основной цели – улучшения качества жизни пациента, что подразумевает уменьшение частоты и интенсивности приступов стенокардии, снижение риска сердечно-сосудистых событий. Появление новых эффективных методов терапии, хорошо изученных в клинических исследованиях и имеющих высокий уровень доказательств целесообразности применения, служит основанием для пересмотра принятых клинических рекомендаций. В 2012–2013 гг. Европейское общество кардиологов (*European Society of Cardiology, ESC*) и Американская кардиологическая ассоциация (*American Heart Association, AHA*) приняли новые версии клинических рекомендаций по лечению стабильной стенокардии [1, 2]. В них раздел медикаментозной терапии стенокардии расширен за счет включения в перечень противоишемических средств ранолазина. В 2013 г. ранолазин появился на российском фармацевтическом рынке как препарат Ранекса® (Берлин-Хеми / А. Менарини). В связи с этим важно рассмотреть некоторые клинико-экономические аспекты применения ранолазина у российских пациентов со стенокардией.

Ранолазин представляет собой селективный ингибитор позднего тока ионов натрия. Благодаря этому действию устраняется нарушение релаксации кардиомиоцитов, улучшается миокардиальная перфузия и уменьшается ишемия миокарда, что клинически проявляется облегчением течения стенокардии: приступы болезни становятся реже, возрастает переносимость физической нагрузки, снижается потребность в пероральном нитроглицерине [3, 4, 5]. В отличие от других антиангинальных средств, он обладает минимальным воздействием на артериальное давление и ЧСС и поэтому может быть использован у больных без сопутствующей артериальной гипертонии и при нормальном ритме сердца или брадикардии.

В серии рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (РКИ) была убедительно показана эффективность и хорошая переносимость ранолазина. В исследовании MARISA, в котором изучали влияние дозы лекарственного препарата на эффективность терапии, было выявлено, что прием ранолазина в дозах 500 мг, 1000 мг и 1500 мг приводит к значимому дозозависимому улучшению общего времени переносимости нагрузки, времени до начала стенокардии и времени до снижения сегмента ST на 1 мм по сравнению с плацебо [6]. В исследовании CARISA было определено, что ранолазин (750 или 1000 мг 2 р/сут), назначаемый дополнительно к атенололу, амлодипину или дилтиазему, значимо улучшает толерантность к нагрузке, время до начала стенокардии и ЭКГ-признаков ишемии по сравнению с плацебо [7]. В исследовании ERICA у пациентов, получавших в вводном периоде (1 нед.) ранолазин 500 мг 2 р/сут + амлодипин 10 мг/сут и далее в течение 6 недель ранолазин 1000 мг 2 р/сут + амлодипин 10 мг, достоверно снижалась частота приступов стенокардии и сокращалась частота приема нитроглицерина по сравнению с принимавшими плацебо и амлодипин 10 мг [8].

То, что ранолазин действует на натриевые каналы, потребовало специального изучения с точки зрения оценки опасности удлинения корригированного интервала QT и вероятности развития опасных аритмий типа torsadesdepointes. Результаты исследования

MERLIN-TIMI36 (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemiain Non-STACS), в которое включали пациентов с острым коронарным синдромом, продемонстрировали, что частота летальных исходов (в том числе внезапной сердечной смерти) и частота аритмии в группе ранолазина не была выше по сравнению с плацебо. В то же время ранолазин приводил к статистически значимому уменьшению частоты рецидивирующей ишемии [9].

Высокая клиническая эффективность ранолазина обуславливает хорошую приверженность пациентов к его регулярному приему. Это принимается во внимание в зарубежных фармакоэкономических исследованиях, которые предлагают считать ранолазин высокоэффективным лекарственным средством для лечения стенокардии при недостаточном контроле другими препаратами [10, 11]. Однако исследований фармакоэкономической эффективности применения ранолазина у российских пациентов со стенокардией до настоящего времени нет. Это и стало целью настоящей работы

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Фармакоэкономический анализ был выполнен с применением метода моделирования. Первоначально были рассмотрены клинические исследования ранолазина, представленные в базах данных PubMed (MEDLINE). По результатам первичного поиска были отобраны работы, в которых изучали эффективность ранолазина у пациентов со стенокардией. Это клинические многоцентровые рандомизированные исследования TERISA, MARISA, CARISA, ERICA [6–8, 12]. Основные сведения о них были приведены выше. Из них было выделено исследование ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina), которое стало основополагающим при построении фармакоэкономической модели применения ранолазина у российских больных со стабильной стенокардией. При обосновании выбора именно этого исследования принимали во внимание следующее: 1) исследование было многоцентровым рандомизированным испытанием с участием российских пациентов; 2) в него были включены типичные для клинической практики пациенты со стенокардией, у которых регистрировали не менее трех эпизодов стенокардии в неделю, несмотря на прием амлодипина в максимальной рекомендованной суточной дозе (10 мг); 3) в исследовании допускали прием нитратов длительного действия и нитроглицерина сублингвально при развитии приступа стенокардии, что характерно для российской клинической практики.

Соответственно исследованию ERICA была построена модель для расчета затрат на лечение пациентов со стабильной стенокардией с учетом различий в клинической эффективности сравниваемых альтернативных подходов. Рассматривали 2 группы по 100 пациентов в каждой: 1-я – принимавшие ранолазин по 1000 мг 2 раза в сутки и амлодипин по 10 мг в сутки, 2-я – амлодипин по 10 мг в сутки. Частота развития приступов стенокардии в группах была равна таковой в исследовании ERICA: у принимавших ранолазин и амлодипин – 2,88/нед., амлодипин – 3,31/нед. Учитывая характеристики включенных в модель больных, считали, что при развитии приступа стенокардии в 1/3 случаев возникает необходимость вызова скорой медицинской помощи (СМП). Вероятность госпитализации принимали равной в группе пациентов, получавших комбинированную терапию ранолазином и амлодипином, – 0,004, монотерапию амлодипином – 0,007. При этом допущением модели было то, что госпитализированным больным оказывают медицинскую помощь как при остром коронарном синдроме (ОКС) или инфаркте миокарда. Продолжительность госпитализации считали равной установленной стандартом медицинской помощи средней продолжительности стационарного лечения больных с острым инфарктом миокарда – 12 дней [13].

Анализ затрат. В модели учитывали прямые медицинские затраты на фармакотерапию (ранолазин и амлодипин), вызов СМП и затраты на госпитализацию в связи с ОКС/инфарктом миокарда. Затраты на нитроглицерин, коррекцию возникающих на фоне назначаемой терапии побочных эффектов, а также на визиты к врачу в амбулаторно-поликлинических условиях в расчеты не включали.

Затраты на лекарственные препараты рассчитывали исходя из цен на оригинальные препараты ранолазина (Ранекса®, Берлин-Хеми / А. Менарини) и амлодипина (Норваск®, Пфайзер) в аптеках г. Москвы по состоянию на 03.09.2013 г. Значения цен лекарственных препаратов, используемые при расчетах, приведены в табл. 1.

Таблица 1. Цены анализируемых лекарственных препаратов в аптеках Москвы по состоянию на 03.09.2013 г. в условиях построенной модели

Лекарственное средство	Лекарственный препарат	Цена одной упаковки, руб.	Стоимость одной таблетки, руб.
Ранолазин	Ранекса®, 500 мг, 60 табл.	3790,17	63,17
	Ранекса®, 1000 мг, 60 табл.	3790,17	63,17
Амлодипин	Норваск®, 10 мг, 30 табл.	958,25	31,94

Затраты на вызов СМП и госпитализацию пациентов вычисляли по нормативу финансовых затрат, установленных территориальной программой государственных гарантий (ТПГГ) оказания бесплатной медицинской помощи по Москве на 2013 г. (табл. 2).

Определяли затраты на 6-недельный период лечения, соответствующий периоду наблюдения в РКИ ERICA.

Таблица 2. **Нормативы финансовых затрат на вызов СМП и стационарное лечение пациентов в условиях модели**

Вид услуги	Норматив финансовых затрат по ТПГГ в г. Москве в 2013 г., руб.
Вызов СМП, руб.	5194,03
Госпитализация в стационар, стоимость одного койко–дня в кардиологическом отделении, руб.	7375,95

Анализ эффективности. За показатель эффективности принимали изменение частоты приступов стенокардии по сравнению с исходным уровнем в пяти шкалах по опроснику SAQ (Seattle Angina Questionnaire), оценивающему связанное со здоровьем качество жизни. Соответственно результатам исследования ERICA, средняя оценка частоты приступов стенокардии по опроснику SAQ составила в группе ранолазина 22,5 балла, в группе плацебо – 18,5 баллов.

Анализ «затраты – эффективность». Показатель «затраты – эффективность» (cost-effectiveness ratio, CER) рассчитывали по формуле:

CER = C/Ef, где

C – стоимость фармакотерапии (в рублях);

Ef – эффективность терапии.

При анализе чувствительности результатов рассматривали изменение параметров модели при разной продолжительности госпитализации пациентов.

Анализ проводили с точки зрения оказания медицинской помощи в государственной системе здравоохранения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты расчета затрат на лечение больных со стабильной стенокардией при частоте приступов не менее трех в неделю на основании разработанной модели приведены в табл. 3. При сравнении суммарных затрат на рассматриваемые альтернативные схемы лечения видно, что в группе, получавшей комбинированную терапию ранолазин + амлодипин, они несколько выше, чем в группе, получавшей амлодипин. Однако различия незначительны и составляют 573,84 руб. на одного пациента.

При этом структура затрат в сравниваемых группах не одинакова. Затраты на лекарственные препараты ожидаемо больше в группе получающих комбинацию ранолазин + амлодипин, чем в группе амлодипина (18,2 и 3,8% от суммарных затрат, соответственно). Затраты на СМП ниже в группе получающих ранолазин, чем в группе плацебо в 1,15 раза, на госпитализацию – в 1,75. В абсолютных значениях при расчете затрат на одного человека разница в затратах между группами ранолазин + амлодипин и только амлодипин составляет: на лекарственные препараты – 5306,24 руб., на оказание СМП – 4466,87.

Исходя из данных **исследования** ERICA о значении индекса эффективности по опроснику SAQ (в группе ранолазина – 22,5 балла, в группе плацебо – 18,5 баллов), показатель CER в группе, получавшей комбинированную терапию с ранолазином, равен группе плацебо и составил 1640,86 и 1964,63 руб./ед. эффекта на одного больного, соответственно. Это означает, что прямые медицинские затраты на единицу эффективности антиангинальной терапии, определяемую по опроснику SAQ, в 1,2 раза меньше при применении комбинации ранолазин + амлодипин по сравнению с монотерапией препаратом амлодипина.

В рамках анализа чувствительности полученных результатов исследования нами была увеличена продолжительности госпитализации пациентов до 15 койко-дней. В данном случае затратная эффективность в группе ранолазина также была более предпочтительной: 164 479,81 руб./ед., а в группе контроля 197 300,02 руб./ед., что подтверждает полученные ранее результаты.

Таким образом, применение ранолазина является клинически и экономически целесообразным в группе пациентов со стенокардией, когда приступы возникают с частотой не менее трех раз в неделю и часть из них требует оказания СМП и госпитализации.

Таблица 3. **Затраты при применении рассматриваемых в модели стратегий лечения стенокардии (из расчета на 100 пациентов)**

Стратегия лечения	Затраты, руб.			
	Лекарственные средства	Вызов скорой помощи	Госпитализация	Общие
Ранолазин + амлодипин	664 779,00	2 991 761,00	35 404,56	3 691 944,56
Амлодипин	134 155,00	3 438 448,00	61 957,98	3 634 560,98

Таблица 4. **Показатели затратной эффективности (CER) рассматриваемых в модели стратегий лечения стенокардии с учетом средней оценки пациентами улучшения состояния по опроснику SAQ (частота приступов стенокардии)**

Стратегия лечения	Затраты на группу 100 пациентов, руб.	Средняя оценка улучшения состояния пациента по опроснику SAQ (частота приступов стенокардии)	CER, руб. на единицу эффективности	
			группа 100 пациентов	один пациент
Ранолазин + амлодипин	3 691 945,00	22,5	164 086,43	1 640,86
Амлодипин	3 634 561,00	18,5	196 462,75	1 964,63

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы изменение практики лечения кардиологических больных прямо связано с теми клиническими рекомендациями, которые принимают российские и зарубежные общества специалистов-кардиологов. Причем разрыв во времени между внедрением новых медицинских технологий в нашей стране по отношению к развитым странам мира постепенно сокращается и зависит, как правило, от финансовой доступности и фармакоэкономической целесообразности этой технологии. Показатели затратной эффективности, определяемые для одного лекарственного препарата, не одинаковы в разных странах мира. Поэтому всегда необходимы расчеты, выполненные исходя из конкретных особенностей фармацевтического рынка и организации медицинской помощи в стране или регионе. Соответственно этому, хорошо известный за рубежом, но новый для российского фармсектора ингибитор позднего натриевого тока ранолазин требует фармакоэкономической оценки.

Как показал проведенный анализ, применение ранолазина (препарат Ранекса®) клинически эффективно у больных со стенокардией. Об этом свидетельствуют результаты ранее выполненных многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. В контексте данной работы особое внимание привлекает исследование ERICA, так как в него были включены российские пациенты. Это означает, что полученные в нем результаты могут быть уверенно использованы в качестве показателей эффективности без проведения самостоятельных отечественных исследований с ранолазином.

Проведенные расчеты демонстрируют, что суммарные затраты на лечение 100 больных со стабильной стенокардией при частоте приступов не менее трех в неделю в группе ранолазин + амлодипин по сравнению с группой, получавшей амлодипин, различаются незначительно (на 573,84 руб. на одного пациента в 6-недельный период). Показатели затратной эффективности также ниже для группы пациентов, получавших препарат ранолазина: CER в группе ранолазин + амлодипин равен 1640,86, в группе амлодипина – 1964,63 руб./ед. при расчете данного показателя на одного больного.

Важно представлять, что применение ранолазина несколько увеличивает затраты на лекарственные препараты, но вместе с этим уменьшает суммарные затраты на ведение пациентов со стенокардией, включая затраты на оказание СМП и на госпитализацию. То есть при введении ранолазина в стандарт медицинской помощи будет происходить перераспределение расходов между плательщиками за счет снижения частоты случаев вызовов СМП и оплаты случаев лечения острого коронарного синдрома / инфаркта миокарда.

Можно ли при анализе затрат на лечение больных со стенокардией ограничиться анализом затрат на лекарства, то есть не включать в расчет затраты на СМП и госпитализацию? Ответ на этот вопрос зависит от позиции исследования. В нашей работе фармакоэкономический анализ был проведен с точки зрения государственной системы здравоохранения. Это обязывает рассматривать все этапы оказания медицинской помощи больному и, соответственно, учитывать вероятные затраты на стационарное лечение при развитии инфаркта миокарда. В связи с этим следует заметить, что при построении модели для расчета затрат на лечение пациентов со стабильной стенокардией при применении ранолазина нами было принято, что в ней рассматриваются довольно тяжелые больные. Это основывалось на характеристиках включенных в это РКИ больных: у 35% в группе плацебо и у 36% в группе ранолазина наблюдались эпизоды нестабильной стенокардии, в среднем у 80% из них в анамнезе имелся инфаркт миокарда, приступы стенокардии возникали не реже трех раз в неделю, несмотря на постоянный прием максимальной суточной дозы амлодипина и других сердечно-сосудистых средств (аспирин, ингибиторы АПФ, пролонгированные нитраты, статины). В связи с этим рассматривали необходимость госпитализации у небольшой части больных. Вместе с тем мы не учитывали затраты на проведение реваскуляризации миокарда. Если их внести в расчеты, то разница в затратах существенно возрастет, но они останутся много ниже в группе ранолазина.

При расчетах затратной эффективности исключительно на основании затрат на фармакотерапию (что возможно при проведении анализа с точки зрения па-

циента) будут необходимы дополнительные клинические данные о приверженности больных к лечению, побочных эффектах. При этом существенное значение будет иметь размер показателя эффективности приращения затрат (инкрементального показателя «затраты / эффект», ICER). В работах испанских и итальянских исследователей, которые проводили фармакоэкономический анализ с использованием метода «затраты – полезность» (cost-utility analysis), определено, что значение ICER составляет всего 8455 и 8564 евро на год качественной жизни, соответственно, что позволяет говорить о фармакоэкономической целесообразности терапии ранолазином [10, 11].

Нельзя не отметить особенность расчетов затрат на ранолазин, которая отличает его от других лекарственных препаратов. Она заключается в том, что цена упаковки препарата одинакова для дозировок 500 и 1000 мг.

Ограничением данной работы является небольшой временной горизонт, равный 6 неделям терапии. Это обусловлено, как было сказано, продолжительностью исследования ERICA.

Таким образом, применение ранолазина является клинически и экономически целесообразным в группе пациентов со стенокардией. Этот результат совпадает с зарубежными исследованиями и свидетельствует о целесообразности включения ранолазина в российские клинические рекомендации по стабильной стенокардии при их очередном пересмотре.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fihn et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. JACC. 2012; 60(24): 2564–603.
2. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J. 2013; 34(38): 2949–3003.
3. Лупанов В.П. Ранолазин при ишемической болезни сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012; 8(1): 103–109.
4. Antzelevitch C., Belardinelli L., Zygmunt A.C., Burashnikov A., Di Diego J.M., Fish J.M. et al. Electrophysiological effects of ranolazine, a novel antianginal agent with antiarrhythmic properties. Circulation. 2004; 110(8): 904–10.
5. Muhlestein J.B., Grehan S. Ranolazine reduces patient-reported angina severity and frequency and improves quality of life in selected patients with chronic angina. Drugs R D. 2013; 13(3): 207–13.
6. Chaitman B.R., Skettino S.L., Parker J.O. et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. J Am Coll Cardiol. 2004; 43(8): 1375–82.
7. Chaitman B.R., Pepine C.J., Parker C.O. et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. JAMA. 2004; 291: 309–16.
8. Stone P.H., Gratsiansky N.A., Blokhin A., Huang I.Z., Meng L. ERICA Investigators. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. J Am Coll Cardiol. 2006; 48(3): 566–75.
9. Morrow D.A., Scirica B.M., Chaitman B.R. et al. Evaluation of the glycometabolic effects of ranolazine in patients with and without diabetes mellitus in the MERLIN-TIMI 36 randomized controlled trial. Circulation. 2009; 119(15): 2032–9.
10. Hidalgo-Vega A., Ramos-Goñi J.M., Villoro R. Cost-utility of ranolazine for the symptomatic treatment of patients with chronic angina pectoris in Spain. Eur J Health Econ. 2013. URL: http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10198-013-0534-8.
11. Lucioni C., Mazzi S. Una valutazione economica di ranolazina add-on nel trattamento dell'angina stabile cronica. PharmacoEcon Italian Res Art. 2009; 11(3): 141–152.
12. Kosiborod M. Evaluation of Ranolazine in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Stable Angina. Results From the TERISA Randomized Clinical Trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol. 2013; 61: 2038–2045.
13. Стандарт медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда (стационарная помощь), утвержденный приказом Минздравсоцразвития России от 6 сентября 2005 г. №548.

Сведения об авторах:

Горохова Светлана Георгиевна

руководитель лаборатории экспериментальной кардиологии НУЗ Научный клинический центр ОАО «РЖД», профессор кафедры семейной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

125315, Москва, ул. Часовая, д. 20
Телефон: +7 (903) 597-9195
E-mail: cafedra2004@mail.ru

Ряженов Василий Вячеславович

доцент кафедры фармацевтической технологии и фармакологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель центра Стратегических исследований в здравоохранении «Качественные медицинские технологии», канд. фарм. наук

Адрес для переписки:

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Телефон: +7 (925) 098-3016
E-mail: ryazhenov@mail.ru

Горохов Василий Дмитриевич

ведущий научный сотрудник лаборатории профессиональной фармакодинамики НУЗ Научный клинический центр ОАО «РЖД»

Адрес для переписки:

125315, Москва, ул. Часовая, д. 20.
Телефон: +7 (903) 204-6568
E-mail: vasiliy.gorokhov@gmail.com

Максимкин Сергей Андреевич

эксперт Центра стратегических исследований в здравоохранении «Качественные медицинские технологии»

Адрес для переписки:

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Телефон: +7 (965) 376-3570
E-mail: smax87@rambler.ru

About the authors:

Gorokhova, Svetlana Georgiyevna

Head of the Laboratory of Experimental Cardiology at the Scientific Clinical Center "RzhD", Professor at the Department of Family Medicine at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor

Correspondence address:

20 Chasovaya St., Moscow 125315
Telephone: +7 (903) 597-9195
E-mail: cafedra2004@mail.ru

Ryazhenov, Vasily Vyacheslavovich

Associate professor at the Department of Pharmaceutical Technology and Pharmacology of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, head of the Center for Strategic Healthcare Research "High-quality Medical Technologies", PhD

Correspondence address:

8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991
Telephone: +7 (925) 098-3016
E-mail: ryazhenov@mail.ru

Gorokhov, Vasily Dmitriyevich

Leading researcher at the Laboratory of Professional Pharmacodynamics of the Scientific Clinical Center "RzhD"

Correspondence address:

20 Chasovaya St., Moscow 125315
Telephone: +7 (903) 204-6568
E-mail: vasiliy.gorokhov@gmail.com

Maximkin, Sergey Andreyevich

Expert at the Center for Strategic Healthcare Research "High-quality Medical Technologies"

Correspondence address:

8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991
Telephone: +7 (965) 376-3570
E-mail: smax87@rambler.ru

ORIGINAL RESEARCH

Pharmacoeconomic Evaluation of Ranolazine in Russian Patients with Angina Pectoris

S.G. Gorokhova[1, 2], V.V. Ryazhenov[1, 3], V.D. Gorokhov[2], S.A. Maximkin[3]

[1] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

[2] Scientific Clinical Center "RzhD"

[3] Center for Strategic Healthcare Research "High–quality Medical Technologies"

The study demonstrated a number of clinical and economic benefits associated with administering ranolazine (Ranexa) to patients with angina pectoris. This conclusion is based on its greater cost-effectiveness in terms of clinical results as well as the reduced financial cost of managing patients with angina pectoris, including the costs of ambulance services and hospitalizations.

KEYWORDS: pharmacoeconomic analysis, ranolazine, angina pectoris, cost-effectiveness analysis.

Сравнительный клинико-экономический анализ применения нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы в форме фиксированных комбинаций доз у пациентов без опыта антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции

Е.А. Пядушкина[1, 2], В.И. Игнатьева[2, 3], В.В. Омельяновский[2, 4]

[1] АНО «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении», Москва

[2] Академия при Президенте Российской Федерации, РАНХиГС, Москва, Россия

[3] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М Сеченова, Москва, Россия

[4] Центр финансов здравоохранения Научно–исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, Москва, Россия

Проведен клинико-экономический анализ применения нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) в форме фиксированных комбинаций доз (ФКД) тенофовир + эмтрицитабин (TDF/FTC) и абакавир + ламивудин (ABC/3TC), в составе трехкомпонентных схем первой линии терапии ВИЧ-инфекции у пациентов, ранее не получавших антиретровирусную терапию (АРВТ). Расчеты проведены в модели, сконструированной на базе программного обеспечения Microsoft Excel, и основываются на определении разницы затрат, обусловленной различиями в вирусологическом ответе на терапию при применении сравниваемых ФКД препаратов; для расчета затрат оценивались прямые медицинские затраты в течение 96-недельного временнóго интервала. Показатели клинической эффективности и безопасности смоделированы по данным рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ). Для расчетов использованы зарегистрированные цены препаратов из перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и нормативы финансовых затрат в РФ в 2014 г.
Показано, что применение ФКД TDF/FTC является более эффективным и экономичным вариантом лечения по сравнению с ФКД ABC/3TC за счет лучшего вирусологического ответа на терапию и, следовательно, меньшей частоты перехода на дорогостоящие схемы 2-й линии, что позволяет экономить в среднем 28 051,07 руб. на пациента за 96 недель терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинико-экономический анализ, ВИЧ-инфекция, тенофовир, эмтрицитабин, абакавир, ламивудин, фиксированная комбинация доз.

ВИЧ остается одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения: за последние три десятилетия он унес более 36 миллионов человеческих жизней. По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом, эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в РФ продолжает ухудшаться, сохраняется высокий рост заболеваемости и числа смертей, вызванных СПИДом. На конец 2013 г. общее число россиян, инфицированных ВИЧ, составило 798 866 человек, что на 10,8% больше, чем в 2012 г.; при этом зарегистрировано 77 896 новых случаев ВИЧ-инфекции, что на 10,1% превышает показатель 2012 г. (70 748 случаев). Согласно данным мониторинга приоритетного национального проекта в сфере здравоохранения Роспотребнадзора, в Российской Федерации к 31 декабря 2013 г. умерло по разным причинам 153 221 ВИЧ-инфицированных, в том числе 22 387 только за 2013 г. (в 2012 г. – 20 511) [1]. Социально-экономический ущерб государства, обусловленный ВИЧ-инфекцией, по данным исследования, проведенного в 2013 г. институтом экономики здравоохранения Высшей школы экономики, в 2011 г. составлял более 92 млрд руб., или 0,2% ВВП [2].

Современная антиретровирусная терапия (АРВТ) позволяет улучшить прогноз при ВИЧ-инфекции, в значительной степени снижая риск развития связанных с ней заболеваний и летальности за счет эффективного подавления репликации ВИЧ. В настоящее время АРВТ проводится по схемам высокоактивной терапии (ВААРТ), включающей не менее трех противовирусных препаратов.

Международные и отечественные профессиональные медицинские сообщества по профилактике и борьбе с ВИЧ/СПИДом [3–8] рекомендуют в качестве терапии первой линии использовать комбинацию из двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) – TDF/FTC или ABC/3TC и одного ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (ННИОТ) (эфавиренз; EFV) в составе предпочтительных или альтернативных схем (табл. 1). Для удобства пациентов, повышения их приверженности и, как

Таблица 1. Рекомендации российских и зарубежных клинических руководств по использованию ФКД тенофовир/эмтрицитабин (TDF/FTC) и абакавир/ламивудин (ABC/3TC) у взрослых пациентов с ВИЧ без опыта антиретровирусной терапии

Организация, выпустившая рекомендации	Год издания	ФКД TDF/FTC	ФКД ABC/3TC
World Health Organization, HIV/AIDS Program [3]	2013	Рекомендовано использование комбинированных препаратов, содержащих тенофовир, ламивудин или эмтрицитабин и эфавиренз	Не рекомендована в качестве предпочтительного препарата первой линии
British HIV Association guidelines for the treatment of HIV–1–positive adults with antiretroviral therapy [4]	2012 (обновление – ноябрь 2013)	В сочетании с эфавирензом, атазанавиром и т.д. является предпочтительной схемой 1–й линии	Является альтернативным препаратом схемы 1–й линии при условии, что исходная вирусная нагрузка не превышает 100 000 копий/мл и тест на HLA–B*5701 у пациента отрицательный
European AIDS Clinical Society [5]	Июнь 2014	Рекомендована в 1–й линии	Рекомендована в 1–й линии при условии, что у пациентов отрицательный тест на HLA–B*5701, с осторожностью – при исходной вирусной нагрузке более 100 000 копий/мл, а также при высоком риске сердечно–сосудистых заболеваний у пациента
DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) [6]	Май 2014	Рекомендована в 1–й линии вне зависимости от вирусной нагрузки	Рекомендована вне зависимости от вирусной нагрузки только в сочетании с долутегравиром, либо в сочетании с эфавирензом или атазанавиром при нагрузке менее 100 000 копий/мл, может применяться только у пациентов с отрицательным тестом на HLA–B*5701
International Antiviral Society – USA panel [7]	2012	Рекомендована в 1–й линии	Рекомендована в 1–й линии у пациентов с исходной вирусной нагрузкой менее 100 000 копий/мл, у пациентов с отрицательным тестом на HLA–B*5701, с осторожностью – у пациентов с высоким риском сердечно–сосудистых заболеваний
Протоколы Национального научного общества инфекционистов ННОИ [8]	2013	Рекомендована в 1–й линии, входит в предпочтительные схемы	Рекомендована в 1–й линии, входит в предпочтительные схемы

** Приоритетность схемы АРВТ снижается в следующей последовательности: предпочтительная, альтернативная, приемлемая.*

следствие, эффективности терапии при использовании сочетаний TDF + FTC, ABC + 3TC или зидовудин (ZDV) + 3TC рекомендуется назначать комбинированные формы препаратов [3–8].

Согласно отечественным и зарубежным клиническим руководствам, назначение схем с абакавиром противопоказано пациентам с аллелем HLAB*5701 в связи с высоким риском развития у них тяжелой реакции гиперчувствительности. Следует также отметить, что ABC/3TC не рекомендуется использовать у пациентов с вирусной нагрузкой >100000 копий/мл [3–7] и высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний [6–8]. В качестве ограничений в применении схем, содержащих тенофовир, отмечаются исходные нарушения функции почек, низкая масса тела, низкая плотность костной ткани, одновременный прием других нефротоксичных препаратов.

В настоящее время отсутствуют данные о клинической и экономической целесообразности применения ФКД TDF/FTC по сравнению с ФКД ABC/3TC в условиях российского здравоохранения, что и послужило предпосылкой для проведения данного исследования.

Цель исследования: клинико-экономическая оценка применения НИОТ в форме ФКД с однократным приемом TDF/FTC либо ABC/3TC в составе схем первой линии АРВТ у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Дизайн исследования: моделирование

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения цели настоящего исследования нами была построена модель на базе программного обеспечения Microsoft Excel, позволяющая сравнить затраты на гипотетическую когорту из 100 пациентов с ВИЧ, ранее не получавших АРВТ, в течение 96 недель при исходном назначении схемы TDF/FTC+EFV или ABC/3TC+EFV, учитывая различия в эффективности. В процессе моделирования было принято допущение, что у всех пациентов в исследуемой когорте изначально отсутствуют какие-либо состояния, которые могли бы потребовать выбора альтернативных схем 1-й линии.

Выбор анализируемых схем терапии для сравнения, как отмечалось выше, был обусловлен отечественными протоколами диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией, где к предпочти-

тельным схемам АРВТ отнесено сочетание 2 НИОТ (фосфазид (Ф-АЗТ) или ABC, или TDF, или ZDV + 3TC, или TDF/FTC) в сочетании с 1 ННИОТ (EFV), при этом рекомендовано отдавать предпочтение комбинированным формам препаратов [8]. Чтобы снизить степень неопределенности в модели, мы сократили число возможных комбинаций НИОТ до ФКД с однократным приемом TDF/FTC или ABC/3TC, что соответствует международным рекомендациям [3–7]. В модели предполагается, что все пациенты, у которых первоначальная схема АРВТ окажется неэффективной после 48 недель терапии, будут переведены на 2-ю линию терапии с заменой всех препаратов. Ключевым критерием эффективности терапии в модели является достижение пациентом уровня вирусологической нагрузки (РНК ВИЧ) ниже 50 копий/мл, что соответствует рекомендациям отечественных протоколов [8].

Для оценки сведений о клинической эффективности и безопасности применения сравниваемых ФКД был проведен систематический поиск публикаций РКИ и их систематических обзоров (мета-анализов) у взрослых больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРВТ. Дополнительно были изучены клинические рекомендации ведущих мировых организаций по профилактике и борьбе с ВИЧ.

В модели оценивались следующие категории прямых медицинских затрат:

- на антиретровирусные препараты (АРВП) в составе трехкомпонентных схем 1-й линии терапии:
  - ФКД TDF/FTC + EFV (300 + 200 мг 1 раз в сутки + 600 мг 1 раз в сутки);
  - ФКД ABC/3TC + EFV (600 + 300 мг 1 раз в сутки + 600 мг 1 раз в сутки);
- на диспансерное наблюдение перед назначением и в процессе АРВТ, включая визиты к специалистам и диагностические тесты, мониторинг переносимости терапии, а также дополнительные лабораторные исследования при переходе на другие линии терапии;
- на мониторинг неэффективности первоначально проводимой АРВТ (проведение генотипического тестирования на резистентность ВИЧ);
- на схемы второй линии АРВТ (в связи с потерей эффективности схем первой линии).

Для оценки затрат на препараты, входящие в состав схем АРВТ, использовались предельные зарегистрированные цены из перечня ЖНВЛП с предельной оптовой надбавкой и НДС. При наличии нескольких торговых наименований или форм выпуска препарата с различными ценами в расчет включались только те формы, которые могут быть использованы для проведения АРВТ у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией, и те торговые наименования, которые, по данным аукционов, закупались государственными учреждениями здравоохранения в 2014 г. Поскольку ФКД TDF/FTC не включена в ЖНВЛП, в расчетах была использована ориентировочная предельная стоимость упаковки в 30 таблеток, указываемая компанией-производителем в случае включения препарата в перечень. При оценке затрат на лекарственные препараты на 48 и 96 недель терапии рассчитывалась стоимость целого числа упаковок, определявшегося на основе существующей практики проведения терапии.

Перечень консультаций врачей, лабораторных и инструментальных обследований, а также их кратность перед назначением АРВТ и в ходе диспансерного наблюдения в процессе АРВТ были определены на основании протоколов диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией Национального научного общества инфекционистов [8]. Для расчета затрат на консультацию гинеколога и проведения теста на беременность было принято допущение, что женщины составляют 50% моделируемой когорты. В случаях, когда проведение консультации или обследования обусловлено состоянием здоровья пациента, учитывалась частота их назначения по утвержденному стандарту амбулаторной помощи при ВИЧ-инфекции [9].

Также были учтены дополнительные затраты, обусловленные возможными нежелательными явлениями при назначении конкретных препаратов. Для больных, получающих ABC/3TC, учитывалась стоимость предварительного проведения тестирования на HLA-B*5701, а для больных, получающих TDF/FTC, – стоимость предварительного исследования и мониторинга функции почек (перечень исследований был определен на основании отечественных рекомендаций и инструкции по использованию препарата).

Для больных, переходящих на 2-ю линию терапии, учитывались затраты на исследование резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам.

Стоимость консультации специалиста или обследования определялась на основании тарифов в системе ОМС г. Москвы в 2014 г. с учетом поправочного коэффициента на бюджетную составляющую, равного 1,46.

Для тестов, нетарифицированных в системе ОМС г. Москвы, была использована минимальная оценка затрат, основывающаяся на закупочной стоимости соответствующих тест-систем определенной как медиана стоимости 1 определения по данным аукционов, проводимых государственными учреждениями здравоохранения в 2014 г.

Для определения назначаемых схем 2-й линии терапии при отсутствии клинической эффективности ранее получаемого лечения был проведен обзор зарубежных клинических рекомендаций [3–7] и отечественных протоколов [8], согласно которым во 2-й линии может быть использовано сочетание двух НИОТ с ингибитором протеазы (ИП) атазанавиром (ATV) или другим ИП (лопинавир или дарунавир, оба

бустированные ритонавиром (LPV/r, DRV/r)) либо с ингибитором интегразы ралтегравиром (RAL). Рекомендации ВОЗ отдают предпочтение использованию ATV/r и LPV/r, а также отмечается, что DRV/r не был включен в рекомендуемый перечень только в силу его высокой стоимости и отсутствия термостабильной комбинированной формы [3].

Поскольку информация о частоте развития резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам в России очень ограничена, в модели предполагалась смена всех трех препаратов, использовавшихся в 1-й линии. Основываясь на рекомендациях ВОЗ, считалось, что во 2-й линии тоже будут использоваться комбинированные препараты, содержащие 2 НИОТ [3]. Таким образом, в модели пациенты, исходно получавшие ФКД TDF/FTC, при назначении 2-й линии получали ФКД ABC/3TC или ФКД ZDV/3TC, а пациенты, получавшие ФКД ABC/3TC, переходили на схему, содержащую ФКД TDF/FTC. У каждой из возможных схем терапии 2-й линии АРВТ вероятность назначения была в модели равной.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе систематического поиска и обзора публикаций было найдено два исследования, в которых проводилось прямое сравнение эффективности использования схем TDF/FTC+EFV и ABC/3TC+EFV у пациентов с ВИЧ, не получавших ранее АРВТ: ACTG 5202 [10–12] и ASSERT [13]. Результаты этих исследований были обобщены в систематическом обзоре, проведенном Кокрановской группой по ВИЧ/СПИД Университета Калифорнии, Сан-Франциско (The University of California, San Francisco (UCSF), Cochrane Review Group on HIV/AIDS) и послужившем основой для разработки рекомендаций ВОЗ по АРВТ у ВИЧ-инфицированных пациентов [14, 15]. Согласно сделанным в обзоре выводам, по частоте серьезных нежелательных явлений и уровню смертности (продолжительность наблюдения 48 недель и медиана 138 недель) статистически значимых различий между сравниваемыми схемами не наблюдалось (данные низкого и высокого качества, соответственно). Частота вирусологического ответа (снижение вирусной нагрузки ниже 50 копий/мл) на 48-й неделе лечения была статистически значимо выше при использовании комбинации TDF/FTC (данные высокого качества). По показателю удержания на терапии (retention on treatment) в одном исследовании [13] статистически значимо более высокие значения были получены для TDF/FTC (48 недель наблюдения), но в другом исследовании [12] с медианой 138 недель статистически значимых различий по данному показателю не было выявлено. В обоих случаях данные, по мнению экспертов, были высокого качества. Статистически значимых различий по иммунологическому ответу также зарегистрировано не было (данные высокого качества).

Эксперты BHIVA, тоже проводившие анализ этих исследований, пришли к выводу, что достоверность результатов исследования ACTG 5202 [10–12], в котором не было показано статистически значимой разницы в эффективности сравниваемых схем, могла быть снижена из-за раннего прекращения терапии с использованием ФКД ABC/3TC (преждевременного раскрытия маскирования («ослепления»)) в группе пациентов с исходной вирусной нагрузкой более 100 000 копий/мл, причем терапия была прекращена по рекомендации наблюдательного совета по клиническим данным и безопасности (Data and Safety Monitoring Board), так как были выявлены значительно худшие результаты лечения у пациентов, получавших комбинацию ABC/3TC (статистически значимое повышение частоты отсутствия эффекта в данной группе) [4]. Это обстоятельство послужило основанием для исключения указанного исследования из анализа сравнительной эффективности данных сочетаний НИОТ британскими экспертами, участвовавшими в разработке рекомендаций по проведению антиретровирусной терапии (АРВТ) у пациентов с ВИЧ.

Учитывая, что в действующем российском протоколе диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией вирусная нагрузка >100 000 копий/мл является одним из основных показаний для начала АРВТ, но при этом отсутствуют рекомендации по ограничению использования комбинации ABC/3TC у таких пациентов, для моделирования были использованы результаты исследования ASSERT [13].

В разработанной нами модели было принято допущение, что АРВТ является недостаточно эффективной или утратила эффективность и необходим переход на 2-ю линию терапии в случае, если на 48-й неделе лечения уровень вирусной нагрузки у пациента не снизился ниже 50 копий/мл; такое допущение соответствует отечественным рекомендациям [8]. Частота достижения вирусологического ответа (концентрация РНК ВИЧ-1 < 50 копий/мл) на 48-й неделе лечения при использовании ФКД TDF/FTC и ФКД ABC/3TC составляет, соответственно, 71 и 59,4%, ОР = 1,19; 95% ДИ (1,02 – 1,38).

Затраты на антиретровирусные препараты в составе схем 1-й линии терапии представлены в табл. 2. Затраты на 48 недель лечения препаратом TDF/FTC на 7,56% выше, чем в случае ABC/3TC, и составляют 102 627,36 и 94 869,72 руб., соответственно.

Общие затраты на применение сравниваемых схем в зависимости от ответа на терапию в гипотетической когорте из 100 пациентов с ВИЧ представлены в табл. 3.

Ожидаемые средние затраты на терапию одного ВИЧ-инфицированного пациента в течение 96 недель

Таблица 2. Расчет затрат на АРВП при сравниваемых схемах лечения

Препарат/схема	Суточная доза ЛП, мг	Форма выпуска	Затраты на период лечения, руб.	
			48 нед	96 нед
ФКД TDF/FTC	300 + 200	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг + 200 мг, 30 шт.	102 627,36	196 702,44
ФКД ABC/3TC	600 + 300	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг + 300 мг, 30 шт.	94 869,72	181 833,63
EFV	600	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 600 мг, 30 шт.	10 886,04	20 864,91
ФКД TDF/FTC + EFV	–	–	113 513,40	217 567,35
ФКД ABC/3TC + EFV	–	–	105 755,76	202 698,54

Таблица 3. Результаты моделирования затрат на 96 недель лечения и эффективности схем АРВТ 1-й линии у пациентов, ранее не получавших АРВТ

Показатель	Исходная схема – TDF/FTC+EFV	Исходная схема – ABC/3TC+EFV
Число пациентов в когорте	100	100
Доля пациентов, у которых показатель вирусной нагрузки на 48–й неделе АРВТ составляет <50 копий/мл (нет необходимости в смене линии терапии)	0,70984456	0,59375
Число пациентов, у которых на 48–й неделе АРВТ нет необходимости в смене терапии	71	59
Затраты на одного пациента, остающегося на 1–й линии терапии в течение 96 недель, руб.	244 675,91	229 369,54
Затраты на всю группу, остающуюся на 1–й линии терапии в течение 96 недель, руб.	17 368 186,33	13 618 816,49
Число пациентов, переходящих на 2–ю линию терапии после 48 недель АРВТ	29	41
Затраты на 1 пациента, переходящего на 2–ю линию терапии после 48 недель АРВТ, руб.	463 770,82	492 579,44
Затраты на всю группу, переходящую на 2–ю линию терапии, руб.	13 456 562,66	20 011 039,79
Затраты на всю когорту за 96 недель проведения АРВТ, руб.	30 824 748,99	33 629 856,28

Таблица 4. Затраты на лечение одного пациента в течение 96 недель с применением схемы TDF/FTC + EFV по сравнению со схемой vs ABC/3TC + EFV у одного пациента в течение 96 недель с учетом эффективности проводимой терапии, руб.

Категория затрат	TDF/FTC + EFV	ABC + 3TC + EFV	Разница
Затраты на АРВП в схемах 1–й линии	187 375,53	163 315,54	24 059,99
Другие медицинские затраты, всего	120 871,96	172 983,03	–52 111,07
затраты на диспансерное наблюдение	28 512,96	28 903,14	–390,18
затраты на мониторинг неэффективности	2166,11	3032,79	–866,69
затраты на схемы 2–й линии АРВТ	90 192,89	141 047,10	–50 854,20
Общие затраты, руб.	308 247,49	336 298,56	–28 051,07

представлены в табл. 4 и на рис. 1. Выявляемая разница в затратах, зависящая от схемы терапии, отражает различия в эффективности анализируемых ФКД.

Несмотря на то (табл. 4), что затраты на препараты АРВТ в схеме TDF/FTC +EFV несколько выше, чем в схеме ABC/3TC + EFV, по показателю общих медицинских затрат применение препарата TDF/FTC в расчете на 96 недель лечения является более экономически выгодным, так как снижаются другие медицинские затраты. Последнее обусловлено лучшим вирусологическим ответом на терапию и, следовательно, меньшей частотой смены терапии по причине потери эффективности.

Таким образом, несмотря на бóльшую стоимость ФКД TDF/FTC, применение схемы TDF/3TC + EFV по сравнению со схемой ABC/3TC + EFV позволяет сократить общие затраты на 8,34% и сэкономить 28 051,07 руб. на одного пациента за 98 недель терапии. В условиях, соответствующих допущениям модели, ФКД TDF/FTC является доминирующей альтернативой, будучи не только более эффективным, но и более экономичным вариантом АРВТ по сравнению с ФКД ABC/3TC.

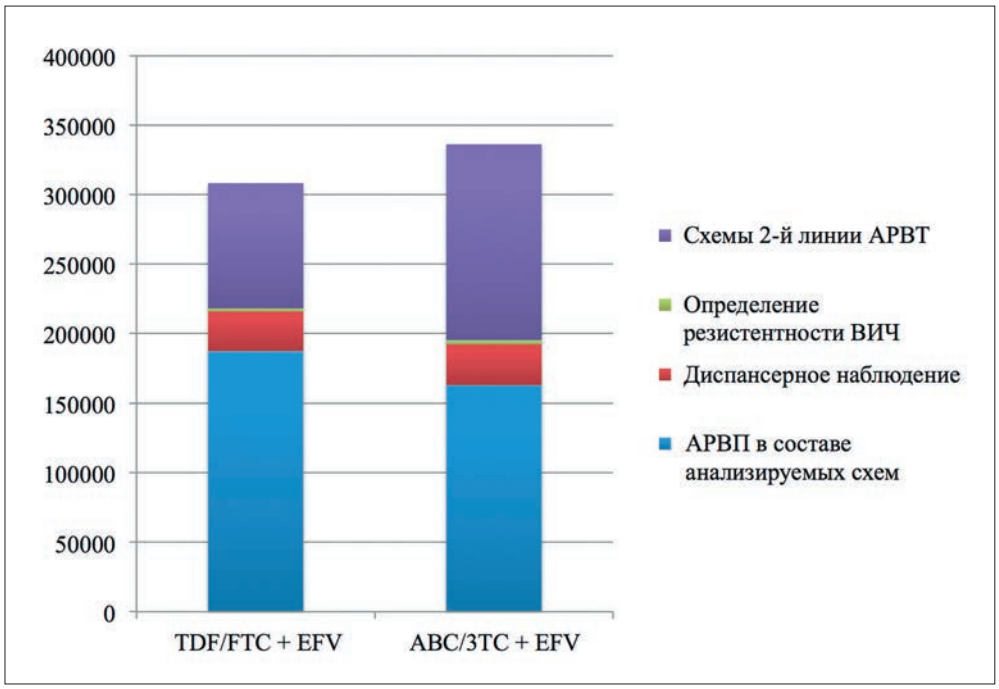

Рис. 1. **Структура затрат на терапию одного пациента с ВИЧ-инфекцией в течение 96 недель с использованием схем тенофовир/эмтрицитабин + эфавиренз; (TDF/FTC + EFV) и абакавир/ламивудин + эфавиренз; (ABC/3TC + EFV), руб.**

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенного анализа ограничены рядом допущений. В частности, поскольку оценка затрат проводилась по минимальному сценарию, в модели не учитывались затраты на терапию побочных эффектов и нежелательных явлений, связанных с проведением АРВТ. Несмотря на то, что в исследовании ASSERT [13] показано преимущество ФКД TDF/FTC по показателю безопасности – уровню серьезных побочных эффектов (ОР=0.67, 95% ДИ: 0.47–0.96), в рамках данной работы не оценивалось возможное влияние этого фактора на общую картину затрат.

Необходимо также отметить, что мы оценивали затраты на 96 недель лечения, ориентируясь на имеющиеся результаты клинических исследований, но есть основания полагать, что при моделировании на более длительный срок экономическое преимущество ФКД TDF/FTC будет значительно бóльшим.

Для лучшего понимания существующей тенденции и определения оптимальных, экономически обоснованных подходов к 1-й линии АРВТ нами был проведен поиск зарубежных фармакоэкономических исследований, оценивающих затратную эффективность ФКД TDF/FTC. При помощи поискового запроса “(tenofovir AND emtricitabine) AND costs” были найдены несколько исследований, среди которых наибольший интерес вызвали работы, сравнивающие затраты и эффективность ФКД TDF/FTC и ФКД ABC/3TC [16, 17]. Так, в работе A.J. Brogan и соавт. [16] в модели Маркова оценивалась экономическая эффективность ФКД TDF/FTC по сравнению с ФКД ABC/3TC и ФКД ZDV/3TC у пациентов в США без опыта АРВТ (временной горизонт моделирования – вся продолжительность жизни). Параметры для моделирования были определены на основании результатов 144-недельного исследования Study 934 (сравнение TDF/FTC и ZDV/3TC) и 48-недельного исследования CAN 30024 (сравнение ABC/3TC и ZDV/3TC). Данные последнего исследования были адаптированы для проведения непрямого сравнения TDF/FTC и ABC/3TC. Результаты сравнения показали, что благодаря лучшему профилю безопасности и эффективности, пациенты, получавшие TDF/FTC, будут оставаться на терапии первой линии дольше (7,7 лет против 6,0 лет и 5,8 лет), число сохраненных лет качественной жизни (QALY) составит для них 15,75 против 15,68 и 15,44, а затраты составят меньше ($747 327 против $777 090 и $778 287), чем на пациентов, получавших ABC/3TC и ZDV/3TC соответственно.

В исследовании G.L. Colombo и соавт. [17] в Марковской модели с временны́м горизонтом 10 лет была проведена оценка затратной эффективности схем ВААРТ, рекомендованных итальянскими национальными руководствами; рассматривались когорты пациентов, ранее не получавших АРВТ и имеющих вирусную нагрузку менее 100 000 копий/мл. Дополнительные затраты в расчете на QALY (по сравнению с отсутствием лечения) для схемы TDF/FTC + EFV составили €16,181, а для схемы ABC/3TC + EFV – €16,945.

ВЫВОДЫ

1. Согласно действующим зарубежным и отечественным клиническим рекомендациям, ФКД TDF/FTC рекомендована к применению в качестве пред-

почтительной схемы первой линии АРВТ у пациентов с ВИЧ в силу таких ее преимуществ по сравнению с имеющимися альтернативами, как оптимальное соотношение эффекта и цены (ВОЗ 2013) и отсутствие ограничений по исходной вирусной нагрузке (DHSS 2014, BHIVA 2013, EACS 2014, IAS-USA 2012).

2. Применение ФКД TDF/FTC у пациентов без опыта терапии ВИЧ-инфекции является более эффективным и безопасным, а также более экономичным вариантом лечения по сравнению с ФКД ABC/3TC за счет лучшего вирусологического ответа на терапию и, как следствие, меньшей частоты перехода на дорогостоящие схемы второй линии терапии, что позволяет экономить в среднем 28 051,07 руб. на пациента за 96 недель лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2013 г.». Подготовлена Специализированной НИ лабораторией по профилактике и борьбе со СПИД ФГУН Центрального НИИ эпидемиологии (Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом, руководитель – В.В. Покровский). [Электронный ресурс] http://www.hivrussia.ru/doc/docs.shtml.
2. НИР «ВИЧ-инфекция и СПИД в России – оценка социально-экономических потерь общества, эффективность медикаментозной терапии, совершенствование институциональной базы борьбы с этой инфекцией» Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики», 2013 г. [Электронный ресурс] http://arvt.ru/publications/clinical-researches/HIV-AIDS-Russia.html
3. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. World Health Organization. 2013. [Электронный ресурс] http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/
4. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy, 2012 (updated November 2013). HIV Medicine. 2014; 15 (Suppl. 1): P. 1–85. [Электронный ресурс]. http://www.bhiva.org/TreatmentofHIV1_2012.aspx
5. EACS European Treatment Guidelines. Version 7.02. [Электронный ресурс] http://www.eacsociety.org/Portals/0/140601_EACS EN7.02.pdf
6. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. [Электронный ресурс] http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/Adultand AdolescentGL.pdf
7. Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection. [Электронный ресурс] https://www.iasusa.org/content/antiretroviral-treatment-adult-hiv-infection-0
8. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Канестри В.Г., Афонина Л.Ю., и др. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией. Национальное научное общество инфекционистов. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуальные вопросы. 2013; № 6: 1–31.
9. Приложение 1 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации №1511н от 24.12.2012. «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией)» (Зарегистрировано в Минюсте России 13.02.2013, №27053).
10. Sax P.E., Tierney C., Collier A.C., et al. Abacavir–lamivudine versus tenofovir–emtricitabine for initial HIV-1 therapy. N Engl J Med. 2009; 361: P. 2230–2240.
11. Sax P.E., Tierney C., Collier A.C., et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. J Infect Dis. 2011; 204: P.1191–1201.
12. Daar E.S., Tierney C., Fischl M.A., et al. Atazanavir plus ritonavir or efavirenz as part of a 3-drug regimen for initial treatment of HIV-1. Ann Intern Med. 2011; 154: P.445–456.
13. Post F.A., Moyle G.J., Stellbrink H.J., Domingo P., Podzamczer D. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naive, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT Study. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010; 55: P.49–57.
14. GRADE tables: What ARV regimen to start (once-daily NNRTI regimens) for adults living with HIV? WHO/HIV/2013.30. [Электронный ресурс] http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/90761/1/WHO_HIV_2013.30_eng.pdf
15. What ARV regimen to start with in adults, pregnant women, adolescents and children living with HIV (once-daily NNRTI regimens)? WHO/HIV/2013.29. [Электронный ресурс] http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/90758/1/WHO_HIV_2013.29_eng.pdf
16. Brogan A.J., Talbird S.E., & Cohen C. Cost-effectiveness of nucleoside reverse transcriptase inhibitor pairs in efavirenz-based regimens for treatment-naive adults with HIV infection in the United States. Value in Health, 2011; 14(5): P. 657–664.
17. Colombo G.L., Di Matteo S., Antinori A., Medaglia M., Murachelli S., Rizzardini G. (2013). Economic evaluation of initial antiretroviral therapy for HIV-infected patients: an update of Italian guidelines. Clinicoeconomics and outcomes research. CEOR. 2013; 5: P. 489–496.

Сведения об авторах:

Пядушкина Елена Александровна

научный сотрудник отдела клинико-экономического анализа АНО «Национального центра по оценке технологий в здравоохранении», научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90
Телефон: +7 (499) 956-9528
E-mail: epyadushkina@mail.ru

Игнатьева Виктория Игоревна

научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, старший лаборант кафедры общественного здравоохранения и профилактической медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, магистр общественного здоровья

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90
Телефон: +7 (499) 956-9528
E-mail: ignateva@hta-rus.ru

Омельяновский Виталий Владимирович

директор Центра оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, руководитель Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

117335, Москва, а/я 90
Телефон: +7 (499) 956-9528
E-mail: vvo@hta-rus.ru

About the authors:

Pyadushkina, Elena Alexandrovna

Research officer of the clinical and economic analysis department at the Autonomous Nonprofit Organization "National Health Technology Assessment Centre", research scientist at the Centre for Health Technology Assessment of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA)

Correspondence address:

117335, Moscow, p/o 90
Telephone: +7 (495) 956-9528
E-mail: epyadushkina@mail.ru

Ignatyeva, Viktoria Igorevna

Research officer at the Centre for Health Technology Assessment of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), senior lab technician of the Department of Public Healthcare and Preventive Medicine at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Master of Science in Public Health

Correspondence address:

117335, Moscow, p/o 90
Telephone: +7 (495) 956-9528
E-mail: ignateva@hta-rus.ru

Omelyanovsky, Vitaly Vladimirovich

Director of the Center for Health Technology Assessment of the RANEPA, head of the Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of Russia, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor

Correspondence address:

117335, Moscow, p/o 90
Telephone: +7 (495) 956-9528
E-mail: vvo@hta-rus.ru

ORIGINAL RESEARCH

Comparitive Clinical and Economic Analysis of the Use of Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor in the Form of Fixed Dose Combination with the Patients Who Have No Experience in Anti-Retroviral Therapy of AIDS

E.A. Pyadushkina[1, 2], V.I. Ignatyeva[2, 3], V.V. Omelyanovsky[2, 4]

[1] Autonomous Nonprofit Organization "National Health Technology Assessment Centre", Moscow

[2] Centre for Health Technology Assessment of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Moscow

[3] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

[4] Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of Russia, Moscow, Russia

We conducted clinical and economic analysis of the use of nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) in the form of fixed dose combination (FDC) tenofovir + emtricitabine (TDF/FTC) and abacavir + lamivudine (ABC/3TC), in the framework of three-component scheme of the AIDS first-line treatment with the patients who have not previously received anti-retroviral therapy (ART). Calculations were made in a Microsoft Excel-based model, they are built on the definition of the cost difference, due to discrepancy in viral response to the therapy when compared FDC of medications are used; in order to calculate costs, direct medical expenses within 96 weeks time-frame were assessed. Clinical efficacy and safety indicators are modeled according to randomized controlled clinical trials evidence. Registered prices of medications from the vital and essential drug list and standards for the financial expenses in the Russian Federation for 2014 were used for calculation.

It is shown that the use of FDC TDF/FTC is more efficient and cost-effective treatment option compared to FDC ABC/3TC due to a better viral response to the therapy and consequently due to less frequent transition to cost-consuming second-line treatment, that allows to safe approximately 28 051.07 RUR on a patient within 96 weeks of therapy.

KEYWORDS: clinical and economic analysis, AIDS, tenofovir, emtricitabine, abacavir, lamivudine, fixed dose combination

Для заметок