

Медицинские технологии

оценка и выбор

№ 1 (23) | 2016

*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:

Главный редактор | **В. В. Омеляновский**
Зам. гл. редактора | **М. В. Авксентьева**
Научный редактор | **М. Д. Гроздова**
Заведующий редакцией | **М. Г. Нефёдова**
Дизайн и верстка | **А. А. Романов**
Корректор | **О. И. Мазурок**

Адрес для корреспонденции:

117485, Москва, ул. Бутлерова, д. 12

Контакты редакции:

Тел.: + 7 (495) 921-1089
E-mail: journal@hta-rus.ru
<http://www.hta-rus.ru/journal/>

Издатель:

Издательство «Фолиум»

Адрес издательства:

Россия, 127238, Москва
Дмитровское шоссе, дом 157, стр. 6
Почтовый адрес: Россия, 127238, Москва, а/я 42
Тел.: + 7 (499) 258-0828
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.

Включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов
и изданий ВАК

Журнал включен в базу Российского индекса научного цитирования
(РИНЦ); сведения о журнале публикуются на интернет-сайте Российской
универсальной научной электронной библиотеки (РУНЭБ) www.elibrary.ru

Medical Technologies

Assessment and Choice

№ 1 (23) | 2016

*Expert Opinion
Must Be On High Demand!*

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

Publication provides informational support of the Russian Chapter of ISPOR regarding health technology assessment

EDITORIAL STAFF:

Editor-in-Chief | **V. V. Omelyanovsky**
Deputy Editor-in-Chief | **M. V. Avxentyeva**
Science Editor | **M. D. Grozdova**
Managing Editor | **M. G. Nefedova**
Design | **A. A. Romanov**
Proofreader | **O. I. Mazurok**

EDITORIAL OFFICE

The Address for Correspondence:

117485, Moscow, ul. Butlerova, d. 12
Tel: +7 (495) 545-0927
E-mail: journal@hta-rus.ru
<http://eng.hta-rus.ru/eng-journal/>

Publisher:

Publishing house «Folium»

Address:

Moscow 127238, Russia
Dmitrovskoe sh., 157/6
Sub/Box 42, 127238, Moscow, Russia
Tel: + 7 (499) 258-0828
E-mail: info@folium.ru

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

Number of copies: 6000

Journal is reviewed by Russian Institute of Scientific
and Technical Information of Russian Science Academy;

The journal is included in Russian Science Citation Index (RSCI);
Journal data are published on website of Russian
General Scientific Electronic Library www.elibrary.ru

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Председатель редакционной коллегии

Володин Николай Николаевич

Москва, доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, заслуженный врач РФ, руководитель научно-консультационного центра Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины.

Заместитель председателя

Петренко Валентина Александровна

Москва, член Комитета Совета Федерации по социальной политике, заместитель председателя Совета по делам инвалидов при Председателе Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации, доктор педагогических наук.

Члены Редакционной коллегии:

Арутюнов Григорий Павлович

Москва, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и общей физиотерапией педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова.

Власов Василий Викторович

Москва, президент Общества специалистов доказательной медицины (ОСДМ), профессор кафедры управления и экономики здравоохранения факультета государственного и муниципального управления НИУ ВШЭ, доктор медицинских наук.

Герасевич Виталий

Рочестер, старший преподаватель медицины и анестезиологии, отделение анестезиологии, реанимационное подразделение, клиника Мейо.

Дмитриев Виктор Александрович

Москва, генеральный директор Ассоциации российских фармацевтических производителей (АРФП).

Колбин Алексей Сергеевич

Санкт-Петербург, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории клинической фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета (СПбГУ), руководитель Регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств (государственная система мониторинга безопасности лекарств, фармаконадзор) в Северо-Западном федеральном округе РФ и городе Санкт-Петербурге.

Леонова Марина Васильевна

Москва, доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической фармакологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова.

Максимкина Елена Анатольевна

Москва, доктор фармацевтических наук, профессор, директор департамента лекарственного обеспечения и регулирования обращения медицинских изделий Минздрава России.

Мешковский Андрей Петрович

Москва, доцент кафедры организации производства и реализации лекарственных средств Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова.

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна

Москва, заместитель директора ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН по научной работе, директор

НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения, профессор, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАМН.

Насонов Евгений Львович

Москва, директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН», доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, президент Ассоциации ревматологов России, член правления Московского городского научного общества терапевтов, член Американской коллегии ревматологов.

Реброва Ольга Юрьевна

Москва, доктор медицинских наук, профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова.

Северенс Ханс

Роттердам, профессор экономики здравоохранения Университета Эразма Роттердамского.

Семенов Владимир Юрьевич

Москва, профессор кафедры социологии медицины, экономики здравоохранения и медицинского страхования Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, доктор медицинских наук.

Соколов Андрей Владимирович

Москва, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, доктор биологических наук.

Солдатова Ирина Геннадьевна

Москва, доктор медицинских наук, доцент кафедры неонатологии факультета усовершенствования врачей Российского национального научно-исследовательского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава России, главный неонатолог Департамента здравоохранения города Москвы, зам. директора Центра по оценке технологий в здравоохранении Российской академии государственной службы при Президенте Российской Федерации.

Хачатрян Нана Николаевна

Москва, профессор кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, доктор медицинских наук.

Хоч Джефри Стюарт

Торонто, директор фармакоэкономической группы онкологического комитета провинции Онтарио, профессор Университета Торонто.

Чазова Ирина Евгеньевна

Москва, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела системных гипертензий «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, вице-президент Национальной ассоциации по борьбе с инсультом.

Чухраев Александр Михайлович

Москва, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза».

Шимановский Николай Львович

Москва, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАМН, заведующий кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова.

Шипков Владимир Григорьевич

Москва, исполнительный директор Ассоциации международных фарм производителей (AIPM).

EDITORIAL BOARD

Chairman

Volodin Nikolay Nikolaevich

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of Scientific Counseling Center of the Federal Research and Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, President of the Russian Association of Perinatal Medicine.

Deputy Chairman

Petrenko Valentina Aleksandrovna

Moscow, Member of the Social Policy Committee of the Federation Council, Deputy Chairman of the Council for Disabled Affairs at the Chairman of the Federation Council of the Federal Assembly of the Russian Federation, Doctor of Pedagogical Sciences.

Members of the Editorial Board:

Arutyunov Grigoriy Pavlovich

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Head of the Department of Internal Diseases and General Physiotherapy of the Pediatric Department of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov.

Vlasov Vasilii Viktorovich

Moscow, President of the Russian Society for Evidence-based Medicine, Professor of the Department of Healthcare Management and Economics of the Department of Public Administration of the National Research University Higher School of Economics, PhD (Doctor of Medical Sciences).

Gersevich Vitaly

Rochester, Assistant Professor of Medicine and Anesthesiology, Department of Anesthesiology, Intensive Care Division, Mayo Clinic.

Dmitriev Viktor Aleksandrovich

Moscow, General Director, Association of Russian Pharmaceutical Manufacturers (ARPM).

Kolbin Alexey Sergeevich

St. Petersburg, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Head of Clinical Pharmacology Laboratory of the Medical Department of the St. Petersburg State University, Head of Regional Center for Pharmaceutical Safety Monitoring (State Pharmaceutical Safety Monitoring System, Pharmacovigilance) of Northwestern Federal District of the Russian Federation and city of St. Petersburg.

Leonova Marina Vasilyevna

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor of the Clinical Pharmacology Department of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov.

Maksimkina Elena Anatolyevna

Moscow, Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Pharmaceutical Benefits and Circulation Control of Medical Devices Department of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Meshkovskiy Andrey Petrovich

Moscow, Assistant Professor of the Department of Pharmaceutical Manufacturing and Sales Organization, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.

Namazova-Baranova Leyla Seymurovna

Moscow, Deputy Director for scientific affairs of the Federal State Budget Organization «Scientific Center for Children's Health» of the Russian Academy of Medical Sciences, Director of the Scientific Research Institute of Preventive Pediatrics and Medical Rehabilitation, Professor, PhD (Doctor

of Medical Sciences), Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences.

Nasonov Evgeny Lvovich

Moscow, Director of Federal State Budget Organization «Scientific-Research Institute for Rheumatology» of the Russian Academy of Medical Sciences, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Member of the Russian Academy of Medical Sciences, President of the Russian Rheumatology Association, Board Member of the Moscow City Scientific Society of Physicians, Member of the American College of Rheumatology.

Rebrova Olga Yuryevna

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor of the Department of Medical Cybernetics and Informatics of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov.

Severens Hans

Rotterdam, Professor of Health Economics, Erasmus University Rotterdam.

Semenov Vladimir Yuryevich

Moscow, Professor of the Department of Medical Sociology, Health Economics and Health Insurance, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, PhD (Doctor of Medical Sciences).

Sokolov Andrey Vladimirovich

Moscow, Professor of Clinical Pharmacology and Propaeutics of Internal Diseases Department, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Doctor of Biological Sciences.

Soldatova Irina Gennadyevna

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Assistant Professor of Neonatology Department of the Faculty for Continuous Medical Education of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Chief Neonatologist of the Moscow City Healthcare Department, Deputy Director of the Center for Health Technology Assessment of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration.

Khachatryan Nana Nikolaevna

Moscow, Professor of the Department of Surgical Pathology and Clinical Angiology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, PhD (Doctor of Medical Sciences).

Hoch Jeffrey Stuart

Toronto, Director of Pharmacoeconomic Research Unit, Cancer Care Ontario, Professor of Toronto University.

Chazova Irina Evgenyevna

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Head of the Department of the Systemic Hypertension of the «Russian Cardiology Research and Manufacturing Complex» of the Ministry of Health of the Russian Federation, President of the Medical Society for Arterial Hypertension, Vice President of the National Stroke Association.

Chukhraev Aleksandr Mikhaylovich

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, General Director of the Federal State Organization Interbranch Scientific and Technical Complex «Eye Microsurgery».

Shimanovskiy Nikolay Lvovich

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Head of Molecular Pharmacology and Radiobiology Department of the Biomedical Department of the Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov.

Shipkov Vladimir Grigoryevich

Moscow, Executive Director of the Association of International Pharmaceuticals Manufacturers (AIPM).

Медицинские технологии оценка и выбор

ДАЙДЖЕСТ НОВОСТЕЙ 6

МЕТОДОЛОГИЯ

Реброва О. Ю., Федяева В. К.

Мета-анализы и оценка их методологического качества. Русскоязычная версия вопросника AMSTAR 10

УПРАВЛЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕМ

Мельникова Л. С., Сисигина Н. Н., Омеляновский В. В.

Обеспечение качества и доступности медицинской помощи в условиях страховой модели (по материалам мастерской стратегического планирования) 17

Сура М. В.

Клинико-статистические группы в системе ОМС. Возможности оплаты медицинской помощи пациентам, нуждающимся в назначении генно-инженерной биологической терапии 24

Обухова О. В., Кадыров Ф. Н., Брутова А. С., Базарова И. Н.

Способы оплаты скорой медицинской помощи 35

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Игнатьева В. И., Хачатрян Г. Р.

Фармакоэкономический анализ двойной таргетной неоадьювантной терапии у пациенток с HER2 позитивным раком молочной железы 45

Деркач Е. В., Федяева В. К., Реброва О. Ю., Никитин Е. А.

Сравнительный фармакоэкономический анализ применения лекарственных препаратов обинутузумаб и ибрутиниб при хроническом лимфоцитарном лейкозе в рамках программы обеспечения дорогостоящими лекарственными препаратами 58

Рудакова А. В., Скоромец А. А., Тимофеева А. А.

Фармакоэкономические аспекты применения интестинального геля, содержащего леводопу и карбидопу, при развернутых стадиях болезни Паркинсона 74

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Мешковский А. П.

Роль инспектирования производителей лекарственных средств на соответствие надлежащей производственной практике в обеспечении качества лекарственных препаратов на рынке 81

Medical Technologies assessment and choice

NEWS DIGEST 6

METHODOLOGY

Rebrova O. Yu., Fedyaeva V. K.

Meta-Analyses and Assessment of Their Methodological Quality. Russian Version of AMSTAR Questionnaire 10

MANAGEMENT IN HEALTH CARE

Melnikova L. S., Sisigina N. N., Omelyanovskiy V. V.

The Assurance of Health Care Quality and Accessibility in the Context of Insurance Model (from Materials of Strategic Planning Workshop) 17

Sura M. V.

Diagnosis-Related Groups in the System of Compulsory Health Insurance. Possibilities of Payment for Medical Care of Patients, who Need Administration of Genetically Engineered Biological Drugs 24

Obukhova O. V., Kadyrov F. N., Brutova A. S., Bazarova I. N.

Methods of Payment for Emergency Medical Services 35

ORIGINAL RESEARCH

Ignatyeva V. I., Khachatryan G. R.

A Pharmacoeconomic Analysis of Dual-Targeted Neoadjuvant Therapy in Female Patients with HER2-Positive Breast Cancer 45

Derkach E. V., Fedyaeva V. K., Rebrova O. Yu., Nikitin E. A.

A Comparative Pharmacoeconomic Analysis of the Use of Obinutuzumab and Ibrutinib in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia in a Program of Access to High-Cost Medicines 58

Rudakova A. V., Skoromets A. A., Timofeyeva A. A.

Pharmacoeconomic Aspects of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Advanced Stages of Parkinson's Disease 74

POINT OF VIEW

Meshkovskiy A. P.

The Role of Inspections of Pharmaceutical Manufacturers for the Compliance with Good Manufacturing Practice in the Quality Assurance of Medicinal Products 81

ДОРОГИЕ ДРУЗЬЯ, УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Прежде всего, поздравляем всех наших читателей, авторов, рецензентов, членов редакционной коллегии, всех, кто помогает издавать наш журнал, со знаменательным событием: по решению Президиума Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки Российской Федерации журнал «Медицинские технологии. Оценка и выбор» включен в Перечень ведущих периодических изданий России по направлению «Биологические и медицинские науки» (*письмо о Перечне рецензируемых научных изданий от 01.12.2015 № 13-6518*).

В прошлом процедура и требования к включению журнала в Перечень были достаточно формальны, но после реорганизации Высшей аттестационной комиссии требования к периодическим изданиям для включения в Перечень претерпели серьезные изменения. Получение статуса «ваковского» – важный этап в жизни любого научно-практического издания. Теперь соискатели, аспиранты, научные работники могут быть уверены в том, что их научная статья будет опубликована в достойном и рецензируемом журнале.

Мы будем рады предоставить свои страницы для публикаций научно-исследовательского характера. Несомненно, наш журнал приобретет новые грани.

Нам бы хотелось отметить, что за последние годы основная идея нашего журнала – внедрение оценки технологий здравоохранения в России, – не осталась незамеченной. Большое количество статей, конференций, круглых столов и других мероприятий, посвященных данной теме, нашли свое отражение во внесении изменений в законодательство Российской Федерации и другие нормативные акты по внедрению комплексной оценки лекарственных препаратов. В системе Министерства здравоохранения было создано новое учреждение, ответственное за формирование и проведение подобной экспертизы лекарственных препаратов. Тем не менее, журнал не исчерпал себя, а, напротив, должен продолжить продвижение идеи прозрачного и стандартизованного принятия управленческих решений, разработки методологии комплексной оценки и обучения специалистов.

Мы планируем расширить круг наших читателей, включив представителей Федерального Собрания и других ответственных лиц, принимающих решения, участвующих в формировании социальной политики страны: представителей Министерства здравоохранения РФ и Росздравнадзора, Российской академии наук, Общественной Палаты Российской Федерации.

В 2016 году мы планируем обсудить на страницах журнала следующие темы:

- система финансирования медицинской помощи в РФ;
- нормативно-правовое регулирование лекарственного обеспечения и формирование лекарственных перечней;
- развитие ОТЗ в субъектах РФ;
- полномочия и зоны ответственности создаваемого учреждения по ОТЗ;
- вопросы финансирования инновационных медицинских технологий;
- перспективы развития системы научного консультирования в РФ.

В наступившем году от всех нас – авторов и членов редколлегии журнала – потребуется значительно более напряженная работа по анализу предложенных к публикации материалов, ведь мы хотим, чтобы в каждом номере были статьи на самые важные, актуальные темы, способные вызвать широкий профессиональный интерес.

И в заключение пожелаем всем членам редколлегии, авторам публикаций и нашим читателям дальнейших успехов в важном и ответственном деле – формировании единого информированного медицинского сообщества. Мы надеемся, что наш журнал послужит рождению новых идей, станет площадкой для интересных дискуссий и будет способствовать принятию правильных решений, нацеленных на повышение эффективности российского здравоохранения.



С наилучшими пожеланиями,
Главный редактор, д-р мед., наук, профессор
В. В. Омеляновский

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: НОВОСТИ

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

Опубликован первый отчет рабочей группы ISPOR по качественной исследовательской практике в области мультикритериального анализа принятия решений (англ. MCDA). Принятие решений в области здравоохранения – это сложный процесс, который включает в себя выбор между множественными и часто противоречащими друг другу целями. Использование структурированных объективизированных подходов к принятию решений с использованием нескольких критериев может улучшить качество принятия решений, а ряд приемов, известных под собирательным названием MCDA, полезны для этих целей. MCDA используют в различных областях, в том числе – в здравоохранении, где в последнее время наблюдается рост интереса к этому способу поддержки принятия решений.

В 2014 г. ISPOR создала рабочую группу, на которую была возложена обязанность сформулировать общее определение MCDA и подготовить руководство по его применению в здравоохранении. С полной версией первого варианта руководства можно ознакомиться по ссылке: <http://www.ispor.org/Multi-Criteria-Decision-Analysis-guideline.pdf>.

Источник: ISPOR
(<http://press.ispor.org/index.php/current-practice-of-rct-based-modelling-can-lead-to-wrong-research-priorities/>).

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

Опубликованы **предварительные рекомендации NICE по использованию нового препарата алирокумаб у больных с дислипидемией**. Сообщается, что в сравнительных исследованиях с плацебо, эзетимибом и статинами была доказана клиническая эффективность алирокумаба: препарат достоверно снижал уровень холестерина ЛПНП. Однако не проводилось сравнения его

действия с эффектом комбинированной терапии эзетимиб плюс статин у пациентов с несемейной гиперхолестеринемией; также не было представлено данных о влиянии препарата на сердечно-сосудистые события. В результате NICE не рекомендует применение алирокумаба при первичной гиперхолестеринемии и смешанной дислипидемии. С полной версией предварительных рекомендаций можно ознакомиться по ссылке: <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag512>.

Источник: NICE
(<https://www.nice.org.uk/news/press-and-media/nice-issues-draft-guidance-on-alirocumab-for-lipid-disorder>).

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

Опубликован отчет об эффективности и безопасности замены одних биологических препаратов на другие у взрослых больных ревматоидным артритом с неадекватным ответом или с резистентностью к одному или более ингибиторам ФНО- α . Отчет основан на пяти систематических обзорах и двух

Список сокращений

MCDA – мультикритериальный анализ принятия решений
MRSA – метициллин-резистентный золотистый стафилококк
MSSA – метициллин-чувствительный золотистый стафилококк
ЕС – Европейский союз
КСГ – клинико-статистические группы
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МКБ – международная классификация болезней
НМРЛ – плоскоклеточный немелкоклеточный рак легкого
НЯ – нежелательное явление

ОТЗ – оценка технологий здравоохранения
ПМЛ – прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия
ППИИ – постоянная подкожная инфузия инсулина, инсулиновая помпа
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
СД – сахарный диабет
ФНО- α – фактор некроза опухоли
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

РКИ, где было отмечено повышение клинической эффективности и сохранение уровня безопасности у данных больных при смене одного или более ингибиторов ФНО- α на другой биопрепарат (ингибитор ФНО- α или препарат другой группы) в сравнении с группой, получавшей плацебо или не получавшей лечения. Тем не менее, клинические рекомендации по смене биологической терапии различаются. В частности, в одних предполагается возможность использовать иной ингибитор ФНО- α после отсутствия ответа на препарат первой линии, а в других рекомендуется сменить группу препаратов (например, назначить ритуксимаб и только при его неэффективности попробовать следующий ингибитор ФНО- α).

Источник: CADTH
(<https://www.cadth.ca/biologic-switching-patients-rheumatoid-arthritis-review-clinical-effectiveness-safety-and-guidelines>).

Как показано в отчете CADTH, использование в ведении пациентов с сердечной недостаточностью телемедицинских технологий, например структурированной телефонной помощи или домашнего телемониторинга, приводило к снижению частоты госпитализации и смертности, а также улучшало качество жизни и стиль жизни пациентов. Однако из-за ограниченной доказательной базы были получены противоречивые данные об экономической эффективности телемедицины в сравнении с обычным уходом. В Канаде использование «линии здоровья» (подразумевающей, что медицинские сестры дают советы по телефону) может быть экономически более эффективным, чем обычный уход. В настоящее время нет методических рекомендаций, основанных на доказательствах, об использовании изобретений в области телемедицины для пациентов с сердечной недостаточно-

стью, нуждающихся в кардиологической помощи.

Источник: CADTH
(<https://www.cadth.ca/telehealth-patients-heart-failure-review-clinical-effectiveness-cost-effectiveness-and-guidelines>).

Опубликован отчет об эффективности использования услуг консультантов по здоровому образу жизни в уходе за пациентами с хроническими заболеваниями. Большинство систематических обзоров, включенных в отчет, было неоднородным, что не позволило провести мета-анализ. Это помешало авторам сформулировать конкретные выводы об эффективности рассматриваемой технологии. В проведенном экономическом анализе была выявлена финансовая нецелесообразность привлечения данных специалистов к выхаживанию больных, перенесших инфаркт миокарда, в сравнении с обычным уходом: последний был менее затратным и не отличался по эффективности от услуг консультантов по здоровому образу жизни. Рекомендации по самообслуживанию для хронических больных у одного из руководств основывались на сведениях из литературы, посвященной работе указанных консультантов, хотя ни в одной из рекомендаций не разъяснялось, как эти специалисты должны быть внедрены в процесс ухода за хроническими больными.

Источник: CADTH
(<https://www.cadth.ca/trained-health-coaches-chronic-disease-prevention-or-management-review-clinical-and-cost-0>).

Выявлена противоречивость данных о сравнительной эффективности и безопасности **даптомицина** у пациентов с **ванкомицин-резистентной энтерококковой инфекцией**. Проблема освещалась в одном систематическом обзоре и изучалась в трех нерандомизированных исследованиях. В некоторых исследованиях отмечают сопоста-

вимость результатов применения **даптомицина с линезолидом или бета-лактамами**, в то время как в других отмечают превосходство одного вида терапии над другим. Однако выявленные серьезные недостатки в этих исследованиях ставят под угрозу обоснованность приводимых доказательств и ограничивают их полезность для принятия решений. Также не было найдено доказательств в отношении эффективности затрат даптомицина в сравнении с альтернативными антибактериальными препаратами у пациентов с ванкомицин-резистентной энтерококковой инфекцией. Кроме того, не было обнаружено надежных доказательств на основе руководящих принципов по оптимальному использованию даптомицина у пациентов с ванкомицин-резистентной энтерококковой инфекцией.

Источник: CADTH
(<https://www.cadth.ca/daptomycin-vancomycin-resistant-enterococcal-infection-review-clinical-effectiveness-cost>).

Другой обзор, посвященный **даптомицину**, касается его клинической и экономической эффективности **у больных с инфекцией, вызванной MRSA и MSSA**. Сообщается, что не было выявлено существенных различий в клинических исходах при применении **даптомицина, линезолида и ванкомицина** при лечении бактериемии, инфекции кожи и мягких тканей и осложненной инфекции кожи и придатков кожи, вызванных золотистым стафилококком, включая MRSA. Также не было выявлено существенных различий между даптомицином, линезолидом и ванкомицином по таким показателям, как продолжительность госпитализации, связанной с инфекцией, общая продолжительность пребывания в клинике, использование медицинских услуг, объем лекарственной терапии, частота различных исходов — улуч-

шений, без улучшений или неудач. Клиническая эффективность даптомицина была сравнима с таковой ванкомицина и линезолида. Оценка общей стоимости терапии для лечения бактериемии, вызванной MRSA и MSSA, и других инфекций не выявила преимуществ даптомицина по сравнению с указанными антибиотиками.

Источник: CADTH
(<https://www.cadth.ca/daptomycin-methicillin-resistant-and-methicillin-sensitive-staphylococcus-aureus-infection-review>).

Клиническая эффективность постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ, инсулиновая помпа) по сравнению с многократными инъекциями инсулина у взрослых пациентов или у беременных женщин с СД 1-го типа остается **неопределенной**. Инсулиновые помпы со встроенной системой постоянного мониторинга уровня глюкозы лучше осуществляют гликемический контроль без увеличения риска развития гипогликемии в сравнении с многократными инъекциями инсулина. Однако авторы отчета не выявили доказательств преимуществ таких инсулиновых помп по сравнению со стандартной инсулиновой помпой у взрослых с СД 1-го типа. ППИИ не может быть экономически эффективной по сравнению с многократными инъекциями инсулина. В соответствии с клиническими руководствами, гликемический контроль у взрослых с СД 1-го типа может быть обеспечен и многократными инъекциями инсулина, и ППИИ. ППИИ рекомендуется для пациентов, которые не в состоянии поддерживать удовлетворительный гликемический контроль многократными инъекциями инсулина.

Источник: CADTH
(<https://www.cadth.ca/insulin-pumps-adults-type-1-diabetes-review-clinical-effectiveness-cost-effectiveness-and-guidelines>).

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

IQWiG опубликовал отчет о применении препарата **аклидиния бромид у больных с ХОБЛ**. IQWiG проводил оценку препарата уже дважды: впервые при использовании препарата в монотерапии (2012), повторно при использовании в комбинации с фиксированной дозой формотерола (2015). Выявлено дополнительное преимущество комбинации аклидиния с формотеролом в фиксированной дозе в сравнении с монотерапией аклидинием. Аклидиния бромид используется для облегчения симптомов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) у взрослых. В отличие от первого отчета, IQWiG теперь видит доказательство значительного дополнительного преимущества аклидиния, на основании представленных новых данных. Однако это относится только к одной группе пациентов, а именно к взрослым больным с ХОБЛ III степени, имеющим не менее двух обострений в год. У этих пациентов статистически значимо снижается количество обострений при приеме аклидиния бромида.

Источник: IQWiG
(<https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/aclidinium-bromide-in-copd-proof-of-conserabidle-added-benefit-for-certain-patients.7140.html>).

Комитет экспертов Европейского союза по редким заболеваниям (EUCERD, RD-Action)

Опубликован первый отчет рабочей группы Work Package 5 RD-ACTION. Целью создания данной рабочей группы – является выработать стратегию и определить инструменты для создания системы кодирования орфанных заболеваний в европейских странах. Как сообщается,

большинство стран используют для кодирования МКБ и только небольшое количество стран использует другие системы, такие как SNOMED CT. Настоящая ситуация с кодированием орфанных заболеваний (отсутствие специфичных кодов либо использование системы КСГ) остается неудовлетворительной, что ограничивает получение статистических данных о пациентах с редкими заболеваниями. Поэтому создание системы кодирования редких заболеваний или их реестров в системе здравоохранения – необходимый шаг для того, чтобы обеспечить возможность широкого анализа данных внутри страны и на европейском уровне.

Источник: EUCERD RD-Action
(<http://www.rd-action.eu/wp-content/uploads/2016/01/framework-survey-interpretation.pdf>).

Европейское медицинское агентство (EMA)

EMA **рекомендовало** расширить использование препарата **ниволумаб** и включить в показания к его назначению распространенную **почечно-клеточную карциному** (разновидность рака почки) у взрослых больных, ранее получавших терапию. В июне 2015 г. ниволумаб был одобрен EMA для лечения меланомы и чуть позже (в октябре 2015 г.) – для лечения плоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).

Источник: EMA
(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/02/news_detail_002478.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).

EMA выпустило пересмотренную директиву по лекарственным средствам для лечения болезни Альцгеймера и других типов деменции для 6-месячного публичного обсуждения. EMA рассматривает деменцию как ключевой приоритет здравоохранения. Согласно ВОЗ, в настоящее время 35,6 млн людей

в мире страдают деменцией, и это число, как ожидается, удвоится к 2030 г. Недавно полученные данные о развитии болезни Альцгеймера позволили пересмотреть подходы к созданию новых лекарственных препаратов для лечения данного заболевания.

Пересмотренная директива затрагивает следующие вопросы:

- влияние новых диагностических критериев болезни Альцгеймера, в том числе ее ранних и даже бессимптомных стадий, на дизайн клинических исследований;
- выбор измеряемых параметров, обеспечивающих оценку состояния больных в клинических исследованиях, и необходимость в различных инструментах оценки для разных стадий болезни Альцгеймера (разные признаки и симптомы, разница в изменениях со временем, тяжесть);
- потенциальное использование биомаркеров и их соотнесение с разными фазами болезни Альцгеймера на разных стадиях разработки лекарственных средств (механизм действия, использование как диагностического теста, определение популяции больных для участия в исследованиях, стратификация подгрупп, маркеры безопасности и эффективности и т. д.);
- дизайн исследований для оценки долгосрочной эффективности и безопасности.

Источник: EMA

(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/02/news_detail_002463.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).

1. Комитет EMA по фармаконадзору и оценке риска (PRAC) опубликовал **3 обзора безопасности лекарственных препаратов**, на основе которых обновлен ряд рекомендаций по минимизации риска НЯ на фоне применения лекарственных препаратов. Обновлены рекомендации для минимизации

риска развития редкой вирусной **инфекции головного мозга** (прогрессирующей многоочаговой лейкоэнцефалопатии – ПМЛ) при приеме **натализумаба**. Предложены меры по выявлению пациентов с высоким риском развития инфекции и ее ранней диагностике.

2. Комитет рекомендовал **отозвать регистрацию препаратов**, в состав которых входит **фузафунгин**, чтобы прекратить продажу этих препаратов в ЕС. Фузафунгин – антибиотик, противовоспалительный аэрозоль для местного применения, используемый для лечения инфекций верхних дыхательных путей, таких как ринофарингит (простуда). По результатам обзора сделан вывод, что польза от фузафунгина не превысила риски развития НЯ, особенно риск серьезной аллергической реакции.

3. Сформулированы рекомендации для минимизации риска развития **диабетического кетоацидоза** при применении **ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров типа 2** (SGLT2, класс лекарств для лечения СД 2-го типа). Диабетический кетоацидоз – серьезное осложнение СД, вызванное низким уровнем инсулина. Редкие случаи диабетического кетоацидоза, включая угрожающие жизни, были выявлены у пациентов, принимавшими ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров типа 2. В настоящее время 3 препарата этого класса разрешены для лечения сахарного диабета 2-го типа на территории ЕС (канаглифлозин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин).

Источник: EMA

(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/02/news_detail_002468.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1).

Европейская сеть по оценке медицинских технологий (EUnetHTA)

В течение последних трех лет EUnetHTA в рамках Совместной

Акции 2 (Joint Action 2) разработала и протестировала расширенный комплекс практических подходов и инструментов для ОТЗ. Подробное описание результатов этой работы будет включено в финальный технический отчет Европейской Комиссии, который должен быть опубликован в мае 2016 г.

Стандартизированная форма (шаблон) для предоставления доказательств, разработанная EUnetHTA, – один из таких инструментов. Доступная в короткой и полной версиях форма для предоставления доказательств, полученных при оценке фармацевтических продуктов и медицинских изделий, – гибкий инструмент, отражающий все национальные требования к доказательствам, необходимым в европейских странах для принятия решения о возмещении расходов. Форма охватывает 4 домена ключевой модели ОТЗ: 1) описание проблемы (нарушения здоровья), при которой применяется рассматриваемая технология, и текущая практика ведения пациентов; 2) описание и технические характеристики рассматриваемой технологии; 3) применение рассматриваемой технологии в настоящий момент; 4) ее безопасность и клиническая эффективность. Учет национальных требований к представлению доказательств означает, что форма может широко применяться как в национальных системах здравоохранения, так и в международных проектах.

Указанная форма предоставления доказательств, а также отчет, описывающий национальные требования к доказательствам, доступны по ссылке: <http://eunethta.eu/outputs/eunethta-evidence-submission-template>.

Источник: EUnetHTA

(<http://www.eunethta.eu/news/eunethta-evidence-submission-template-practical-tool-technology-developers-and-assessors>).

Мета-анализы и оценка их методологического качества. Русскоязычная версия вопросника AMSTAR

О. Ю. Реброва^{1, 2, 3}, В. К. Федяева^{2, 3}

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

² Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

³ Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов РФ, Москва, Россия

Результаты мета-анализа часто считают наивысшим доказательством эффективности и безопасности лекарственных препаратов; однако известно, что методологическое качество мета-анализов и систематических обзоров существенно варьирует и, соответственно, могут различаться как сами оценки изучаемых эффектов, так и уровни их доказательности. В 2007 г. был разработан валидизированный инструмент по оценке методологического качества систематических обзоров AMSTAR, основанный на комбинации элементов многочисленных предыдущих систем оценки. Мы выполнили его перевод на русский язык и внесли некоторые пояснения. В публикации представлена русскоязычная версия вопросника AMSTAR, которая, как мы полагаем, может использоваться для более объективной оценки доказательной базы медицинских технологий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: систематический обзор, мета-анализ, вопросник, AMSTAR, русскоязычная версия, методологическое качество.

Meta-analyses and Assessment of Their Methodological Quality. Russian Version of AMSTAR Questionnaire

O. Yu. Rebrova^{1, 2, 3}, V. K. Fedyaeva^{2, 3}

¹ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

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

³ Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finances of Russian Federation, Moscow, Russia

Meta-analysis is often considered as the highest level evidence on the effectiveness and safety of drugs and other medical technologies; however, the methodological quality of meta-analyses and systematic reviews varies considerably, which leads to the differences of effect values and the levels of evidence of the results. In 2007, validated tool to assess the methodological quality of systematic reviews AMSTAR has been developed. It is based on the combination of many elements of the previous evaluation systems. We have translated AMSTAR into Russian and made some extra explanation. The current publication presents the Russian-language version of the questionnaire. We believe that the Russian version of AMSTAR questionnaire can be used for a more objective assessment of the evidence of medical technology.

KEYWORDS: systematic review, meta-analysis, questionnaire, AMSTAR, Russian version.

При оценке доказательной базы эффективности и безопасности медицинских технологий выполняется анализ и синтез информации. Анализ включает отбор, рассмотрение результатов и оценку методологического качества отдельных оригинальных исследований. Синтез информации может заключаться как в объединении результатов нескольких сходных исследований и получении обобщающей оценки эффекта изучаемого

вмешательства относительно одного и того же вмешательства сравнения, обычно плацебо или стандартного ведения (в классическом мета-анализе), так и в проведении непрямых сравнений медицинских технологий, что в общем случае называют сетевым мета-анализом (о нем мы писали подробно в [1, 2]).

Часто считают, что мета-анализ обеспечивает наивысшее качество доказательств эффективности и

безопасности лекарственных препаратов. Так, Постановлением Правительства РФ № 871 от 28.08.2014 «Правила формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» безальтернативно предусмотрено присвоение наивысшего (I) уровня доказательности результатов и наивысшего уровня убедительности доказательств (A) систематическим обзорам и мета-анализам. В то же время известно, что методологическое качество мета-анализов и систематических обзоров существенно варьирует (см., например, [3–6]), что приводит к различиям как самих оценок изучаемых эффектов, так и уровня доказательности их результатов.

В настоящее время разработаны валидизированные инструменты-вопросники для оценки методологического качества мета-анализов. В данной публикации мы приводим краткое описание мета-анализа как способа синтеза информации и наш перевод на русский язык международного вопросника AMSTAR, предназначенного для оценки методологического качества мета-анализа.

Систематические обзоры и мета-анализы целесообразно выполнять в случаях, когда существует несколько исследований одинакового или сходного дизайна, посвященных оценке эффективности/безопасности одной и той же медицинской технологии, в частности лекарственного препарата. Результаты этих исследований могут быть однонаправленными (согласованными), но могут и противоречить друг другу (например, в одном исследовании доказано существование эффекта, в другом – не доказано). Кроме того, всегда несколько различаются величины выявленного в исследованиях эффекта. В такой ситуации возникает необходимость в обобщенном заключении, и обычно формулирование такого заключения возможно по результатам мета-анализа.

В мета-анализы традиционно принято включать только рандомизированные контролируемые испытания (РКИ), однако на практике в них иногда включают и так называемые квази-РКИ. Последние обычно являются проспективными сравнительными исследованиями без применения рандомизации.

Систематическим обзором называется научно-исследовательская работа, в рамках которой осуществляют систематический поиск и отбор исследований, отвечающих на поставленный клинический вопрос, после чего критически оценивают их методологическое качество и проводят статистическое обобщение результатов – мета-анализ (если это возможно). Обобщение результатов реализуется с помощью специальных методов объединения результатов разных исследований – методов мета-анализа. Систематический обзор с применением мета-анализа называют также количественным систематическим обзором, или просто мета-анализом.

При мета-анализе существенно увеличивается число наблюдений (оно становится равным сумме объемов выборок во всех объединяемых исследованиях), что повышает статистическую мощность анализа и точность оценки эффекта лечения. Цель мета-анализа – выявить, изучить и объяснить различия (обусловленные статистической неоднородностью, или гетерогенностью) в результатах исследований, а также более точно оценить изучаемый эффект.

Существуют два основных подхода к выполнению мета-анализа.

Первый из них заключается в статистическом анализе объединенных первичных данных из всех включенных в мета-анализ исследований. Очевидно, что далеко не всегда это выполнимо (первичные данные пациентов редко бывают доступны), но нужно заметить, что в настоящее время за рубежом уже начали создаваться банки первичных данных по определенным медицинским научным проблемам.

Второй (и основной, наиболее распространенный) подход заключается в обобщении опубликованных результатов исследований, посвященных одной проблеме. Такой мета-анализ выполняется обычно в несколько этапов, важнейшими из которых являются:

- выработка критериев включения/исключения оригинальных исследований в мета-анализ;
- оценка методологического качества каждого из включенных исследований;
- оценка гетерогенности (статистической неоднородности) результатов оригинальных исследований;
- проведение собственно мета-анализа – получение обобщенной оценки величины эффекта;
- анализ чувствительности выводов.

Необходимо отметить, что этап определения набора включаемых в мета-анализ исследований (как в аспекте полноты выявления выполненных работ, так и в отношении формальных критериев оценки их методологического качества) часто становится источником систематических смещений мета-анализа. Качество мета-анализа существенно зависит от качества включенных в него исходных исследований и описывающих их публикаций.

Основная проблема, возникающая при объединении исследований в мета-анализе, – это различия исследований по критериям включения и исключения пациентов, схемам применения изучаемой медицинской технологии, дизайну исследования.

Существует также смещение, связанное с преимущественным опубликованием положительных результатов исследований (исследования, в которых получены статистически значимые результаты, чаще публикуются, чем те, в которых такие результаты не получены). Поскольку мета-анализ основан, главным образом, на опубликованных данных, следует обращать особое внимание на недостаточную репрезентативность отри-

цательных результатов в литературе. Включение в мета-анализ неопубликованных результатов тоже представляет значительную проблему, так как их качество неизвестно, поскольку они не проходили рецензирование.

Один из первых этапов мета-анализа – это оценка гетерогенности (статистической неоднородности) результатов эффекта вмешательства в разных исследованиях. Для оценки гетерогенности часто используют критерий Хи-квадрат (χ^2) с нулевой гипотезой о равном эффекте во всех исследованиях и с уровнем значимости 0,1 для повышения статистической мощности (чувствительности) теста.

Источниками гетерогенности результатов разных исследований принято считать дисперсию внутри исследований (обусловленную случайными отклонениями результатов разных исследований от единого истинного значения эффекта), а также дисперсию между исследованиями (обусловленную случайными эффектами, т. е. различиями в характеристиках больных, заболеваний, вмешательств в изучаемых выборках, приводящими к несколько разным значениям эффекта).

Если предполагается, что дисперсия между исследованиями близка к нулю, то каждому из исследований приписывается вес, величина которого обратно пропорциональна дисперсии результата данного исследования. Дисперсия внутри исследований определяется объемом выборки и рядом других характеристик исследования.

При небольшой дисперсии между исследованиями можно использовать модель фиксированного (постоянного) эффекта. В этом случае предполагается, что изучаемое вмешательство во всех исследованиях имеет одну и ту же эффективность, а выявляемые различия между исследованиями обусловлены только дисперсией внутри исследований.

Модель случайных эффектов предполагает, что эффективность изучаемого вмешательства в разных исследованиях может варьировать. Данная модель учитывает дисперсию не только внутри одного исследования, но и между разными исследованиями. В этом случае суммируются дисперсии внутри исследований и дисперсия между исследованиями.

Конечной целью мета-анализа является, как правило, представление точечных и интервальных (95% доверительный интервал, ДИ) оценок обобщенного эффекта вмешательства – обычно в форме таких показателей, как относительный риск (relative risk, risk ratio), отношение шансов (odds ratio), отношение угроз (hazard ratio), разность средних (mean difference).

Существует также ряд других подходов к выполнению мета-анализа, например байесовский, кумулятивный.

Мета-анализ может выполняться для обобщения результатов не только контролируемых испытаний

медицинских вмешательств (чаще всего используются результаты РКИ), но и когортных исследований (например, исследований факторов риска). Однако при этом следует учитывать высокую вероятность возникновения систематических ошибок.

Особый вид мета-анализа – обобщение оценок информативности диагностических методов, полученных в разных исследованиях. Цель такого мета-анализа – построение характеристической кривой взаимной зависимости чувствительности и специфичности тестов (ROC-кривой) с использованием взвешенной линейной регрессии.

После получения обобщенной оценки эффекта возникает необходимость определить устойчивость его величины. Для этого выполняется так наз. анализ чувствительности. Одним из способов его проведения является сопоставление результатов, получаемых в двух моделях – фиксированного эффекта и случайных эффектов. Во второй модели результаты обычно бывают статистически менее значимыми. Другой способ анализа чувствительности – исключение того или иного исследования из анализа и пересчет результатов с последующей оценкой их гетерогенности по критерию χ^2 .

Разработаны также способы оценки полноты выявления исследований, подлежащих включению в мета-анализ. Обычно неполнота выявления связана с возникновением систематической ошибки, обусловленной преимущественным опубликованием положительных результатов исследований (результатов, описывающих статистически значимые различия сравниваемых групп). Для качественной оценки наличия такой систематической ошибки мета-анализа обычно прибегают к построению воронкообразной диаграммы рассеяния (funnel plot) результатов отдельных исследований в координатах «величина эффекта–размер выборки». При полном выявлении исследований эта диаграмма должна быть симметричной. Вместе с тем существуют и формальные методы оценки существующей асимметрии.

Результаты мета-анализа обычно представляют как графически (точечные и интервальные оценки величин эффектов каждого из включенных в мета-анализ исследований; пример на рисунке), так и в виде таблиц с соответствующими статистическими параметрами (разность средних, относительный риск, отношение шансов, ДИ и т. д.).

Выполнение мета-анализа возможно с использованием ряда программных продуктов, часть которых является коммерческими, часть бесплатными.

Во многих случаях при проведении оценки технологий здравоохранения (ОТЗ) можно воспользоваться результатами уже опубликованных мета-анализов или систематических обзоров, однако надо помнить, что только кокрановские мета-анализы являются всегда актуальными (поскольку оперативно инкорпорируют вновь публикуемые исследования), а другие обзоры

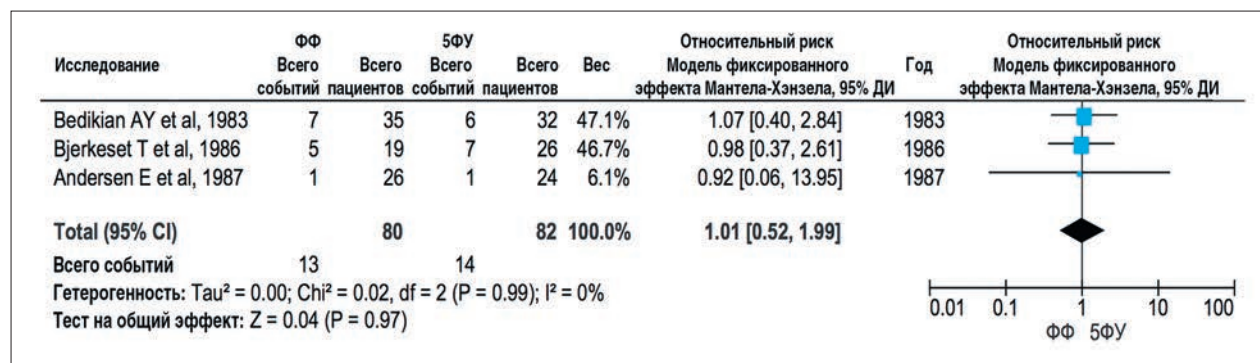


Рис. Пример представления результатов мета-анализа [7].

быстро устаревают. Поэтому перед проведением ОТЗ необходимо проверить, не появились ли после публикации мета-анализа новые исследования по данной проблеме. Если это случилось, то мета-анализ следует повторить. Тем не менее, для широкого круга работников здравоохранения систематические обзоры являются в настоящее время незаменимым источником информации об эффективности и безопасности медицинских вмешательств; эти работы помогают практикующим врачам быть в курсе существующих научных доказательств, служат отправной точкой для разработки клинических рекомендаций, предоставляют обзор доказательств для организаций, спонсирующих новые исследования. В идеале, и диссертационные исследования должны начинаться с систематических обзоров, обосновывающих их актуальность. Ежегодно в базе данных MEDLINE появляется более 2000 новых англоязычных систематических обзоров, однако, как было отмечено выше, систематические обзоры могут различаться по методологическому качеству, что может приводить к появлению противоречивых ответов на один и тот же клинический вопрос. Под методологическим качеством систематического обзора подразумевают степень, с которой его дизайн и методы выполнения предотвращают возникновение систематических и случайных ошибок. Следовательно, читатели систематических обзоров должны принимать это качество во внимание, прежде чем использовать их результаты.

К 2001 г. существовало 24 системы оценки качества систематических обзоров (21 вопросник и 3 шкалы) [8], однако ни одна из них не была валидизированной и не получила широкого применения в дальнейшем. В 2007 г. В. J. Shea с соавторами представили новый инструмент по оценке методологического качества систематических обзоров – AMSTAR (A MeaSurement Tool to Assess Reviews – Измерительный инструмент для оценки обзоров), разработанный на основании комбинации элементов предыдущих систем оценки, эмпирических доказательств и мнений экспертов [9]. Система AMSTAR продемонстрировала высокую

внутреннюю и внешнюю согласованность, т. е. была подтверждена ее валидность и возможность практического использования для оценки систематических обзоров [10, 11]. В настоящее время данная система получила широкое признание; она была адаптирована и использована рядом профессиональных медицинских организаций, включая Кокрановское сотрудничество.

Система AMSTAR оценивает систематические обзоры по 11 критериям. Каждому из критериев присваивается оценка «да» (было выполнено), «нет» (не было выполнено) или «неясно». Кокрановское сотрудничество при использовании системы AMSTAR присваивает 1 балл за оценку «да» и 0 баллов за оценки «нет» и «неясно» и классифицирует систематические обзоры следующим образом: 8–11 баллов – систематические обзоры высокого методологического качества, 4–7 баллов – среднего, 0–3 балла – низкого [12, 13].

При оценке систематических обзоров по вопроснику AMSTAR их методологическое качество очень часто оказывается низким из-за недостаточности приводимой в них информации о применявшихся методах и результатах (и, соответственно, большой доли ответов «неясно»), что снижает их потенциальную ценность для потребителей [4, 14–16]. Чтобы повысить качество представления информации о методах и результатах систематических обзоров, международной группой экспертов был разработан инструмент PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-analysis) – список из 27 пунктов, по каждому из которых авторам систематических обзоров настоятельно рекомендуется представлять полную информацию [17, 18].

Нами был выполнен перевод на русский язык системы (вопросника) AMSTAR (табл.), а также внесены некоторые пояснения в него. Предварительный анализ показал, что наш русскоязычный вариант вопросника позволяет однозначно определять методологическое качество систематических обзоров, а, следовательно, может использоваться для более объективной оценки доказательной базы медицинских технологий.

Таблица. Критерии оценки методологического качества систематических обзоров (на основе системы AMSTAR и балльной системы Кокрановского сотрудничества [13, 16, 17])

Характеристика		Баллы
1. Был ли дизайн исследования заявлен заранее?		
Да	Цель работы (в форме клинического вопроса) и критерии включения исследований были определены в протоколе/ плане систематического обзора заранее (например, в обзорах с доступным протоколом (Cochrane) или в обзорах в рамках научно-исследовательской программ AHRQ, NICE, U.S. Preventive Services Task Force и т. д.)	1
Нет	Авторы указали на отсутствие протокола	0
Неясно	Нет информации	0
2. Были ли отбор исследований и/или извлечение данных выполнены независимо двумя исследователями?		
Да	Было выполнено хотя бы одно из следующих условий: • как минимум два исследователя независимо друг от друга выполнили отбор работ; описан способ достижения консенсуса в случае возникновения разногласий; • как минимум два исследователя независимо друг от друга выполнили извлечение данных; описан способ достижения консенсуса в случае возникновения разногласий	1
Нет	Авторы указали, что каждая из процедур (отбор исследований и извлечение данных) была выполнена одним исследователем	0
Неясно	Нет информации	0
3. Был ли поиск литературных источников исчерпывающим?		
Да	Были выполнены два условия: 1) использовались как минимум две электронные библиографические базы данных (например, Central, EMBASE, Medline), приведены их названия, временной диапазон поиска, ключевые слова и/или термины MeSH (Medical Subject Headings), стратегия поиска (если последнее было возможно); 2) для поиска использовались дополнительные источники информации – оглавления журналов, обзоры, учебная литература, специализированные регистры, библиографические списки из уже включенных исследований, консультации с профильными экспертами	1
Нет	Имело место хотя бы одно из следующих обстоятельств: • для поиска была использована только одна электронная база данных; • не были использованы дополнительные источники информации	0
Неясно	Нет информации или приводится неполная информация (например, указаны базы данных, но не указаны ключевые слова и период поиска)	0
4. Были ли тип или язык публикации использованы в качестве критерия отбора исследований?		
Нет	Авторы искали отчеты об исследованиях независимо от типа публикации (поиск осуществлялся в том числе и в «серой» литературе – неопубликованных отчетах, препринтах, рабочих материалах и др.) или языка публикации	1
Да	Авторы указали, что исключали исследования на основании типа или языка публикации	0
Неясно	Нет информации	0
5. Перечислены ли все исследования (включенные и исключенные)?		
Да	В публикации приведены списки включенных и исключенных исследований, а также указано: • сколько всего исследований было найдено в результате поиска; • сколько исследований было рассмотрено для включения; • сколько исследований было включено и исключено (с указанием причины исключения)	1
Нет	Нет информации или представлен перечень только включенных исследований	0
Неясно	Неполная информация (например, исключенные исследования были перечислены только в библиографическом списке, но не в тексте обзора)	0
6. Дана ли характеристика включенным исследованиям?		
Да	Для каждого из включенных исследований в табличной форме или в тексте приведены сведения о пациентах, вмешательствах и клинических исходах с указанием важных для рассматриваемого клинического вопроса характеристик (например, возраст, раса, пол, социально-экономические данные, стадия и тяжесть заболевания, его длительность, сопутствующие заболевания)	1
Нет	Нет информации	0
Неясно	Неполная информация (например, приведены только год публикации и информация о вмешательстве или были охарактеризованы не все включенные исследования)	0
7. Была ли проведена оценка методологического качества исследований, описаны ли ее результаты?		
Да	Авторы провели оценку методологического качества исследований на основе заявленных методов и представили ее результаты (для совокупности исследований и/или для каждого отдельного исследования)	1
Нет	Нет информации	0
Неясно	Авторы указали, что оценка методологического качества исследований была проведена, но не пояснили, каким образом это было сделано	0

Характеристика		Баллы
8. Учтено ли качество исследований в должной степени при формулировании выводов?		
Да	Результаты оценки качества исследований были рассмотрены при проведении анализа и в должной степени учтены при формулировании выводов и вынесении рекомендаций	1
Нет	Оценка качества исследований была выполнена, но ее результаты не были учтены при проведении анализа, формулировании выводов и вынесении рекомендаций	0
Неясно	Влияние качества исследований на результаты анализа неясно или не было учтено при формулировании выводов	0
9. Было ли обобщение результатов исследований проведено с помощью адекватных методов?		
Да	Соблюдалось хотя бы одно из следующих условий: 1) при выборе статистической модели мета-анализа были учтены результаты оценки гетерогенности исследований. При наличии статистически значимой гетерогенности исследований была рассмотрена клиническая приемлемость объединения результатов и использована модель случайных эффектов; 2) по умолчанию использовалась модель случайных эффектов; 3) было возможно ограничиться только описательным обобщением результатов	1
Нет	Авторы установили наличие гетерогенности, но не учли ее и использовали модель фиксированного эффекта	0
Неясно	При наличии хотя бы одного из следующих обстоятельств: • не приведены результаты теста на гетерогенность и использована модель фиксированного эффекта; • не указано, какая модель (фиксированного или случайных эффектов) использована для объединения результатов	0
10. Была ли проведена оценка публикационного смещения?		
Да	Публикационное смещение оценено с помощью графических средств, например воронкообразной диаграммы рассеяния, и/или статистических тестов, например теста Эггера	1
Нет	Нет информации	0
Неясно	Авторы упомянули оценку публикационного смещения, но не представили ее результаты	0
11. Заявлен ли конфликт интересов и указаны ли источники финансирования?		
Да	Источники финансирования и конфликт интересов описаны	1
Нет	Конфликт интересов или источники финансирования не описаны	0
Максимальное количество баллов		11

Благодарность. Авторы благодарны к.б.н. Н. С. Андреевой за участие в подготовке материала.

ЛИТЕРАТУРА

- Горайнов С. В., Реброва О. Ю. Непрямые сравнения в оценке медицинских технологий. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011; № 3(5): 9–12.
- Реброва О. Ю., Горайнов С. В. Непрямые и смешанные сравнения медицинских технологий, сетевой мета-анализ. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2013; № 4(14): 8–14.
- Martins D. E., Astur N., Kanas M., et al. Quality assessment of systematic reviews for surgical treatment of low back pain: an overview. Spine J. 2016 Jan 27.
- Moher D., Tetzlaff J., Tricco A. C., et al. Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. PLoS Med. 2007 Mar 27; 4(3): e78.
- Moher D., Soeken K., Sampson M., et al. Assessing the quality of reports of systematic reviews in pediatric complementary and alternative medicine. BMC Pediatr. 2002; 2: p.3. Published online 2002 Feb 27. doi: 10.1186/1471-2431-2-3.
- Braga L. H., Pemberton J., Demaria J., Lorenzo A. J. Methodological concerns and quality appraisal of contemporary systematic reviews and meta-analyses in pediatric urology. J Urol. 2011 Jul; 186(1): 266–271.
- Герасимова К. В., Авксентьева М. В., Аксенов В. А. и соавт. Клинико-экономический анализ лечения колоректального рака пероральными лекарственными препаратами тегафур (Фторафур) и капецитабин (Кселода). Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2014; № 1(15): 72–80.
- Shea B., Dube C., Moher D. Assessing the quality of reports of systematic reviews: the QUOROM statement compared to other tools. In: Systematic reviews in health care: meta-analysis in context. Ed. by Egger M., Smith G. D., Altman D. G. London, UK: BMJ Publishing Group. 2001: 122–139.
- Shea B. J., Grimshaw J. M., Wells G. A., et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol. 2007 Feb 15; 7: 10. Published online 2007 February 15. doi: 10.1186/1471-2288-7-10.
- Shea B. J., Bouter L. M., Peterson J., et al. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). PLoS One. 2007 Dec 26; 2(12): e1350. Published online 2007 December 26. doi: 10.1371/journal.pone.0001350.
- Shea B. J., Hamel C., Wells G. A., et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. J Clin Epidemiol. 2009 Oct; 62(10): 1013–1020.
- Ryan R., Santesso N., Hill S., et al. Consumer-oriented interventions for evidence-based prescribing and medicines use: an overview of systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2011 May 11; 5: CD007768.
- Flodgren G., Eccles M. P., Shepperd S., et al. An overview of reviews evaluating the effectiveness of financial incentives in changing healthcare professional behaviours and patient outcomes. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jul 6; 7: CD009255.
- Wen J., Ren Y., Wang L., et al. The reporting quality of meta-analyses improves: a random sampling study. J Clin Epidemiol. 2008 Aug; 61(8): 770–775.
- Dixon E., Hameed M., Sutherland F., et al. Evaluating meta-analyses in the general surgical literature: a critical appraisal. Ann Surg. 2005 Mar; 241(3): 450–459.
- Hemels M. E., Vicente C., Sadri H., et al. Quality assessment of meta-analyses of RCTs of pharmacotherapy in major depressive disorder. Curr Med Res Opin. 2004 Apr; 20(4): 477–484.
- Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D. G.; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Int J Surg. 2010; 8(5): 336–341.

18. Liberati A., Altman D. G., Tetzlaff J., et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct; 62(10): e1-34.

REFERENCES

1. Goryajnov S. V., Rebrova O. Yu. Indirect comparisons in health technology assessment. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2011; № 3(5): 9–12.
2. Rebrova O. Yu., Goryajnov S. V. Indirect and Mixed Treatment Comparisons, Network Meta-Analysis. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2013; № 4(14): 8–14.
3. Martins D. E., Astur N., Kanas M., et al. Quality assessment of systematic reviews for surgical treatment of low back pain: an overview. *Spine J.* 2016 Jan 27.
4. Moher D., Tetzlaff J., Tricco A. C., et al. Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. *PLoS Med.* 2007 Mar 27; 4(3): e78.
5. Moher D., Soeken K., Sampson M., et al. Assessing the quality of reports of systematic reviews in pediatric complementary and alternative medicine. *BMC Pediatr.* 2002; 2: p.3. Published online 2002 Feb 27. doi: 10.1186/1471-2431-2-3.
6. Braga L. H., Pemberton J., Demaria J., Lorenzo A.J. Methodological concerns and quality appraisal of contemporary systematic reviews and meta-analyses in pediatric urology. *J Urol.* 2011 Jul; 186(1): 266–271.
7. Gerasimova K. V., Avxentyeva M. V., Aksenov V. A., Rebrova O. Yu., Dobrova N. V. Clinical and Economic Analysis of Oral Formulations Tegafur (Ftorafur) and Capecitabine (Xeloda) for Colorectal Cancer. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2014; № 1(15): 72–80.
8. Shea B., Dube C., Moher D. Assessing the quality of reports of systematic reviews: the QUOROM statement compared to other tools. In: *Systematic reviews in health care: meta-analysis in context.* Ed. by Egger M, Smith G. D., Altman D. G. London, UK: BMJ Publishing Group. 2001: 122–139.
9. Shea B. J., Grimshaw J. M., Wells G. A., et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* 2007 Feb 15; 7: 10. Published online 2007 February 15. doi: 10.1186/1471-2288-7-10.
10. Shea B. J., Bouter L. M., Peterson J., et al. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). *PLoS One.* 2007 Dec 26; 2(12): e1350. Published online 2007 December 26. doi: 10.1371/journal.pone.0001350.
11. Shea B. J., Hamel C., Wells G. A., et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct; 62(10): 1013–1020.
12. Ryan R., Santesso N., Hill S., et al. Consumer-oriented interventions for evidence-based prescribing and medicines use: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 May 11; 5: CD007768.
13. Flodgren G., Eccles M. P., Shepperd S., et al. An overview of reviews evaluating the effectiveness of financial incentives in changing healthcare professional behaviours and patient outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul 6; 7: CD009255.
14. Wen J., Ren Y., Wang L., et al. The reporting quality of meta-analyses improves: a random sampling study. *J Clin Epidemiol.* 2008 Aug; 61(8): 770–775.
15. Dixon E., Hameed M., Sutherland F., et al. Evaluating meta-analyses in the general surgical literature: a critical appraisal. *Ann Surg.* 2005 Mar; 241(3): 450–459.
16. Hemels M. E., Vicente C., Sadri H., et al. Quality assessment of meta-analyses of RCTs of pharmacotherapy in major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2004 Apr; 20(4): 477–484.
17. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D. G.; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg.* 2010; 8(5): 336–341.

18. Liberati A., Altman D. G., Tetzlaff J., et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009 Oct; 62(10): e1-e34.

Сведения об авторах

Реброва Ольга Юрьевна

профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова, ведущий научный сотрудник Лаборатории оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, ведущий научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, 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

Федяева Влада Константиновна

научный сотрудник Лаборатории оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, младший научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ

Адрес для переписки:

117485, Москва, ул. Бутлерова, д. 12

Телефон: +7 (499) 956-9528

E-mail: vlada.fedyaeva@gmail.com

Writing Committee:

Rebrova Olga Yuryevna

Professor at the Department of Medical Cybernetics and Informatics of the N. I. Pirogov Russian National Research Medical University; Leading Researcher at the Research Department of Health Technology Assessment, Institute for Applied Economic Research, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEP), Leading Researcher at the Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of the Russian Federation; PhD, D Hab.

Address for correspondence:

1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Tel: +7 (910) 404-2359

E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

Fedyaeva Vlada Konstantinovna

Researcher at the Research Department of Health Technology Assessment, Institute for Applied Economic Research, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEP), Junior Researcher at the Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of the Russian Federation

Address for correspondence:

117485, Moscow, ul. Butlerova, d. 12

Tel: +7 (499) 956-9528

E-mail: vlada.fedyaeva@gmail.com

Обеспечение качества и доступности медицинской помощи в условиях страховой модели (по материалам мастерской стратегического планирования)

Л. С. Мельникова¹, Н. Н. Сисигина^{1,2}, В. В. Омеляновский^{1,2}

¹ Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов РФ, Москва, Россия

² Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

Статья продолжает серию публикаций, посвященных обсуждению перспективной страховой модели здравоохранения, организованному Научно-исследовательским финансовым институтом в рамках мастерских стратегического планирования. В данной статье рассматриваются предложения участников II мастерской по конкретизации программы государственных гарантий и организации контроля качества медицинской помощи в условиях страховой модели.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: контроль качества медицинской помощи, обязательное медицинское страхование, программа государственных гарантий, система здравоохранения, страховая модель здравоохранения.

The Assurance of Health Care Quality and Accessibility in the context of Insurance Model (from Materials of Strategic Planning Workshop)

L. S. Melnikova¹, N. N. Sisigina^{1,2}, V. V. Omelyanovskiy^{1,2}

¹ Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of Russia, Moscow, Russia

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

The article continues the series on results of prospective insurance healthcare model discussion organized by the Financial Scientific Research Institute within the framework of strategic planning workshops. The article deals with proposals made by the II workshop participants on concretization of the program of state guarantees and organization of health care quality control in the context of insurance model.

KEYWORDS: compulsory medical insurance, health care quality control, health care system, insurance healthcare model, program of state guarantees.

В 2015 г. Научно-исследовательским финансовым институтом было организовано открытое обсуждение перспективной страховой модели здравоохранения с привлечением к дискуссии представителей широкого спектра групп интересов, непосредственно или косвенно участвующих в организации и финансировании системы бесплатной медицинской помощи. Основным форматом обсуждения стали мастерские стратегического планирования, проводившиеся в форме интерактивной дискуссии с предоставлением участникам возможности самостоятельно разрабатывать предложения по реализации элементов страховой модели.

Подробное описание формата мастерских стратегического планирования и итоги I мастерской стратеги-

ческого планирования, целью которой являлась разработка предварительного общего описания возможной страховой модели, были опубликованы ранее [1]. Данная статья содержит обобщенные предложения участников II мастерской стратегического планирования¹ по проведению конкретизации программы государствен-

¹ II мастерская стратегического планирования состоялась в Научно-исследовательском финансовом институте 26.11.2015 с участием представителей аппарата Комитета Государственной Думы по охране здоровья, Министерства финансов РФ, территориальных фондов ОМС, страховых медицинских организаций и Межрегионального союза медицинских страховщиков, а также ряда медицинских и научных организаций. Основными темами обсуждения II мастерской стали конкретизация программы государственных гарантий, организация контроля качества медицинской помощи в условиях страховой модели и порядок внедрения страховой модели.

ных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи населению как необходимого условия успешной реализации страховой модели и организации контроля качества медицинской помощи в условиях этой модели. Поскольку ряд элементов модели в рамках мастерской рассматривался повторно, в отдельных случаях участниками были предложены альтернативные механизмы решений, расходящиеся с итогами I мастерской: подробный разбор таких случаев приведен в соответствующих тематических разделах.

КОНКРЕТИЗАЦИЯ ПРОГРАММЫ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ГАРАНТИЙ

Обоснование и ограничения конкретизации

Конкретизация программы государственных гарантий признана необходимой и, более того, уже довольно запоздавшей мерой. Отмечено, что де-факто конкретизация территориальных программ государственных гарантий в целях обеспечения баланса между объемами медицинской помощи и доступным объемом средств на практике уже осуществляется, так что, по сути, речь идет о проведении конкретизации де-юре, т. е. формальной конкретизации; к ее ожидаемым положительным результатам следует отнести:

- обеспечение сбалансированности программы;
- обеспечение действительной гарантированности каждому гражданину медицинской помощи, включенной в программу, в заявленных сроках и объемах;
- повышение понятности и прозрачности программы для застрахованных лиц и медицинских организаций;
- появление у медицинских организаций и внешних инвесторов возможности планирования инвестиций и, как следствие, повышение инвестиционной привлекательности здравоохранения;
- появление у застрахованных лиц возможности планирования расходов на оплату медицинской помощи, не включенную в программу государственных гарантий, что повысит доступность данной категории медицинской помощи, в том числе за счет развития добровольного медицинского страхования;
- создание условий для организации ценовой конкуренции среди поставщиков медицинских услуг и, как следствие, повышение качества и снижение стоимости медицинских услуг.

Ожидаемые отрицательные последствия конкретизации программы государственных гарантий состоят в следующем:

- Ограничение объемов бесплатной медицинской помощи. Несмотря на то, что в большинстве случаев де-факто эти ограничения уже проведены, эмоциональное восприятие населением формаль-

ного ограничения будет негативным, что может привести к росту социальной напряженности. Выраженность негативной реакции в значительной степени будет зависеть от способности власти обеспечить адекватную коммуникацию между обществом и государством.

- Риск ошибок в определении критериев и направлений конкретизации, т. е. состава, объемов и условий гарантированного бесплатного медицинского обеспечения. Минимизировать данный риск возможно путем организации дополнительного мониторинга предлагаемых изменений и/или предварительного их тестирования в рамках пилотного проекта.

Важнейшим нормативным ограничением для проведения конкретизации программы государственных гарантий является ст. 41 Конституции РФ, устанавливающая бесплатное оказание медицинской помощи гражданам в государственных и муниципальных учреждениях здравоохранения за счет средств соответствующего бюджета, страховых взносов, других поступлений. Однако, как полагают, данное ограничение не является принципиально непреодолимым, поскольку ст. 41 Конституции допускает различные трактовки содержания, в том числе не противоречащие концепции конкретизации.

Критерии конкретизации программы государственных гарантий

В качестве основного механизма конкретизации участники II мастерской выбрали ограничение перечня видов бесплатной медицинской помощи и наборов услуг по видам помощи, включая перечни предоставляемых услуг и используемых технологий, объемы, сроки и иные условия предоставления медицинской помощи. Использование для конкретизации программы государственных гарантий такого инструмента как софинансирование (участие пациента в оплате медицинской помощи) в ходе обсуждения не рассматривалось. Отмечено, что детализованные решения в области конкретизации государственных гарантий должны разрабатываться по результатам широкой дискуссии с привлечением Минздрава России, профильных экспертных советов и специалистов.

На уровне общих подходов в качестве основного критерия конкретизации был выбран медицинский критерий (заболевания и состояния, медицинская помощь при которых предоставляется бесплатно, и технологии здравоохранения, используемые при бесплатном предоставлении медицинской помощи), а в качестве дополнительного критерия, определяющего отбор технологий здравоохранения, – стоимостной критерий. Основной областью конкретизации были признаны объемы оказания плановой медицинской помощи. Экстренная медицинская помощь, оказыва-

емая при неотложных и жизнеугрожающих состояниях, по крайней мере, на первоначальном этапе, не должна быть предметом конкретизации.

При выборе технологий здравоохранения, применяемых для бесплатного оказания медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий, необходимо учитывать:

- оценку медицинской эффективности технологии;
- стоимость технологии;
- готовность общества (налогоплательщиков и плательщиков страховых взносов, государственного бюджета) оплачивать данную технологию в определенных объемах и условиях.

Использование социального критерия конкретизации (выделение категорий населения, обладающих правом на получение бесплатной медицинской помощи) было предложено вывести за рамки программы государственных гарантий, передав полномочия по организации дополнительного бесплатного медицинского обеспечения органам социальной защиты. В этом случае:

- нормы конкретизации программы государственных гарантий распространяются на всех застрахованных лиц без исключения; определение особых условий медицинского обеспечения для отдельных категорий населения не предусматривается;
- для льготных категорий населения, обладающих правом на дополнительное бесплатное медицинское обеспечение, его предоставление организуется или дотируется специализированными органами социальной защиты в рамках реализации государственной социальной политики.

Передача полномочий по определению и предоставлению дополнительного бесплатного медицинского обеспечения органам социальной защиты позволит не только упростить процесс конкретизации программы государственных гарантий, но и с большей точностью формировать состав льготных категорий населения, например, путем проведения предварительной оценки нуждаемости застрахованного лица.

Кроме того, в рамках применения социального критерия конкретизации целесообразно рассмотреть вопрос о сокращении или прекращении действия программы государственных гарантий для лиц, не являющихся гражданами РФ.

Направления конкретизации программы государственных гарантий

Предложены следующие направления конкретизации программы государственных гарантий по видам медицинской помощи:

- *для амбулаторной медицинской помощи:*
 - уточнение сроков ожидания медицинской помощи, включая сроки ожидания первичного приема и плановых повторных приемов;

- уточнение условий лекарственного обеспечения (для льготных категорий населения, обладающих правом на лекарственное обеспечение в амбулаторных условиях²), включая создание перечня нозологий, по которым предоставляется лекарственное обеспечение, с указанием типов препаратов (оригинальные препараты или дженерики, категории препаратов) или конкретного перечня предоставляемых лекарственных препаратов и т. д.;

- уточнение условий оказания медицинской помощи на дому, включая определение как категорий населения, имеющих право на получение медицинского обслуживания на дому (все застрахованное население или льготные категории), так и состава медицинской помощи, предоставляемой на дому (в полном объеме программы государственных гарантий или с сокращениями; оказываемая только врачом-терапевтом (врачом общей практики) или также врачами-специалистами);

- определение условий мониторинга хронических заболеваний, включая кратность и объемы мониторинговых мероприятий;

- установление предельного количества бесплатных посещений амбулаторно-поликлинических учреждений (обращений по решению пациента).

- *для скорой медицинской помощи:*

- ограничение оказания скорой помощи в рамках реализации программы государственных гарантий только обоснованными вызовами (разрешение отказа в случаях заведомо необоснованного вызова, введение оплаты за заведомо необоснованный вызов);

- исключение социальной функции скорой помощи с передачей ее иным специализированным социальным службам (например, доставка в стационар лиц, находящихся в алкогольном опьянении).

- *для стационарной медицинской помощи:*

- уточнение сроков ожидания и объемов плановой стационарной медицинской помощи;

- определение сервисной составляющей при оказании стационарной медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий, включая тип палаты и число мест в палате, питание, другие сервисные услуги;

² В соответствии с действующей программой государственных гарантий. При изменении порядка формирования этой программы, а именно исключения из нее социального критерия, определение условий лекарственного обеспечения или иных видов расширенного медицинского обеспечения (например, медицинского обслуживания на дому) должно осуществляться в рамках отдельных программ социальной защиты.

- исключение социальной функции стационарной помощи с передачей социального коечного фонда в ведение органам социальной защиты;
- уточнение гарантий паллиативной медицинской помощи.

Риски, связанные с конкретизацией программы государственных гарантий

Проведение конкретизации государственных гарантий может привести к возникновению следующих рисков для пациента:

- Риск заинтересованности медицинских организаций в непредоставлении пациенту информации о гарантиях бесплатного оказания медицинской помощи и/или навязывании платных медицинских услуг как способа легального получения прямой оплаты от пациента. Риск может быть минимизирован путем обеспечения понятности и долгосрочной стабильности программы государственных гарантий, т. е. и медицинская организация, и пациент должны однозначно понимать, какая медицинская помощь и при каких условиях оказывается бесплатно.
- Риск невозможности оплаты медицинской помощи пациентами с тяжелыми/хроническими заболеваниями, требующими большего числа амбулаторно-поликлинических посещений или госпитализаций, чем это будет предусматриваться программой государственных гарантий. Риск может быть минимизирован путем разработки для этих категорий соответствующих механизмов защиты, предполагающих расширение объемов бесплатной медицинской помощи при определенных заболеваниях или при наличии обоснованных врачебных рекомендаций.

Сопоставление результатов I и II мастерской стратегического планирования

Конкретизация программы государственных гарантий являлась одной из тем обсуждения I мастерской стратегического планирования, но предложенный участниками механизм конкретизации – установление индивидуального минимального базового стандарта оказания медицинской помощи при различных заболеваниях – был признан трудно реализуемым на практике.

Участники II мастерской стратегического планирования предложили более практичный подход к конкретизации программы государственных гарантий, направленный преимущественно на обеспечение сбалансированности программы, основанный на уточнении состава, объемов и условий бесплатного оказания медицинской помощи. По сравнению с разработкой индивидуального стандарта оказания медицинской помощи данный подход является значительно более простым, но при этом выполняет ключевую зада-

чу конкретизации в рамках подготовки к внедрению страховой модели – определение обязательств страховых медицинских организаций, исключающее неограниченный рост расходов на медицинскую помощь. Возможным недостатком предложенного подхода может стать неопределенность государственных гарантий для конкретного пациента (т. е. состав, объемы и условия бесплатного оказания медицинской помощи при конкретном заболевании); для его преодоления может потребоваться использование дополнительных механизмов, определяющих требования к оказанию медицинской помощи по нозологиям (например, клинические рекомендации).

В качестве возможных критериев конкретизации программы государственных гарантий участники I мастерской стратегического планирования рассматривали медицинский, стоимостной и социальный критерии. Участники II мастерской предложили вывести конкретизацию по социальному критерию за рамки программы государственных гарантий, а именно передать расширенное бесплатное медицинское обеспечение льготных категорий населения в ведение служб социальной защиты, что должно упростить процедуру конкретизации и создать условия для оказания целевой поддержки нуждающимся лицам. Кроме того, был уточнен стоимостной критерий конкретизации, в состав которого наряду с медицинской эффективностью и стоимостью технологии была включена готовность общества оплачивать данную технологию в определенных объемах и условиях.

Введение в целях сокращения необоснованного потребления медицинской помощи обязательного участия пациента в оплате допускалось участниками как I, так и II мастерской, причем управление уровнем этого участия рассматривалось как дополнительный инструмент конкретизации; однако в обоих случаях участники отказались от разработки детального описания данного инструмента из-за недостаточности времени для обсуждения.

ОРГАНИЗАЦИЯ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

В качестве основных структурных элементов контроля качества медицинской помощи участникам было предложено рассмотреть:

- контроль качества при входе на рынок медицинских услуг (лицензирование, аккредитация);
- текущий контроль процесса оказания медицинской помощи;
- текущий контроль результата оказания медицинской помощи.

Аналогично I мастерской, участникам было предложено разрабатывать собственные предложения свободно, без учета требований действующего законодательства. Однако на практике обсуждение контроля

качества медицинской помощи оказалось наиболее подверженным влиянию существующей системы здравоохранения, в отдельных случаях – вплоть до прямого использования участниками отсылок на действующее законодательство с отказом от разработки самостоятельных решений, что не позволило сформировать целостную самостоятельную схему организации контроля. В данном разделе приводится подробное описание предложений, касающихся только отдельных элементов организации контроля качества медицинской помощи и содержащих решения, отличные от действующей системы.

Лицензирование и аккредитация

Обязательными механизмами контроля при входе на рынок медицинских услуг являются лицензирование, аккредитация врачей (осуществляется аналогично действующему законодательству) и аккредитация медицинских организаций на право применения некоторых сложных медицинских технологий в тех случаях, когда в рамках одной специальности существуют и обычная массовая помощь, и высокие технологии, требующие особой квалификации и/или оборудования. Получение аккредитации на право применения сложных медицинских технологий может быть включено и в лицензионные требования к осуществлению медицинской деятельности по специальностям, в рамках которых практикуются такие технологии.

Право на участие в реализации программы государственных гарантий получают все медицинские организации, прошедшие лицензирование по соответствующим специальностям (при необходимости – также и аккредитацию на право выполнения сложных медицинских технологий); дополнительные механизмы контроля для получения разрешения на право участия в реализации программы государственных гарантий не применяются.

Лицензия (как и аккредитация на право выполнения сложных медицинских технологий) выдается однократно, но требует регулярного подтверждения (1 раз в 3–5 лет), цель которого – минимизировать риск фактической неспособности организации оказывать лицензированную медицинскую помощь, например, из-за утраты необходимого оборудования или ухода специалиста.

Основаниями для проведения внеплановых проверок выполнения лицензионных требований и требований к аккредитации могут служить множественные обращения граждан или мотивированное обращение страховых медицинских организаций (при выявлении очевидного несоответствия требованиям лицензирования или аккредитации).

Контроль выполнения лицензионных и аккредитационных требований осуществляют, соответственно, лицензионный орган и орган по аккредитации. Воз-

можно совмещение функций по лицензированию и аккредитации в рамках одного специализированного органа.

При выявлении несоответствия лицензионным требованиям специализированные органы вправе применять санкции, включая приостановление деятельности медицинской организации или отзыв лицензии, наложение штрафных санкций, вынесение предупреждения.

Текущий контроль процесса оказания медицинской помощи

В условиях страховой модели особое значение приобретает такой фактор, как ясное, единообразное понимание правил работы в ОМС всеми участниками системы здравоохранения. Применительно к текущему контролю процессу оказания медицинской помощи такими правилами становятся эталонные описания процессов оказания медицинской помощи при наиболее распространенных заболеваниях, включая порядки, стандарты и протоколы диагностики.

Контроль процесса оказания медицинской помощи осуществляется путем сравнения фактической ситуации с эталонным описанием.

Медико-экономический контроль счетов производится в сплошном порядке, медико-экономическая экспертиза и экспертиза качества медицинской помощи – для случайной выборки случаев лечения; набор контрольных мероприятий устанавливают в соответствии с действующим законодательством. Объем случаев лечения, подлежащих экспертизе, определяется страховыми медицинскими организациями.

Основаниями для проведения внепланового контроля процесса оказания медицинской помощи могут служить жалобы граждан, а также неоднократное выявление в ходе планового контроля различных нарушений, допущенных при оказании медицинской помощи в данной медицинской организации.

Субъектами контроля процесса оказания медицинской помощи являются страховые медицинские организации и уполномоченный государственный орган, действующий как внешний арбитр в сложных ситуациях.

По результатам указанного контроля возможно применение санкций к медицинским организациям, включая временное отстранение организации от участия в программе ОМС, наложение штрафов, вынесение предупреждения.

Контроль результата оказания медицинской помощи

Критерии оценки результата и требования к конкретным числовым значениям целевых показателей устанавливаются на всех уровнях управления системой здравоохранения:

- для конкретного случая лечения:
 - исход случая (выздоровление, улучшение, ухудшение, смерть);
 - конкретные клинические данные и характерные для рассматриваемой нозологии показатели (целевой результат в соответствии со стандартом);
- для медицинской организации:
 - совокупность исходов (выздоровление, улучшение, ухудшение, смерть);
 - заболеваемость среди прикрепленного населения;
 - доля заболеваний, выявленных на ранних стадиях;
 - своевременность оказания медицинской помощи;
 - количество обострений, обращений и госпитализаций по поводу хронических заболеваний за рассматриваемый период;
- для территориальной системы здравоохранения:
 - средняя продолжительность жизни;
 - заболеваемость.

Учет и внутренний контроль результата ведется в сплошном порядке, внешний контроль – по случайной выборке случаев лечения. Контроль результата оказания медицинской помощи осуществляют Росздравнадзор, органы управления здравоохранением, страховые медицинские организации.

Применение санкций за негативный исход конкретного случая считается недопустимым и возможно лишь при выявлении некачественного оказания медицинской помощи. Санкции непосредственно по итогам контроля результата могут применяться только при выявлении негативного результата по данным большой выборки случаев.

Сопоставление результатов I и II мастерской стратегического планирования

В рамках I мастерской контроль качества медицинской помощи не являлся самостоятельной темой обсуждения. На уровне общих подходов предлагалось:

- приблизить модель контроля качества к действующей в настоящий момент в сфере добровольного медицинского страхования модели (т. е. предполагался отказ от обязательных нормативов контрольных мероприятий и от плановой контрольной деятельности территориальных фондов ОМС);
- расширить роль пациентов (информирование пациентов о показателях деятельности и/или рейтингах медицинских организаций), страховых медицинских организаций (разрешение частично определять порядок контроля качества в ходе прямых переговоров страховых и медицинских организаций), а также внешних механизмов преодоления конфликтов в сфере контроля качества (разреше-

ние конфликтов в сфере контроля качества путем привлечения профессиональных ассоциаций и проведения судебных разбирательств).

Участники II мастерской отчасти продолжили данный подход, отказавшись от формального регулирования плановых объемов контрольных мероприятий, осуществляемых страховыми медицинскими организациями и государственными контрольными органами, но при этом значительно ограничили предполагаемую роль вневедомственных механизмов контроля, исключив, в частности, следующее: информирование пациентов о качестве медицинской помощи; возможность внесения в договор на оказание и оплату медицинской помощи дополнительных параметров контроля качества, согласованных на переговорах между страховыми и медицинскими организациями; переговорные механизмы разрешения конфликтов между участниками системы контроля. Полностью нерассмотренной осталась проблема оптимизации структуры государственных контролирующих органов.

Завершение обзора результатов II мастерской стратегического планирования, содержащее предложения участников по организации перехода к перспективной страховой модели, включая описание мер организации пилотного проекта и этапов внедрения модели, будет опубликовано в следующем выпуске журнала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мельникова Л. С., Сисигина Н. Н. Образ страховой модели здравоохранения глазами участников мастерской стратегического планирования. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2015; № 3(21): 34–40.

REFERENCE

1. Melnikova L. S., Sisigina N. N. The View of Insurance Healthcare Model by Participants of Strategic Planning Workshop. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2015; № 3(21): 34–40.

Сведения об авторе:

Мельникова Любовь Сергеевна

ведущий научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

127006, Москва, Настасьинский пер., д.3, стр.2

Телефон: +7 (495) 699-8965

E-mail: lavrinenko-irina@mail.ru

Сисигина Наталья Николаевна

младший научный сотрудник Центра налоговой политики Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, научный сотрудник Института социального анализа и прогнозирования Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ

Адрес для переписки:

127006, Москва, Настасьинский пер., д.3, стр.2

Телефон: +7 (495) 699-7414

E-mail: sisiginann@mail.ru

Омельяновский Виталий Владимирович

директор Лаборатории оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований 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:

127006, Москва, Настасьинский пер., д.3, стр.2

Телефон: +7 (495) 699-8965

E-mail: vitvladom@gmail.com

Writing committee:**Melnikova Lyubov Sergeevna**

Leading Researcher at the Financial Scientific Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences

Address for correspondence:

Nastasyinskiy per., 3k2, Moscow, 127006

Tel.: +7 (495) 699-8965

E-mail: lavrinenko-irina@mail.ru

Sisigina Natalia Nikolaevna

Junior Researcher of the Tax Policy Center, Financial Research Institute, Research Fellow of the Institute for Social Analysis and Forecasting, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA)

Address for correspondence:

Nastasyinskiy per., 3k2, Moscow, 127006

Tel.: +7 (495) 699-7414

E-mail: sisiginann@mail.ru

Omelyanovskiy Vitaliy Vladimirovich

Head of the Research Department of Health Technology Assessment, Institute for Applied Economic Research, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (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

Address for correspondence:

Nastasyenskiy per., 3 bldg 2, Moscow, 127006

Tel.: +7 (495) 699-8965

E-mail: vitvladom@gmail.com

Клинико-статистические группы в системе ОМС. Возможности оплаты медицинской помощи пациентам, нуждающимся в назначении генно-инженерной биологической терапии

М. В. Сура

Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

С 2012 г. в РФ началось внедрение единого способа оплаты медицинской помощи, осуществляемого в рамках системы ОМС в стационарных условиях по клинико-статистическим группам (КСГ). За период с 2012 по 2015 гг. модель КСГ ежегодно пересматривалась: разукрупнялись ранее сформированные и формировались новые группы, менялись коэффициенты относительной затратоемкости (КЗ), предлагались новые способы региональной адаптации федеральной модели (установление поправочных коэффициентов, выделение подгрупп в составе стандартных КСГ) и т. д.

Происходящие изменения затронули и такие заболевания (в частности, ревматоидный артрит, юношеский ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, псориаз), для эффективного лечения которых определенным группам пациентов показаны генно-инженерные биологические препараты (адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт, цертолизумаб пэгол и др.). Так, в федеральной модели КСГ, разработанной на 2016 г., были выделены КСГ №295 для круглосуточного стационара «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов в случае отсутствия эффективности базисной терапии» (КЗ = 5,35) и КСГ №109 для дневного стационара «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов» (КЗ = 9,74). Установленные для этих КСГ коэффициенты относительной затратоемкости позволят обеспечить адекватную фармакотерапию соответствующих групп пациентов в условиях как круглосуточного, так и дневного стационаров.

По объективным причинам часть регионов до сих пор не перешла на новую (четвертую) модель КСГ, разработанную в 2015 г., и продолжает оплачивать медицинскую помощь по предыдущим моделям, которые не регулируют использование генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в рамках специально выделенных КСГ, а низкие КЗ, установленные для заболеваний, требующих применения ГИБП, затрудняют назначение этих препаратов. Представляется, что в этих регионах в рамках оплаты медицинской помощи в дневных и круглосуточных стационарах следует рассмотреть возможность выделения подгрупп в составе стандартных КСГ с более высокими КЗ для случаев назначения ГИБП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинико-статистические группы (КСГ), коэффициенты относительной затратоемкости (КЗ), генно-инженерные биологические препараты.

Diagnosis-Related Groups in the System of Compulsory Health Insurance. Possibilities of Payment for Medical Care of Patients, who Need Administration of Genetically Engineered Biological Drugs

M. V. Sura

The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEP), Moscow, Russia

Since 2012, a unified method of payment for medical care in hospital settings according to diagnosis-related groups (DRG) is being introduced within the framework of compulsory health insurance (CHI) in Russia. In 2012-2015, the model of DRG was annually revised. Old groups were divided and new groups formed, cost coefficients changed and new ways or regional adaptation of the federal model were proposed, such as adjustment coefficients, new subgroups within standard DRGs etc.

These changes involved many diseases including rheumatoid arthritis, juvenile rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, Crohn's disease, ulcerative colitis, and psoriasis. The effective treatment in certain groups of patients requires genetically engineered biological drugs (adalimumab, infliximab, etanercept, certolizumab pegol etc.) For example, the federal model of DRG for 2016 includes DRG no. 295 «Treatment with the use of genetically engineered biological drugs in absence of effective background therapy» for 24h hospital (weight coefficient = 5,35), and DRG no. 109 «Treatment with the use of genetically engineered biological drugs» for day hospital (weight coefficient = 9,74). Cost coefficients introduced for these DRGs enable to provide appropriate drug therapy for the respective groups of patients in both 24 h and day hospital.

Due to objective reasons, some regions have not yet introduced the new (fourth) model of DRG developed in 2015, and continue to pay for medical care according to previous models. These models do not stipulate the use of genetically engineered biological drugs (GEBD) in separate DRGs, while low cost coefficients for diseases that require GEBDs make prescription of these drugs difficult. It seems that such regions should consider distinguishing subgroups with higher cost coefficients within standard DRGs for the cases of GEBD prescription.

KEYWORDS: diagnosis-related groups (DRG), cost coefficients (CC), genetically engineered biological drugs.

Термин «клинико-статистическая группа (КСГ)» обозначает группу заболеваний, относящихся к одному профилю медицинской помощи и сходных по используемым методам диагностики и лечения пациентов и средней ресурсоемкости (стоимость, структура затрат и набор используемых ресурсов) [1]. КСГ не регламентируют применение конкретных технологий диагностики и лечения больных, а представляют собой механизм распределения имеющихся средств на основе сложившегося соотношения расходов на разные заболевания. Применение конкретных медицинских технологий, объем медицинской помощи регулируются стандартами медицинской помощи, перечнями, клиническими рекомендациями.

Постановлением Правительства РФ от 19 декабря 2015 г. № 1382 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год» определен единственный способ оплаты специализированной медицинской помощи в стационарных условиях и в условиях дневного стационара – за законченный случай лечения заболевания, включенного в соответствующую группу заболеваний (в том числе клинико-статистические группы заболеваний) [2].

В настоящее время в большинстве субъектов РФ в системе обязательного медицинского страхования (ОМС) оплата медицинской помощи в условиях круглосуточного и дневного стационаров осуществляется по КСГ в соответствии с единой моделью, разработанной на федеральном уровне.

Оплата за счет средств ОМС медицинской помощи, оказанной в стационарных условиях и в условиях дневного стационара, по КСГ в настоящее время осуществляется во всех страховых случаях, за исключением [1]:

- заболеваний, при лечении которых применяются виды и методы медицинской помощи по перечню видов высокотехнологичной медицинской помощи, включенных в базовую программу ОМС (перечень и тарифы на 2016 г. определены Постановлением Правительства РФ от 19 декабря 2015 г. № 1382) [2];
- социально-значимых заболеваний (болезни, передаваемые половым путем, туберкулез, ВИЧ-инфекция и СПИД, психические расстройства и расстройства поведения) в случае их финансирования в рамках территориальной программы ОМС;
- заболеваний, при лечении которых применяются виды и методы медицинской помощи по перечню

видов высокотехнологичной медицинской помощи, не включенных в базовую программу ОМС, в случае их финансирования в рамках территориальной программы обязательного медицинского страхования (перечень и тарифы на 2016 г. определены Постановлением Правительства РФ от 19 декабря 2015 г. № 1382) [2];

- процедур диализа, включающих различные методы (с 2016 г. оплата осуществляется за услугу).

ИСТОРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ВНЕДРЕНИЯ В РФ СИСТЕМЫ ОПЛАТЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКИМ ГРУППАМ

Разработка российской модели КСГ как единого способа оплаты медицинской помощи в системе ОМС в стационарных условиях была начата в РФ 2012 г. с трех пилотных регионов – Липецкой, Кировской и Томской областей. Для формирования модели КСГ приказом Министерства здравоохранения РФ от 12 октября 2012 г. № 412 была создана рабочая группа, в состав которой вошли представители Минздрава России, органов управления здравоохранением субъектов РФ, Федерального фонда ОМС (ФОМС), территориальных фондов ОМС (ТФОМС), федеральных и региональных учреждений здравоохранения, страховых медицинских организаций, а также эксперты Всемирного банка [1].

Основными задачами внедрения единого способа оплаты медицинской помощи по КСГ в системе ОМС были:

- унификация методов оплаты и тарифов на оказание медицинской помощи в субъектах РФ (до 2012 г. сохранялись существенные межрегиональные различия как в способах (по числу койко-дней, на основе медико-экономических стандартов или собственных региональных моделей КСГ и т. д.), так и в тарифах на оплату стационарной медицинской помощи в системе ОМС, приводившие к большим разбросам в оплате медицинской помощи при одном и том же заболевании);
- повышение справедливости системы финансирования стационаров (более высокая оплата за больший объем оказанных услуг и ведение более сложных и тяжелых случаев);
- повышение эффективности оказания стационарной помощи (как посредством минимизации стимулов

к неоправданному удлинению сроков лечения или к сохранению неэффективно функционирующего коечного фонда, так и путем создания стимулов к использованию современных технологий диагностики и лечения). Отмечалось, что, несмотря на проводимые в системе здравоохранения реформы, сохранялась высокая частота госпитализаций и средней длительности пребывания больных в стационаре без ощутимого улучшения результатов лечения [3].

В ходе разработки модели КСГ в пилотных регионах были проанализированы реальные показатели деятельности стационаров различного уровня: средняя длительность стационарного лечения по каждому диагнозу/оперативному вмешательству и затраты на койко-день по профилям оказания медицинской помощи. Результатом проделанной работы стала первая российская модель КСГ, включившая 187 групп. Для каждой КСГ были определены коэффициенты относительной затратноемкости (КЗ), предложены региональные поправочные коэффициенты: коэффициент уровня оказания медицинской помощи (КУС), коэффициент сложности курации (лечения) пациента (КСЛП) и управленческий коэффициент (КУ). Основой для отнесения случая лечения к определенной КСГ в рамках модели служили два классификационных критерия: код диагноза в соответствии с международной классификацией болезней десятого пересмотра (МКБ 10) и код хирургического вмешательства в соответствии с Номенклатурой медицинских услуг, утвержденной приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27 декабря 2011 г. № 1664н (Номенклатура); отметим, что в модели КСГ, раздел А16, Номенклатура применяется почти в полном объеме с добавлением отдельных кодов из других разделов.

К основным результатам внедрения в 2013 г. данной модели КСГ в ряде субъектов РФ следует отнести снижение средней длительности госпитализации пациентов, а также совершенствование учета статистической информации, в том числе кодирования хирургических операций в соответствии с Номенклатурой.

Увеличение в 2013 г. количества регионов, оплачивавших стационарную медицинскую помощь на основе КСГ, позволило получить и проанализировать большой объем информации об оказанной медицинской помощи, что стало основой для доработки первой российской модели КСГ. В обновленную модель КСГ были введены такие классификационные критерии для отнесения случаев лечения к конкретным КСГ, как возраст, пол, комбинация диагнозов и операций. Также были пересмотрены КЗ и структура групп заболеваний. Общее количество групп, включенных в модель КСГ 2013 г., составило 201 [1].

В 2014 г. число субъектов РФ, внедривших способ оплаты стационарной помощи на основе КСГ, возросло до 43. При этом были выбраны 8 пилотных реги-

онов (по одному в каждом федеральном округе), на базе которых проводилась работа по дальнейшему совершенствованию российской модели КСГ, в том числе путем проведения повторного анализа затрат медицинских организаций на оказание стационарной медицинской помощи. В пилотных регионах были апробированы механизмы формирования подгрупп в рамках стандартного перечня КСГ, выделения подгрупп стационаров в зависимости от уровня оказания медицинской помощи, а также варианты решения вопросов, возникающих в процессе перехода к системе оплаты медицинской помощи на основе КСГ. Общее количество групп составило 258.

Третья модель КСГ, разработанная в 2014 г., была применена в 2015 г. в 63 субъектах РФ, что позволило сделать вывод о широкой распространенности системы КСГ в регионах и возможности ее внедрения как единой системы оплаты стационарной медицинской помощи во всех субъектах РФ. В 2015 г. в регионах, внедривших модель КСГ, продолжились позитивные изменения основных показателей деятельности стационаров. Следует особо отметить существенное снижение разницы в тарифах на оплату медицинской помощи при лечении одного и того же заболевания, выполнении одинаковых хирургических операций и (или) других применяемых специальных методов лечения и сложных медицинских технологий в пределах уровня оказания помощи, что свидетельствует о повышении справедливости системы оплаты [1, 4, 5].

Четвертая модель КСГ, предназначенная для внедрения в 2016 г., была утверждена Письмом Минздрава России № 11-9/10/2-7938 и Федерального фонда ОМС № 8089/21-и от 24 декабря 2015 г. «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС». Письмом Федерального фонда ОМС № 362/21-3/и от 22.01.2016 г. указанные выше методические рекомендации были дополнены Инструкцией по группировке случаев (в том числе с учетом дополнительных классификационных критериев), а также расшифровкой групп: «Расшифровка КСГ круглосуточный стационар» и «Расшифровка КСГ дневной стационар» в формате MS Excel [1, 6].

Основные отличия четвертой модели КСГ от предыдущей версии заключаются в следующем: введена КСГ для оплаты медицинской помощи по профилю «Медицинская реабилитация»; значительно увеличено количество КСГ для оплаты медицинской помощи детскому населению; утвержден отдельный перечень КСГ для финансирования медицинской помощи, оказанной в условиях дневного стационара; оптимизированы подходы к применению поправочных коэффициентов в целях дальнейшего снижения дифференциации тарифов на оплату медицинской помощи,

Рис. 1. Изменения количества клиничко-статистических групп (КСГ) в федеральной модели, произошедшие с 2012 по 2015 гг.



совершенствования формирования трехуровневой системы оказания медицинской помощи, развития стационар-замещающих технологий, а также повышения доступности стационарной медицинской помощи, предполагающей использование сложных медицинских технологий. В 2015 г. продолжилось дальнейшее разукрупнение модели КСГ: количество групп для круглосуточного стационара составило 308; для дневного стационара – 118.

Количественные изменения модели КСГ в период с 2012 по 2015 гг. представлены на рисунке 1.

Установленные на федеральном уровне КСГ можно условно разделить – в соответствии с их названием – на терапевтические, хирургические и комбинированные. В основе выделения терапевтических КСГ лежит заболевание, согласно МКБ 10 (например, стационарные КСГ № 17 «Язва желудка и двенадцатиперстной кишки» и КСГ № 173 «Артропатии и спондилопатии»). Выделение хирургических КСГ производится по признаку хирургического вмешательства, определяемого согласно Номенклатуре (например, стационарные КСГ № 120 «Операции при злокачественных новообразованиях почки и мочевыделительной системы (уровень 1)» и КСГ № 132 «Операции на нижних дыхательных путях и легочной ткани при злокачественных новообразованиях (уровень 1)»). В комбинированных КСГ, кроме заболевания или хирургического вмешательства, могут учитываться возраст, пол, назначение определенной группы лекарственных препаратов или услуги (например, стационарные КСГ № 31 «Лекарственная терапия при остром лейкозе, дети» и КСГ № 136 «Лекарственная терапия при остром лейкозе, взрослые»). В модель КСГ, разработанную в 2015 г., в рамках 308 КСГ для стационара и 118 КСГ для дневного стационара включено более 14 тыс. кодов заболеваний по МКБ 10 и более 3 тыс. кодов по Номенклатуре, включая новые коды, не утвержденные на федеральном уровне (в настоящее время Мин-

здравом РФ проводится работа по подготовке нового издания Номенклатуры).

Таким образом, за период с 2012 по 2015 гг. модель КСГ пересматривалась ежегодно. За это время произошли существенные изменения в количестве КСГ как за счет разукрупнения ранее сформированных групп, так и за счет появления новых; кроме того, пересмотрены многие коэффициенты затратоемкости и представлена система региональной адаптации модели, включающая использование региональных поправочных коэффициентов (КУС, КСЛП и КУ) и выделение подгрупп в составе стандартных КСГ. Разработанные КСГ расшифровываются двумя справочниками: МКБ 10 и Номенклатурой медицинских услуг. В 2016 г. субъекты РФ должны перейти на модель КСГ, разработанную в 2015 г. Некоторая задержка с внедрением в регионах последней версии модели КСГ вызвана ее поздним утверждением на федеральном уровне (часть документов, регулирующих правила внедрения модели, была утверждена только в конце января 2016 г.).

РАСЧЕТ СТОИМОСТИ СЛУЧАЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ В СИСТЕМЕ КСГ

Оплата медицинской помощи в системе ОМС по КСГ осуществляется за случай госпитализации. Согласно разработанной на федеральном уровне модели КСГ, стоимость случая госпитализации в круглосуточном и дневном стационаре ($CC_{КСГ}$) по КСГ (тариф на оказание медицинской помощи по КСГ) рассчитывается по следующей формуле [1, 6]:

$$CC_{КСГ} = БС \times КЗ_{КСГ} \times ПК \times КД, \text{ где}$$

БС – средняя стоимость законченного случая лечения (базовая ставка), руб.;

$КЗ_{КСГ}$ – коэффициент относительной затратоемкости по КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации (основной коэффициент, устанавливаемый на федеральном уровне);

ПК – поправочный коэффициент оплаты КСГ (интегрированный коэффициент, устанавливаемый на региональном уровне);

КД – коэффициент дифференциации, рассчитанный в соответствии с постановлением Правительства РФ от 5 мая 2012 г. № 462 [7]. Данный коэффициент используется в расчетах в случае, если на территории субъекта РФ установлено несколько КД. Если же КД является единым на всей территории субъекта РФ, то он учитывается в базовой ставке.

Одним из важных параметров, оказывающих существенное влияние на величину тарифа, является базовая ставка.

На федеральном уровне определена формула расчета базовой ставки:

$$БС = ОС / Ч_{сл} \times СПК, \text{ где}$$

ОС – объем средств, предназначенных для финансового обеспечения медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях (в условиях дневного стационара) по КСГ;

$Ч_{сл}$ – общее плановое число случаев госпитализации, подлежащих оплате по КСГ;

СПК – средний поправочный коэффициент оплаты по КСГ.

Размер базовой ставки определяется на региональном уровне и утверждается тарифным соглашением на оказание медицинской помощи в системе ОМС сроком на один год. Корректировка базовой ставки возможна не чаще одного раза в квартал и производится в случае значительных отклонений фактических значений от расчетных. Расчет базовой ставки осуществляется отдельно для медицинской помощи, оказываемой в круглосуточном стационаре и в условиях дневного стационара. При этом, учитывая особенности оказания медицинской помощи в условиях дневного стационара в различных регионах, недопустимо отклонение базовой ставки для дневного стационара более чем на 30% от норматива, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 19 декабря 2015 г. № 1382. Утвержденный норматив финансовых затрат на 1 случай лечения (госпитализации) за счет средств системы ОМС на 2016 г. в условиях дневных стационаров составляет 11 430 руб.; в условиях стационаров – 22 815,3 руб. [2].

Плановое число случаев лечения по каждой медицинской организации (и каждой КСГ) определяется на основании статистических данных, собираемых в рамках персонифицированного учета в сфере ОМС, с поправкой на запланированные изменения структуры госпитализаций; персонифицированный учет проводится в соответствии с главой 10 Федерального закона от 29 ноября 2010 г. № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации».

СПК рассчитывается на региональном уровне в соответствии с формулой, описанной в Письме Мин-

здрава России № 11-9/10/2-7938 от 24.12.2015 г. [1]. В случае отсутствия возможности его расчета из-за недостаточного количества статистической информации, СПК рекомендуется установить на уровне 1,1 – 1,2 с целью учета прогнозируемого роста средней сложности пролеченных пациентов как признака улучшения обоснованности госпитализаций.

Согласно данным анализа тарифных соглашений в системе ОМС 54 субъектов РФ, средний размер базовой ставки оказания медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара в 2015 г. составил 22 399,57 руб. (разброс от 10 383,46 руб. до 66 653,00 руб.), а в условиях дневного стационара – 12 167,79 руб. (разброс от 2 182,27 руб. до 27 789 руб.). Причины низких значений базовых ставок в ряде регионов могут быть следующими: завышение числа случаев госпитализации; несбалансированность региональных поправочных коэффициентов; значительный объем межтерриториальных расчетов (например, в случаях, когда значительной части пациентов, в основном тяжелых и нуждающихся в дорогостоящем лечении, это лечение проводится за пределами данного субъекта РФ); оказание высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП), что важно, поскольку перед расчетом базовой ставки из общего объема средств на стационарную медицинскую помощь вычитаются средства, выделяемые на ВМП, которые выплачиваются по утвержденным тарифам и в разных субъектах РФ могут различаться во много раз.

Коэффициенты относительной затратоемкости или коэффициент затратоемкости (КЗ) определяются для каждой КСГ на федеральном уровне и не могут быть изменены при установлении тарифов в субъектах РФ. Согласно модели КСГ, разработанной в 2015 г. максимальный КЗ в условиях стационара на федеральном уровне был определен для КСГ № 153 Ремонт и замена речевого процессора (КЗ = 25,00), минимальный – для КСГ № 16 Ангионевротический отек, анафилактический шок и КСГ № 200 Отравления и др. воздействия внешних причин (уровень 1) (КЗ = 0,27). Для дневного стационара максимальный КЗ установлен также для КСГ № 60 Ремонт и замена речевого процессора (КЗ = 45,50), минимальный – для КСГ № 6 Искусственное прерывание беременности (аборт) (КЗ = 0,33). Таким образом, наряду с базовой ставкой КЗ оказывает существенное влияние на величину тарифа: установленный на федеральном уровне КЗ может как увеличивать, так и уменьшать величину базовой ставки, установленной на региональном уровне.

Поправочный коэффициент оплаты КСГ (ПК) рассчитывается по следующей формуле:

$$ПК = КУ_{КСГ} \times КУ_{СМО} \times КСЛП, \text{ где}$$

$КУ_{КСГ}$ – управленческий коэффициент по КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации;

KUC_{MO} – коэффициент уровня оказания медицинской помощи в медицинской организации, в которой был пролечен пациент;

КСЛП – коэффициент сложности лечения пациента.

Расчет и установление значений поправочных коэффициентов осуществляется на региональном уровне отдельно для медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях и в условиях дневного стационара. Предназначение поправочных коэффициентов и правила их установления на 2016 г. в рамках четвертой версии модели КСГ детально описаны в Письме Минздрава России № 11-9/10/2-7938 от 24.12.2015 г. [1].

Таким образом, на федеральном уровне утверждена единая формула расчета тарифов на оказание медицинской помощи в системе ОМС по КСГ. Для каждой из 308 КСГ (круглосуточный стационар) и 118 КСГ (дневной стационар) на федеральном уровне рассчитаны коэффициенты относительной затратоемкости, которые не могут меняться на уровне субъектов РФ. Остальные показатели, необходимые для расчета тарифов – БС, ПК, определяются на региональном уровне, исходя из собственных статистических данных, согласно методикам расчета, установленным на федеральном уровне.

ВОЗМОЖНОСТИ ОПЛАТЫ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ, НУЖДАЮЩИМСЯ В НАЗНАЧЕНИИ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) в настоящее время представляют целый класс лекарственных препаратов, включая препараты группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), ингибиторов интерлейкина, селективных иммунодепрессантов, которые используются для лечения различных групп заболеваний, связанных с иммунным воспалением. ГИБП применяются в ревматологии (при ревматоидном артрите, юношеском ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите), гастроэнтерологии и проктологии (при болезни Крона, неспецифическом язвенном колите), дерматологии (при тяжелых формах псориаза). Терапия ГИБП пациентов с ревматическими заболеваниями значительно улучшает качество их жизни, способствует достижению длительной и стойкой ремиссии. Вовремя начатая терапия ГИБП пациентов с болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом способна обеспечить полное заживление слизистой оболочки, добиться длительной и устойчивой ремиссии, способствует благоприятному прогнозу заболевания, а также помогает предотвратить или максимально отсрочить хирургическое лечение. Применение ГИБП у пациентов с псориазом улучшает качество их жизни, приводит к значительному ослаблению гистологических проявлений заболева-

ния, включая гиперплазию и пролиферацию клеток эпидермиса.

В настоящее время в России зарегистрированы и применяются различные ГИБП, в частности адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт, цертолизумаб пэгол и др. Эффективность и безопасность этих препаратов подтверждена результатами многочисленных клинических исследований, они включены в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (Перечень ЖНВЛП), стандарты медицинской помощи, федеральные клинические рекомендации. Вместе с тем терапия с использованием ГИБП является дорогостоящим лекарственным лечением – средневзвешенная стоимость одной инъекции препарата этой группы составляет более 100 тыс. руб.

До 2016 г. терапия ГИБП в системе КСГ не была выведена в какую-либо отдельную группу. Предполагалось, что в зависимости от заболевания подобная терапия могла быть назначена пациентам с ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом в рамках КСГ № 154 «Системные поражения соединительной ткани» с коэффициентом затратоемкости (K_3) = 1,67; пациентам с юношеским ревматоидным артритом в рамках КСГ № 147 «Системные поражения соединительной ткани у детей» (K_3 = 1,86); пациентам с болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом в рамках КСГ № 22 «Неинфекционный энтерит и колит» (K_3 = 1,01); пациентам с псориазом в рамках КСГ № 31 «“Большие” болезни кожи» (K_3 = 1,36) [4, 5]. Вместе с тем, с учетом небольших значений БС, устанавливаемых на региональном уровне, и невысоких коэффициентов относительной затратоемкости для этих заболеваний, назначение ГИБП в рамках системы КСГ было затруднительным. Часть регионов решала эту проблему путем выделения подгрупп в составе стандартных КСГ. Например, в 2015 г. в Свердловской области, в перечне КСГ для дневного стационара было сформировано несколько подгрупп для оказания помощи больным, нуждающимся в ГИБП: КСГ № 22.2 «Язвенный колит и болезнь Крона, с введением ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и других иммунобиологических препаратов в дневном стационаре» (K_3 = 16,37); КСГ № 31.2 «Тяжелые формы псориаза, с введением ингибиторов ФНО- α и других иммунобиологических препаратов в дневном стационаре» (K_3 = 13,36); КСГ № 147.3 «Системные поражения соединительной ткани у детей, с введением ингибиторов ФНО- α и других иммунобиологических препаратов в дневном стационаре» (K_3 = 9,66) и КСГ № 154.3 «Системные поражения соединительной ткани, с введением ингибиторов ФНО- α и других иммунобиологических препаратов в дневном стационаре, взрослые» (K_3 = 8,78) [8]. Другие регионы оплачивали назначение ГИБП в основном за счет средств, выделяемых на оплату вы-

Таблица 1. Диагнозы, являющиеся классификационным критерием отнесения к КСГ № 295 для круглосуточного стационара «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов в случае отсутствия эффективности базисной терапии» и к КСГ № 109 для дневного стационара «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов»

Код МКБ 10	Диагноз
J45.0	Астма с преобладанием аллергического компонента
K50	Болезнь Крона [регионарный энтерит]
K50.0	Болезнь Крона тонкой кишки
K50.1	Болезнь Крона толстой кишки
K50.8	Другие разновидности болезни Крона
K50.9	Болезнь Крона неуточненная
K51	Язвенный колит
K51.0	Язвенный (хронический) энтероколит
K51.1	Язвенный (хронический) илеоколит
K51.2	Язвенный (хронический) проктит
K51.3	Язвенный (хронический) ректосигмоидит
K51.4	Псевдополипоз ободочной кишки
K51.5	Мукозный проктоколит
K51.8	Другие язвенные колиты
K51.9	Язвенный колит неуточненный
L40.0	Псориаз обыкновенный
L40.1	Генерализованный пустулезный псориаз
M05.0	Синдром Фелти
M05.1	Ревматоидная болезнь легкого (j99.0)
M05.2	Ревматоидный васкулит
M05.3	Ревматоидный артрит с вовлечением др. органов и систем
M05.8	Другие серопозитивные ревматоидные артриты
M05.9	Серопозитивный ревматоидный артрит неуточненный
M06.0	Серонегативный ревматоидный артрит
M06.1	Болезнь Стилла, развившаяся у взрослых
M07.0	Дистальная межфаланговая псориатическая артропатия (I40.5+)
M07.1	Мутилирующий артрит (I40.5+)
M07.2	Псориатический спондилит (I40.5+)
M07.3	Др. псориатические артропатии (I40.5+)
M08.0	Юношеский ревматоидный артрит
M08.1	Юношеский анкилозирующий спондилит
M08.2	Юношеский артрит с системным началом
M08.3	Юношеский полиартрит (серонегативный)
M45	Анкилозирующий спондилит

сокотехнологичной медицинской помощи (ВМП), согласно утвержденным тарифам.

В 2015 г. на основании анализа предложений пилотных регионов (среди которых была и Свердловская область), главных специалистов, экспертов Всемирного банка, на федеральном уровне была сформирована, а в 2016 г. внедрена новая модель оплаты медицинской по-

Таблица 2. Услуги, являющиеся классификационным критерием отнесения к КСГ № 295 для круглосуточного стационара «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов в случае отсутствия эффективности базисной терапии» и к КСГ № 109 для дневного стационара «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов»

Код услуги	Название услуги
A25.04.001.005	Назначение лекарственной терапии с применением селективных иммунодепрессантов при артропатиях, спондилопатиях
A25.01.001.001	Назначение лекарственной терапии с применением ингибиторов фактора некроза опухоли альфа при заболеваниях кожи
A25.01.001.002	Назначение лекарственной терапии с применением ингибиторов интерлейкина при заболеваниях кожи
A25.04.001.001	Назначение лекарственной терапии с применением ингибиторов фактора некроза опухоли альфа при артропатиях, спондилопатиях
A25.04.001.002	Назначение лекарственной терапии с применением ингибиторов интерлейкина при артропатиях, спондилопатиях
A25.09.001.001	Назначение лекарственной терапии с применением прочих препаратов для лечения обструктивных заболеваний дыхательных путей для системного применения
A25.18.001.001	Назначение лекарственной терапии с применением ингибиторов фактора некроза опухоли альфа при заболеваниях толстой кишки
A25.18.001.002	Назначение лекарственной терапии с применением ингибиторов интерлейкина при заболеваниях толстой кишки

мощи пациентам, нуждающимся в назначении ГИБП. Согласно модели, лечение с применением ГИБП было выведено в две отдельные КСГ (для стационара и для дневного стационара): КСГ № 295 для круглосуточно-го стационара «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов в случае отсутствия эффективности базисной терапии» (КЗ = 5,35) и КСГ № 109 для дневного стационара «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов» (КЗ = 9,74) [1, 6]. Отнесение к данным КСГ производится по комбинации кода МКБ-10 (диагноза) (табл. 1) и кодов Номенклатуры, обозначающих услуги по назначению лекарственных препаратов (табл. 2).

Таким образом, в выделенные на федеральном уровне КСГ для круглосуточного и дневного стационаров включены все заболевания, для лечения которых могут быть назначены ГИБП.

Название услуг, разработанных специально для оплаты ГИБП в системе КСГ, включает наименование группы лекарственного препарата согласно атомо-терапевтическо-химической классификации и диагноз. В медицинской организации при назначении конкретного лекарственного препарата определяется

его принадлежность к АТХ-группе и выбирается соответствующая услуга для кодирования. Закодированная услуга в дальнейшем в комбинации с диагнозом служит критерием отнесения ее к КСГ № 295 для круглосуточного и КСГ № 109 для дневного стационаров.

Например, применение препарата, который, согласно АТХ-классификации, относится к группе «Ингибиторы фактора некроза опухоли альфа», кодируется услугами:

- А25.01.001.001 Назначение лекарственной терапии с применением ингибиторов фактора некроза опухоли альфа при заболеваниях кожи;
- А25.04.001.001 Назначение лекарственной терапии с применением ингибиторов фактора некроза опухоли альфа при артропатиях, спондилопатиях;
- А25.18.001.001 Назначение лекарственной терапии с применением ингибиторов фактора некроза опухоли альфа при заболеваниях толстой кишки.

Таким образом, в 2016 г. в субъектах РФ случаи госпитализации пациентов с ревматоидным артритом, юношеским ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилитом, болезнью Крона, язвенным колитом, псориазом, астмой с преобладанием аллергического компонента, т. е. с заболеваниями, требующими назначения ГИБП, согласно утвержденной на федеральном уровне модели КСГ, – должны оплачиваться по КСГ № 295 в круглосуточном стационаре или по КСГ № 109 в дневном стационаре. С учетом нормативов финансовых затрат на 1 случай лечения (госпитализации) за счет средств ОМС, установленных Постановлением Правительства Российской Федерации от 19 декабря 2015 г. № 1382 на 2016 г. (ориентир для определения размера базовой ставки на региональном уровне) и коэффициентов относительной затратоемкости, средняя стоимость случая госпитализации пациента в круглосуточный стационар по КСГ № 295 (без учета региональных поправочных коэффициентов) составит $22\,815,3 \text{ руб.} \times 5,35 = 122\,061,85 \text{ руб.}$; в дневной стационар по КСГ № 109 (без учета региональных поправочных коэффициентов) $11\,430 \text{ руб.} \times 9,74 = 111\,328,2 \text{ руб.}$ Полученные усредненные значения тарифов на оказание медицинской помощи больным с указанными выше заболеваниями достаточны для проведения терапии ГИБП. Увеличение тарифов на региональном уровне по сравнению с расчетными значениями для КСГ № 295 и КСГ № 109 возможно за счет более высоких значений базовых ставок. В отношении возможности применения региональных поправочных коэффициентов (КУС, КСКП, КУ) следует отметить, что, к примеру, для КСГ № 295 на федеральном уровне в модели КСГ на 2016 г. установлены некоторые ограничения: для указанной КСГ не рекомендовано применение КУС, что связано с высокой степенью стандартизации назначения ГИБП, одинаковыми затратами на их введение вне зависимости от уровня оказания медицинской помощи. Для КСГ

№ 109, равно как и для других КСГ в дневном стационаре, субъект РФ самостоятельно определяет целесообразность ограничений по использованию региональных поправочных коэффициентов.

ВЫДЕЛЕНИЕ ПОДГРУПП, КАК СПОСОБ РЕГИОНАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ МОДЕЛИ КСГ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Одним из способов региональной адаптации федеральной модели КСГ, наряду с утверждением региональных поправочных коэффициентов, является выделение подгрупп в составе стандартных КСГ в рамках утверждения тарифных соглашений. Выделение подгрупп рекомендуется проводить на основе всестороннего анализа информации, последующего моделирования и получения данных экономических расчетов, подтверждающих целесообразность такого шага. Формирование подгрупп следует предусматривать, если количество случаев, которые планируется выделить в подгруппу, статистически репрезентативно, а их большая затратоемкость внутри действующей КСГ является закономерным (систематически встречающимся) явлением. Правила формирования подгрупп на региональном уровне прописаны в документах федерального уровня, утверждающих модель КСГ [1, 4, 5, 6].

Как уже отмечалось выше, утвержденная на 2016 г. модель КСГ содержит 308 групп для круглосуточного и 118 групп для дневного стационара, которые охватывают все случаи оказания специализированной медицинской помощи, оплачиваемой в рамках базовой программы ОМС. Для регионов, переходящих на оплату по КСГ от метода финансирования с более крупным уровнем агрегации (оплата «за случай в профильном отделении» и др.) рекомендуется использовать перечень КСГ в предложенном варианте.

В тоже время, регионы, которые переходят на оплату по системе КСГ от более детализированных методов оплаты (медико-экономические стандарты, тарифы за законченный случай лечения по коду диагноза и т. д.), могут столкнуться с фактами значительных изменений оплаты медицинской помощи по отдельным нозологиям по сравнению с предложенной моделью. В таких регионах для нейтрализации возможных рисков и более постепенного перехода к модели финансирования по КСГ может возникнуть необходимость дезагрегации ряда групп в подгруппы.

С учетом существенных изменений модели КСГ на 2016 г., включая формирование отдельных КСГ № 295 и КСГ № 109 для оплаты случаев госпитализации, связанных с применением ГИБП, выделение подгрупп в составе стандартных КСГ для назначения ГИБП не требуется. Принятые на федеральном уровне коэффициенты относительной затратоемкости для данных КСГ позволяют обеспечивать адекватную фармако-

Таблица 3. Возможные наименования подгрупп, выделяемых на региональном уровне в рамках КСГ № 154 «Системные поражения соединительной ткани» для назначения ГИБП (модель КСГ 2015 г.)

До выделения подгрупп (базовая КСГ)		После выделения подгрупп	
№КСГ	Наименование КСГ	№ подгрупп КСГ	Наименование подгрупп КСГ
154	Системные поражения соединительной ткани	154.1	Системные поражения соединительной ткани
		154.2	Системные поражения соединительной ткани, лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов

рапию соответствующей группы пациентов в условиях как круглосуточного, так и дневного стационаров.

Вместе с тем, в связи с поздним утверждением федеральной модели КСГ на 2016 г. часть регионов приняли тарифные соглашения, в части оплаты стационарной медицинской помощи в системе ОМС, согласно модели КСГ, разработанной в 2014 г. и действующей в 2015 г. Данная модель, как было указано выше, не регулирует назначение ГИБП в рамках специально выделенных КСГ, а низкие коэффициенты относительной затратоемкости, установленные для заболеваний, требующих назначения ГИБП, затрудняют назначение этих препаратов. Именно для этой и предшествующих моделей КСГ выделение подгрупп в составе стандартных КСГ для случаев госпитализации пациентов, требующих назначения ГИБП, следует считать актуальным.

Выделение подгрупп, в том числе подгрупп для назначения ГИБП, требует формирования дополнительных классификационных критериев, устанавливаемых в субъекте РФ. При этом дополнительный классификационный критерий должен быть в обязательном порядке включен в реестр счетов, формируемый медицинскими организациями и передаваемый в ТФОМС. В качестве таких дополнительных критериев могут использоваться: длительное пребывание в реанимации; применение дорогостоящих реанимационных технологий и/или дорогостоящих медикаментов (расходных материалов); уровень медицинской помощи в случае сложившейся однообразной этапности ее оказания для конкретной КСГ. Выделение дорогостоящих медикаментов (например, ГИБП) в качестве дополнительных классификационных критериев возможно только при наличии конкретных показаний, определенных клиническими рекомендациями (протоколами лечения), причем в ограниченном числе случаев, входящих в базовую КСГ, и при условии, что рассматриваемые медикаменты включены в Перечень ЖНВЛП. Уровень затрат определяется исходя из сложившегося среднего уровня закупочных цен на данные препараты в субъекте РФ либо в соответствии с зарегистрированными предельными отпускными ценами.

Увеличение количества групп должно осуществляться только через выделение подгрупп в структуре стандартного перечня КСГ. При этом необходимо придерживаться следующих правил:

- номер подгруппы формируется из номера базовой КСГ, точки и порядкового номера подгруппы в группе;
- наименование подгруппы совпадает с наименованием базовой КСГ либо содержит наименование базовой КСГ со смысловым дополнением.

К примеру, оформление подгрупп на региональном уровне для назначения ГИБП в модели КСГ 2015 г. для пациентов с ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилитом, включенных КСГ № 154 «Системные поражения соединительной ткани», могло бы быть следующим (табл. 3).

Аналогичным образом в модели КСГ 2015 г. могли бы быть выделены подгруппы для случаев госпитализации, требующих назначения ГИБП, пациентам с юношеским артритом с системным началом (КСГ № 147 «Системные поражения соединительной ткани у детей»); болезнью Крона, неспецифическим язвенным колитом (КСГ № 22 «Неинфекционный энтерит и колит»); псориазом (КСГ № 31 «“Большие” болезни кожи»). В связи с тем, что в 2015 г. перечисленные заболевания относились к разным КСГ, выделение подгрупп должно происходить в рамках этих групп (выделение отдельной КСГ для назначения ГИБП, объединяющих все эти заболевания, недопустимо).

Выделение подгрупп на региональном уровне предполагает расчет коэффициентов относительной затратоемкости для каждой подгруппы: «оставшейся» (к примеру, подгруппа КСГ 154.1 «Системные поражения соединительной ткани») и «приоритетной» (к примеру, подгруппа КСГ 154.2 «Системные поражения соединительной ткани, лечение с применением ГИБП»). Очевидно, что ведущим фактором затратоемкости законченного случая лечения пациента с применением ГИБП будут являться собственно ГИБП, доля которых в тарифе может составить до 85%.

Расчет КЗ подгрупп, согласно установленным на федеральном уровне правилам, осуществляется в 2 этапа [1, 6].

1 этап: расчет КЗ «приоритетной» подгруппы (подгруппы 1)

Выделение подгрупп предполагает определение группы случаев в структуре базовой КСГ, которые планируется оплачивать по более высокому тарифу,

чем остальные случаи в группе. Средняя стоимость таких случаев рассчитывается в соответствии с действующими нормативными актами (методологией расчета тарифов).

КЗ «приоритетной» подгруппы рассчитывается по формуле:

$$KZ_1 = CC_1 / BC, \text{ где}$$

KZ_1 – коэффициент затратоемкости подгруппы 1;

CC_1 – средняя стоимость случая, входящего в подгруппу 1;

BC – базовая ставка финансирования, утвержденная региональным тарифным соглашением.

Тариф на случаи госпитализации пациентов, нуждающихся в назначении ГИБП, составляет в среднем 120 тыс. руб. С учетом установленных на 2016 г. нормативов финансовых затрат на 1 случай лечения (госпитализации) за счет средств ОМС (22 815,3 руб. для круглосуточного стационара и 11 430 руб. для дневного стационара) ожидаемый коэффициент затратоемкости «приоритетной» группы может составить 5,3 и 10,5 для круглосуточного и дневного стационаров, соответственно. Как видно, полученные на региональном уровне величины сопоставимы с КЗ, установленными для круглосуточного и дневного стационаров на федеральном уровне на 2016 г. для всей генно-инженерной терапии (5,35 и 9,74 соответственно).

2 этап: расчет КЗ «оставшейся» подгруппы (подгруппы 2)

Расчетный коэффициент затратоемкости «оставшейся» подгруппы определяется по формуле:

$$KZ_2 = KZ \times KC - KZ_1 \times KC_1 / KC_2, \text{ где}$$

KZ_2 – коэффициент затратоемкости подгруппы 2;

KZ – коэффициент затратоемкости основной группы;

KC – количество случаев, планируемых по группе в целом;

KZ_1 – коэффициент затратоемкости подгруппы 1;

KC_1 – количество случаев, планируемых по подгруппе 1;

KC_2 – количество случаев, планируемых по подгруппе 2.

Как видно, для расчета КЗ «оставшейся» подгруппы на региональном уровне необходимо знать информацию о количестве случаев госпитализации в целом в группе (KC), например, по КСГ № 154 «Системные поражения соединительной ткани»; количестве случаев госпитализации в «выделяемой» подгруппе (KC_1), например, по КСГ 154.2 «Системные поражения соединительной ткани, лечение с применением ГИБП», и количестве случаев госпитализации в «оставшейся» подгруппе (KC_2), например, по КСГ 154.1 «Системные поражения соединительной ткани». Количество случаев по каждой подгруппе планируется в соответствии с количеством случаев за предыдущий год, с учетом запланированной динамики на

текущий год. Коэффициент затратоемкости основной группы (КЗ) для КСГ № 154 «Системные поражения соединительной ткани», согласно федеральной модели КСГ 2015 г., составляет 1,67.

Необходимо учитывать, что выделение подгрупп может внести существенные искажения в систему финансирования. Например, если количество случаев в «дорогостоящей» подгруппе будет большим и расчетная средняя стоимость в этой подгруппе существенно превысит стоимость случая в других подгруппах, то более «дешевые» подгруппы могут получить крайне низкий КЗ. В такой ситуации для обеспечения баланса в системе финансирования необходимо использовать дополнительные инструменты коррекции рисков (управленческий коэффициент, КУС и др.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Начиная с 2012 г., в РФ реализуется проект по внедрению единого способа оплаты стационарной медицинской помощи в системе ОМС – за законченный случай лечения заболевания по клинко-статистическим группам. В настоящее время большая часть субъектов РФ уже перешла на оплату медицинской помощи в круглосуточном и дневном стационарах согласно КСГ, утвержденным на федеральном уровне. Внедрение системы КСГ в субъектах РФ позволило снизить дифференциацию тарифов в разрезе профилей медицинской помощи, сократить среднюю длительность стационарного лечения, перевести часть случаев из круглосуточного в дневной стационар, увеличить количество выполненных хирургических вмешательств, в том числе с применением дорогостоящих расходных материалов.

За период с 2012 по 2015 гг. модель КСГ ежегодно пересматривалась: разукрупнялись ранее сформированные и формировались новые группы, менялись коэффициенты относительной затратоемкости, предлагались новые способы региональной адаптации федеральной модели, а в 2015 г. были впервые разработаны КСГ для дневного стационара, а также КСГ для реабилитации.

Происходящие изменения модели затронули и заболевания (в частности, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, юношеский ревматоидный артрит, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, псориаз), для эффективного лечения которых у определенных групп пациентов применяются генно-инженерные биологические препараты (адалимумаб, инфликсимаб, этанерцепт, цертолизумаба пэгол и др.). Так, в федеральной модели КСГ, разработанной на 2016 г., были выделены КСГ № 295 для круглосуточного стационара «Лечение с применением генно-инженерных биологических препаратов в случае отсутствия эффективности базисной терапии» ($KZ = 5,35$) и КСГ № 109 для дневного стационара «Лечение с применением генно-инже-

нерных биологических препаратов» ($K_3 = 9,74$). Коэффициенты относительной затратоемкости, утвержденные для данных КСГ, позволяют обеспечивать адекватную фармакотерапию данной группы пациентов, как в условиях круглосуточного, так и дневного стационаров.

Вследствие позднего утверждения модели КСГ на 2016 г. на федеральном уровне, часть регионов не успели перейти на новую модель и приняли тарифные соглашения, определяющие оплату стационарной медицинской помощи согласно модели КСГ, разработанной в 2014 г. Данная модель не регулирует назначение ГИБП в рамках специально выделенных КСГ, а низкие коэффициенты относительной затратоемкости, установленные для заболеваний, требующих назначения ГИБП, затрудняют назначение этих препаратов. Именно для этой и предшествующих моделей КСГ на региональном уровне следует рассматривать возможность выделения подгрупп в составе стандартных КСГ для случаев госпитализации пациентов, требующих назначения ГИБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Письмо Минздрава России № 11-9/10/2-7938, ФФОМС № 8089/21-и от 24.12.2015 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».
2. Постановление Правительства Российской Федерации от 19 декабря 2015 г. № 1382 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год».
3. Авксентьева М. В. Перспективы использования клинко-статистических групп для оплаты медицинской помощи в педиатрии и неонатологии. Вопросы современной педиатрии. 2014; 13(4): 54–62.
4. Информационное письмо Минздрава РФ № 11.9/10/2 – 9454 от 15.12.2014 г. «Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС. Способы оплаты специализированной медицинской помощи в стационарных условиях и в условиях дневного стационара на основе групп заболеваний, в том числе клинко-статистических групп (КСГ) и клинко-профильных групп (КПГ)».
5. Письмо ФФОМС № 6538/21-3/и от 18.12.2014 г. «О дополнении к Методическим рекомендациям по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС», направленным письмом от 15.12.2014 г. № 11.9/10/2 – 9454.
6. Письмо Федерального фонда ОМС № 362/21-3/и от 22.01.2016 г. «О направлении расшифровки групп для медицинской помощи в соответствии с МКБ-10, инструкции по группировке в дополнение к Методическим рекомендациям по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС».
7. Постановление Правительства Российской Федерации от 5 мая 2012 г. № 462 «О порядке распределения, предоставления и расходования субвенций из бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования бюджетам территориальных фондов обязательного медицинского страхования на осуществление переданных органам государственной власти субъектов Российской Федерации полномочий Российской Федерации в сфере обязательного медицинского страхования».
8. Тарифное соглашение по обязательному медицинскому страхованию на территории Свердловской области на 2015 г. (от 30.12.2014 г.).

REFERENCES

1. Letter of the Ministry of health of Russia № 11-9/10/2-7938 FFOMS № 8089/21-24.12.2015 «About the methodical recommendations on the methods of payment of medical aid at the expense of means of obligatory medical insurance».
2. The decree of the Government of the Russian Federation from December 19, 2015 № 1382 «On the Programme of state guarantees of free rendering to citizens of medical care for 2016».
3. Avxentyeva M. V. Diagnostic-Related Groups in Pediatrics and Neonatology: Perspectives. Current Pediatrics. 2014; 13(4): 54-62.
4. Information letter of the Ministry of health of the Russian Federation № 11.9/10/2 – 9454 dated 15.12.2014, «Guidelines for methods of payment of medical aid at the expense of means of compulsory medical insurance. Methods of payment specialized health care in inpatient and day hospital based on disease groups, including clinical-statistical groups (CSG) and clinical-profile group (CPG)».
5. Letter FFOMS № 6538/21-3/and from 18.12.2014 «On the Supplement to the Methodical recommendations on the methods of payment of medical aid at the expense of CHI», directed by letter dated 15.12.2014, № 11.9/10/2 – 9454.
6. Letter of the Federal Fund of compulsory medical insurance № 362/21-3/and from 22.01.2016 «On the direction of decoding groups for medical care in accordance with ICD-10, instructions for grouping in addition to guidelines on methods of payment for medical assistance through mandatory medical insurance funds».
7. The decree of the Government of the Russian Federation of 5 мая 2012 № 462 «On the procedure of distribution, granting and spending of subsidies from the budget of Federal Fund of obligatory medical insurance to budgets of territorial funds of obligatory medical insurance on the exercise of transferred public authorities of subjects of the Russian Federation of powers of the Russian Federation in the sphere of compulsory medical insurance».
8. Tariff agreement for compulsory health insurance on the territory of Sverdlovsk region for 2015 (from 30.12.2014).

Сведения об авторе:

Сура Мария Владимировна

ведущий научный сотрудник Лаборатории оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

117485, Москва, ул. Бутлерова, д. 12

Телефон: +7 (499) 956-9528

E-mail: mariasoura@yandex.ru

About the author:

Sura Maria Vladimirovna

Leading Researcher at the Research Department of Health Technology Assessment, Institute for Applied Economic Research, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), PhD

Address for correspondence:

117485, Moscow, ul. Butlerova, d. 12

Tel: +7 (499) 956-9528

E-mail: mariasoura@yandex.ru

Способы оплаты скорой медицинской помощи

О. В. Обухова, Ф. Н. Кадыров, А. С. Брутова, И. Н. Базарова

Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Согласно Федеральному закону от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» (далее – Закон № 323-ФЗ), с 1 января 2013 г. финансовое обеспечение скорой медицинской помощи (СМП) – за исключением специализированной (санитарно-авиационной) СМП – осуществляется за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС).

В соответствии с Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (далее – Программа), начиная с 2014 г. был введен следующий способ оплаты СМП, оказанной вне медицинской организации, (кроме специализированной (санитарно-авиационной) СМП): по подушевому нормативу финансирования в сочетании с оплатой за вызов СМП.

Однако проведенный анализ действующих территориальных программ государственных гарантий (ТПГГ) показал значительное их расхождение с федеральной Программой в части установленных способов оплаты СМП.

Таким образом, в свете изменений законодательства РФ в части организации и финансирования скорой медицинской помощи, становится актуальным выбор и реализация наиболее адекватного способа оплаты СМП, учитывающего особенности функционирования организаций СМП и удовлетворяющего потребности населения в данном виде медицинской помощи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОМС, скорая медицинская помощь, ТПГГ, подушевой норматив финансирования.

Methods of Payment for Emergency Medical Services

O. V. Obukhova, F. N. Kadyrov, A. S. Brutova, I. N. Bazarova

Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

According to the Federal law № 323-FZ «On the principles of health care of the citizens of the Russian Federation» of 21 November 2011 (Law № 323-FZ), emergency medical services (EMS), except for specialized sanitary aeronautic EMS, is funded from the compulsory health insurance (CHI) starting with 1 January 2013. Since the beginning of 2014, the Program of state guarantees of free medical care for the citizens stipulates per capita funding with payments for emergency calls as the method of payment for EMS delivered outside of medical organizations (except for specialized sanitary-aeronautic EMS). However, the analysis of current territorial programs of state guarantees revealed a significant difference between these programs and the federal program in respect of methods of payment for EMS.

Therefore, changes in Russian health care legislation require choosing and implementing the most appropriate method of payment for EMS with consideration for peculiarities of functioning of EMS facilities, and consumer demand for this type of medical care.

KEYWORDS: compulsory medical insurance, territorial programs of state guarantees, per capita funding.

Федеральным Законом № 323 «Об основах охраны здоровья граждан Российской Федерации» (далее – ФЗ-323) были распределены полномочия по обеспечению граждан скорой медицинской помощью, соответствующие уровню государственной (муниципальной) власти в сфере охраны здоровья населения.

Согласно ст. 35 Закона ФЗ-323, скорая, в том числе скорая специализированная, медицинская помощь оказывается в экстренной или неотложной форме как вне медицинской организации, так и в амбулаторных и стационарных условиях.

Согласно ст. 80 Закона ФЗ-323, скорая, в том числе специализированная, медицинская помощь входит в

программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Согласно положениям Федерального закона № 323, вся медицинская помощь организуется и оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения на территории РФ всеми медицинскими организациями, а также на основе стандартов медицинской помощи. 20 июня 2013 г. Приказом Минздрава России¹ был утвержден

¹ Приказ Минздрава России от 20.06.2013 № 388н «Об утверждении Порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи».

Порядок оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи (*далее* – Порядок), устанавливающий правила оказания СМП, в том числе специализированной, а также правила организации деятельности конкретных подразделений СМП, включая рекомендуемые штатные нормативы и стандарты оснащения.

Согласно ст. 35 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» №326 (*далее* – ФЗ-326), страховое обеспечение в соответствии с базовой программой ОМС устанавливается исходя из стандартов медицинской помощи и порядков ее оказания. Поэтому способы оплаты СМП и, прежде всего, ее финансовое обеспечение должны быть увязаны с необходимостью соблюдения стандартов и порядков оказания медицинской помощи.

Как известно, тарифы на оплату медицинской помощи устанавливаются в субъекте РФ тарифным соглашением. Формирование тарифов на оплату медицинской помощи, включая их структуру, способ оплаты, перечень возмещаемых случаев, осуществляется Комиссией по разработке территориальной программы ОМС (*далее* – Комиссия) в соответствии с законодательством РФ и исходя из установленных Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (*далее* – ПГТ) средних нормативов.

Тарифы на оплату медицинской помощи формируются в соответствии с методикой, установленной Правилами ОМС, и являются едиными для всех страховых медицинских организаций, находящихся на территории субъекта РФ и оплачивающих медицинскую помощь в рамках территориальной программы ОМС.

Согласно Программе, при реализации территориальных программ госгарантий субъектам РФ рекомендуется применять эффективные способы оплаты медицинской помощи, ориентированные на результат деятельности медицинских организаций.

Оплата СМП, оказанной вне медицинской организации (по месту вызова бригады СМП, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи, либо в транспортном средстве при медицинской эвакуации), производится, начиная с 2014 г., по подушевому нормативу финансирования в сочетании с оплатой за вызов СМП. Первые разъяснения, касающиеся механизмов реализации на практике данного способа оплаты, были даны в Письме Минздрава России и Федерального Фонда ОМС от 24 декабря 2015 г., содержащем соответствующие методические рекомендации.²

² Письмо Минздрава России N 11-9/10/2-7938, ФФОМС N 8089/21-и от 24.12.2015 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».

Виды и условия предоставления медицинской помощи определены в ФЗ-323. Для медицинских организаций они конкретизируются в лицензии. Лицензионные требования к организации и выполнению работ (услуг), включая оказание скорой помощи (в том числе специализированной), приведены в Положении о лицензировании медицинской деятельности, утвержденном Постановлением Правительства Российской Федерации от 16 апреля 2012 г. № 291 «О лицензировании медицинской деятельности»³.

Требует доработки учет и механизм оплаты скорой помощи, оказываемой амбулаторно. С позиций медицинской статистики, наилучший подход к решению этого вопроса – заполнение временной амбулаторной карты, однако здесь возникает необходимость в нормативно-законодательной регламентации оплаты данного амбулаторного приема.

Правила организации деятельности врача, а также стационарного отделения СМП больницы (больницы скорой медицинской помощи), включая штатные нормативы и стандарт оснащения, регламентированы Порядком СМП.

ФИНАНСОВОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В СИСТЕМЕ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ

Финансовое обеспечение СМП (за исключением специализированной (санитарно-авиационной) СМП) в системе ОМС осуществляется за счет:

- средств ОМС в виде субвенций федерального фонда ОМС территориальным фондам ОМС в рамках базовой программы ОМС;
- межбюджетных трансфертов – передачи средств из бюджета субъекта РФ в бюджет территориального фонда ОМС на финансовое обеспечение скорой медицинской помощи – сверх базовой программы ОМС.

Оказание застрахованным лицам СМП медицинскими организациями государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения финансируется за счет средств ОМС при условии, что данная организация включена в реестр медицинских организаций, осуществляющих деятельность в сфере ОМС, по тарифам на оплату медицинской помощи в пределах объемов предоставления медицинской помощи, установленных решением Комиссии.

СМП, включенная в базовую программу ОМС, оказывается застрахованным лицам на территории

³ Постановление Правительства РФ от 16.04.2012 № 291 «О лицензировании медицинской деятельности (за исключением указанной деятельности, осуществляемой медицинскими организациями и другими организациями, входящими в частную систему здравоохранения, на территории инновационного центра «Сколково»)».

РФ, в том числе за пределами субъекта РФ, в котором выдан полис ОМС.

Оплата СМП, оказанной застрахованным лицам медицинскими организациями, находящимися вне территории субъекта РФ, в котором выдан полис ОМС, производится в соответствии со способами оплаты и с тарифами на оплату медицинской помощи, установленными для данной медицинской организации, но с учетом результатов проведенного контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления СМП.

Не компенсируются за счет средств ОМС расходы медицинской организации, понесенные в следующих случаях: при оказании медицинской помощи, не включенной в территориальную программу ОМС, при оказании ее незастрахованным/неидентифицированным лицам или во время дежурства бригад СМП в связи с проведением массовых мероприятий. Такого рода случаи подлежат оплате за счет иных источников финансирования.

Неидентифицированные лица могут оказаться застрахованными в системе ОМС, и тогда медицинская организация может получить возмещение затрат из средств ОМС. Так, согласно Правилам ОМС, в случае оказания СМП лицу, не предъявившему полис, медицинская организация должна направить ходатайство в территориальный фонд ОМС для идентификации лица в регистре застрахованных лиц. Ходатайство должно содержать предполагаемые сведения о застрахованном лице (фамилия, имя, отчество (при его наличии), пол, дата и место рождения, гражданство, место пребывания), сведения о ходатайствующей организации (наименование, контактная информация, фамилия, имя, отчество (при наличии) представителя, печать) и наименование территориального фонда.

Территориальный фонд в течение пяти рабочих дней со дня получения ходатайства осуществляет проверку на наличие у идентифицируемого лица действующего полиса в едином регистре застрахованных лиц и в течение трех рабочих дней представляет результаты проверки в медицинскую организацию. В случае положительного результата проверки сведения об оказанной СМП включаются в счет на оплату медицинской помощи.

Если пациента в региональном сегменте не оказалось, то, в соответствии с письмом Федерального фонда ОМС от 18 июля 2012 г. № 5196/30-1/и, территориальный фонд должен сделать запрос в центральный сегмент единого регистра застрахованных лиц.

Возможна ситуация, когда пациент, предъявивший страховой полис, не значится в региональном сегменте единого регистра застрахованных лиц. В этом случае ТФОМС направляет запрос о страховой принадлежности пациента в адрес центрального сегмента единого регистра застрахованных лиц. Если же и там

отсутствуют сведения о застрахованном лице, предъявившем полис ОМС при обращении за медицинской помощью, то – в соответствии с приказом ФФОМС от 07.04.2011 № 79 «Об утверждении Общих принципов построения и функционирования информационных систем и порядка информационного взаимодействия в сфере обязательного медицинского страхования» – территорией страхования данного лица признается тот субъект РФ, который указан в полисе ОМС. Застрахованное лицо должно быть восстановлено на учете в региональном сегменте единого регистра застрахованных лиц с актуализированными сведениями о нем.

Что касается экстренной медицинской помощи, оказываемой не застрахованным по ОМС гражданам при внезапных острых заболеваниях, угрожающих жизни состояниях или резком обострении хронических заболеваний, входящих в базовую программу ОМС, то ее объем включается в средние нормативы объема амбулаторной и стационарной медицинской помощи и обеспечивается за счет бюджетных ассигнований из бюджета субъекта РФ и местных бюджетов (последнее – в случае передачи органами государственной власти субъектов РФ соответствующих полномочий в сфере охраны здоровья в компетенцию органов местного самоуправления).

Это означает, что оказание СМП незастрахованным лицам оплачивается из вышеуказанных бюджетов и не является предметом рассмотрения в системе ОМС.

ОБЪЕМНЫЕ И СТОИМОСТНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В РАМКАХ ПРОГРАММЫ

Планирование объемов СМП проводится на основании средних нормативов объемов помощи, утвержденных Программой госгарантий. По Программе госгарантий нормативы объема медицинской помощи, оплачиваемой из бюджетных средств, определяются количеством вызовов на 1 жителя в год, тогда как в рамках базовой программы ОМС нормативы рассчитываются на 1 застрахованное лицо. Средние нормативы объема медицинской помощи используются в целях планирования и финансово-экономического обоснования размера средних подушевых нормативов финансового обеспечения, предусмотренных Программой.

В базовой программе ОМС объем СМП, оказываемой как медицинскими организациями (станциями или подстанциями СМП и структурными подразделениями медицинских организаций, участвующими в реализации территориальной программы ОМС), так и вне медицинских организаций (в этих случаях учитывают и медицинскую эвакуацию, но не санитарно-авиационную СМП) – определяется исходя из средне-

го норматива объема СМП, установленного Программой госгарантий.

На 2016 г. в рамках базовой программы ОМС объемный показатель по СМП установлен в размере 0,3 вызова.

Письмом Минздрава России от 21.12.2015 № 11-9/10/2-7796⁴ рекомендовано корректировать средние нормативы объема СМП, установленные Программой госгарантий, вводя в них учет транспортной доступности медицинских организаций, уровня развития транспортных путей постоянного действия, плотности населения в субъекте РФ, демографических особенностей региона, этапности медицинской помощи в соответствии с порядками ее оказания и другие факторы.

Документом рекомендовано использовать следующие значения объемов оказания СМП, рассчитанных на 1 застрахованное лицо в год: для Камчатского и Красноярского краев, республик Коми, Тыва, Саха (Якутия), Еврейской автономной области, Амурской, Иркутской, Мурманской, Новосибирской, Сахалинской, Тюменской областей, Ханты-Мансийского автономного округа – в среднем 0,330 вызова; для Хабаровского края, Томской области – в среднем 0,360 вызова.

В качестве основы для формирования территориальных программ на 2016 г. установлены средние нормативы финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи. Так, норматив затрат на 1 вызов СМП только за счет средств ОМС составил 1747,7 рубля.

Планирование нормативных показателей по видам/условиям предоставления медицинской помощи следует проводить в соответствии с «дорожной картой»⁵ субъекта РФ. «Дорожные карты» составляются на основании Указа Президента Российской Федерации от 7 мая 2012 г. № 597 «О мероприятиях по реализации государственной социальной политики» и определяют стоящие перед регионами задачи, а именно: выполнение целевых показателей структурных преобразований системы оказания медицинской помощи, а также основных показателей здоровья населения и уровня заработной платы работников медицинских организаций. Одним из направлений структурных преобразований является оптимизация оказания СМП на фоне развития медицинской помощи в неотложной форме в амбулаторных условиях. Поэтому в мероприятия «дорожной карты» субъекта РФ рекомендо-

вано⁶ включить создание в структуре медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, подразделений неотложной помощи, работающих во взаимодействии с единой диспетчерской службой СМП.

Установленный территориальной программой ОМС норматив финансовых затрат на единицу объема СМП, оказанной вне медицинской организации, учитывает затраты на любые выезды в соответствии с нормативом объема СМП. Поэтому безрезультатный вызов отдельно к оплате не представляется, но расчет тарифа по СМП производится с учетом среднестатистических показателей доли безрезультатных вызовов.

Понятие «безрезультатный вызов» определено в Приказе Минздравсоцразвития России № 942⁷ следующим образом: безрезультатные выезды – это случаи, когда больного не оказалось на месте, вызов был ложным (по данному адресу СМП не вызывали), не найден адрес, указанный при вызове, пациент оказался практически здоровым и не нуждался в помощи, больной умер до приезда бригады СМП, больной увезен до прибытия бригады СМП, больной обслужен врачом поликлиники до прибытия бригады СМП, больной отказался от помощи (осмотра), вызов отменен.

Статьи расходов по базовой программе ОМС утверждаются в рамках федеральной ПТГ на соответствующий период, а по территориальной программе ОМС – в рамках утверждаемой на региональном уровне ТПТГ.

Согласно ПТГ на 2016 г. структура тарифов включает следующие статьи расходов: расходы на заработную плату; начисления на оплату труда; прочие выплаты; приобретение лекарственных средств, расходных материалов, продуктов питания, мягкого инвентаря, медицинского инструментария, реактивов и химикатов, прочих материальных запасов; расходы на оплату лабораторных и инструментальных исследований, проводимых в других учреждениях (при отсутствии в медицинской организации лаборатории и диагностического оборудования); расходы на организацию питания (при отсутствии организованного питания в медицинской организации); расходы на оплату услуг связи, транспортных услуг, коммунальных услуг, работ и услуг по содержанию имущества; расходы на арендную плату и за пользование имуществом, оплату

⁴ Письмо Минздрава России от 21.12.2015 № 11-9/10/2-7796 «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год».

⁵ Распоряжение Правительства РФ от 28.12.2012 № 2599-р (ред. от 30.04.2014) «Об утверждении плана мероприятий («дорожной карты») «Изменения в отраслях социальной сферы, направленные на повышение эффективности здравоохранения».

⁶ Приказ Минздрава России от 29.12.2012 № 1706 (ред. от 13.02.2013) «Об утверждении методических рекомендаций по разработке органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации планов мероприятий («дорожных карт») «Изменения в отраслях социальной сферы, направленные на повышение эффективности здравоохранения в субъекте Российской Федерации».

⁷ Приказ Минздравсоцразвития России от 02.12.2009 № 942 «Об утверждении статистического инструментария станции (отделения), больницы скорой медицинской помощи».

программного обеспечения и прочих услуг; расходы на социальное обеспечение работников медицинских организаций, установленное законодательством РФ, расходы на приобретение основных средств (оборудование, производственный и хозяйственный инвентарь) стоимостью до ста тысяч рублей за единицу; прочие расходы.

В рамках ТПОМС данный перечень статей расходов, возмещаемых за счет средств ОМС, может быть расширен.

В пункте 155 Правил ОМС установлен вариант расчета тарифов для СМП – за 1 вызов. При этом, в соответствии с методикой расчета тарифов, учитываются как затраты медицинской организации, непосредственно связанные с оказанием СМП, так и затраты, необходимые для обеспечения деятельности медицинской организации, но не связанные с процессом оказания медицинской помощи.

СПОСОБЫ ОПЛАТЫ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ, ОКАЗАННОЙ ВНЕ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ, В РАМКАХ ПРОГРАММЫ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО СТРАХОВАНИЯ

Согласно ПГГ на 2016 г., при оплате СМП, оказанной вне медицинской организации (по месту вызова бригады СМП, в том числе специализированной, а также в транспортном средстве при медицинской эвакуации, исключая санитарно-авиационную), используется подушевой норматив финансирования в сочетании с оплатой за вызов СМП.

Правилами ОМС установлен расчет тарифа как за 1 вызов СМП, так и по подушевому нормативу финансирования медицинской организации на обслуживание прикрепленных к медицинской организации застрахованных лиц. Поскольку порядка прикрепления граждан к станциям СМП не существует, данный принцип расчета тарифов применим только для оплаты деятельности организаций, имеющих прикрепленных лиц (например, медицинские организации первого уровня). Отсутствие единого, нормативно регламентированного подхода к оплате СМП объясняет значительные различия применяемых вариантов оплаты на уровне субъектов РФ.

Выбор того или иного способа оплаты СМП должен определяться, в первую очередь, необходимостью удовлетворить потребность населения в скорой медицинской помощи.

Если рассматривать два основных способа оплаты – за вызов и по подушевому нормативу, – то при низком уровне обеспеченности населения СМП в целях интенсификации работы службы следует производить оплату за вызов по дифференцированным тарифам (профиль и тип бригады, цель вызова и др.). При высоком уровне обеспеченности населения СМП целесо-

образно оплачивать работу медицинских организаций СМП по подушевому нормативу. В случае если необходимо интенсифицировать оказание узкоспециализированной СМП, то оплату следует производить также по тарифу за единицу такой медицинской помощи.

ПОДУШЕВОЕ ФИНАНСИРОВАНИЕ

Организация скорой медицинской помощи требует обеспечения постоянной готовности службы СМП к оказанию помощи по экстренным показаниям («режим ожидания»). Такая готовность достигается за счет круглосуточной посменной работы медицинского персонала.

Данная особенность функционирования службы диктует необходимость финансового обеспечения подразделений СМП вне зависимости от объема оказанных услуг, и этой цели в наибольшей степени отвечает подушевое финансирование на обслуживаемое население.

Формально подушевое финансирование идет вразрез с принципами медицинского страхования, согласно которым поводом для оплаты оказанной медицинской помощи служит наступление страхового случая (случай оказания медицинской помощи). Однако для *обязательного* медицинского страхования такой вариант является приемлемым и во многих отношениях рациональным. Подушевой принцип финансирования оказания СМП позволяет без существенных финансовых рисков влиться в систему ОМС, так как обеспечивает функционирование соответствующих медицинских организаций по типу сметного бюджетного финансирования. При этом контроль за деятельностью медицинских организаций, оказывающих СМП вне медицинской организации, следует проводить на основе анализа выполнения единицы объема медицинской помощи, т. е. за выполненный вызов.

Подушевое финансирование оказания скорой медицинской помощи в составе подушевого норматива финансирования амбулаторно-поликлинического звена, в том числе в условиях фондодержания

Данный вариант применим только для медицинских организаций, оказывающих СМП наряду с другими видами медицинской помощи и финансируемые по подушевому принципу оплаты за оказание амбулаторно-поликлинической помощи прикрепленному застрахованному населению.

Суть этого варианта финансирования заключается в корректировке (повышении) подушевого норматива, рассчитанного для оказания амбулаторно-поликлинической помощи, с учетом средств, необходимых для оказания СМП.

Данный вариант является более сложным с технической точки зрения (в том числе для страховых медицинских организаций, перед которыми постав-

лена задача дифференцировать нормативы) и менее «прозрачным» в отношении оценки того, насколько правильно учитываются расходы на оказание СМП в составе общего подушевого норматива.

Элементы фондодержания в общем случае рациональны в применении к первичному звену, так как могут оказаться для медицинских организаций стимулом к сокращению числа направлений пациентов (или их самостоятельного обращения) в другие учреждения – в стационары, диагностические центры, учреждения более высокого иерархического уровня и т. д. – за счет более активной работы на первичном уровне. Это касается и вызовов СМП – эффективная профилактическая работа способна снизить обращаемость за СМП. Включение в подушевой норматив средств на оказание СМП служит также стимулом для развития неотложной медицинской помощи на уровне первичного звена.

Таким образом, фондодержание или его элементы целесообразно вводить в случаях подушевого финансирования медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную помощь (в том числе имеющих в своем составе подразделения СМП).

Следует учитывать, что объемы экстренной медицинской помощи, как правило, малопрогнозируемы, что ведет к значительным финансовым рискам первичного звена, работающего в условиях фондодержания. Поэтому целесообразно в подушевой норматив первичного звена включать расходы только на тот объем СМП, на который первичное звено может реально влиять.

Вариант оплаты за фактически оказанные объемы СМП по тарифу за вызов приведен в п. 6.1.4.

Подушевое финансирование на оказание скорой медицинской помощи

При этом варианте оплаты устанавливаются отдельные (самостоятельные) подушевые нормативы финансирования непосредственно СМП как для самостоятельных медицинских организаций, созданных исключительно для оказания СМП (станции СМП и т. п.), так и для медицинских организаций, имеющих в своем составе подразделения, оказывающие СМП.

Этот вариант является более рациональным по сравнению с предыдущим, поскольку дает медицинской организации четкое представление о средствах, поступающих на оказание СМП, что облегчает оптимизацию расходов.

Ниже будут рассмотрены особенности реализации именно данного варианта подушевого финансирования оказания СМП.

«Чистое» подушевое финансирование

В сложившейся практике под подушевым финансированием подразумевается и механизм планиро-

вания объемных и финансовых показателей, и непосредственно способ фактических расчетов оплаты за медицинскую помощь, оказанную конкретной медицинской организацией.

В данном подразделе рассматривается планирование и оплата СМП исходя только из подушевого норматива на обслуживаемое застрахованное население (или прикрепленное к АПУ, находящееся на обслуживаемой СМП территории).

Такой вариант оплаты позволяет сохранить принцип круглосуточного непрерывного функционирования службы СМП, исключая при этом финансовые риски страховой медицины, связанные с оплатой только за выполненные объемы СМП.

При расчете подушевого норматива необходимо учитывать как сложившиеся различия в объемах СМП в расчете на 1 жителя, оказываемой учреждениями в рамках одного субъекта и даже муниципального образования, так и условия работы СМП (радиус обслуживаемого участка, территориальная доступность пациента, обеспеченность кадрами первичного звена при оказании амбулаторной медицинской помощи, уровень организации службы СМП, качество ведения пациентов с хроническими заболеваниями, дифференциация объемов СМП в зависимости от территории обслуживания (город/район), и т. д.).

Сочетание подушевого норматива с оплатой за объем оказанных услуг

Можно выделить две разновидности сочетания подушевого норматива с оплатой за объем оказанных услуг:

- планирование объемов скорой медицинской помощи по подушевому нормативу с фактической оплатой за вызовы СМП;
- оплата медицинской помощи по подушевому нормативу финансирования в сочетании с оплатой за вызовы СМП (в качестве дополнительной оплаты).

Планирование объемов медицинской помощи по подушевому нормативу с фактической оплатой за вызовы скорой медицинской помощи

Данный вариант оплаты СМП по подушевому нормативу предполагает, что планирование финансовых средств на СМП осуществляется исходя из подушевого норматива на обслуживаемое застрахованное население (или прикрепленное к АПУ, находящимся на обслуживаемой СМП территории), а фактическая оплата производится за выполненные утвержденные объемы оказанной помощи по тарифу за 1 вызов.

Такой вариант используется в целом ряде территорий, но фактически он представляет собой способ оплаты за объем оказанных услуг с ограничением финансирования как при невыполнении плана вызовов, так и при его превышении. При этом главной

задачей медицинской организации становится выполнение утвержденных объемных показателей по вызовам. Финансовое состояние медицинской организации СМП при данном варианте оплаты напрямую зависит от объема оказанной медицинской помощи. Нехватка средств на содержание подразделений СМП зачастую компенсируется предоставлением платных медицинских услуг. Такое положение дел оказывает негативное влияние на качество СМП и ее доступность населению.

Таким образом, данный способ оплаты является нерациональным, поскольку не ориентирует медицинскую организацию на результат.

Оплата медицинской помощи по подушевому нормативу финансирования в сочетании с оплатой за вызов скорой медицинской помощи отдельных медицинских услуг

Данный способ оплаты предполагает сочетание чистого подушевого принципа оплаты СМП с оплатой отдельных медицинских услуг по тарифу за вызов.

При использовании этого способа оплаты требуется предварительно разделить объем средств, необходимых для оказания СМП, на средства, которые будут получены медицинской организацией за объем оказанных услуг, и средства, получаемые по подушевому нормативу (определяются остаточным методом после оценки потребности в средствах на оплату вызовов).

При этом следует иметь в виду, что при подушевом финансировании сам по себе факт того, что медицинская организация оказала скорую медицинскую помощь жителю территории, находящейся вне зоны обслуживания данной медицинской организацией, не является основанием для дополнительного финансирования. Подушевые нормативы исходят из сложившегося объема оказанной медицинской помощи и предполагают, что и раньше часть объемов СМП оказывалась лицам, застрахованным на других территориях (приписанных к другим медицинским организациям и т. д.).

Таким образом, оплата СМП, оказанной застрахованным лицам за пределами территории страхования, в том числе оказанной медицинскими организациями, не имеющими прикрепленного обслуживаемого населения, производится по тарифу за вызов.

Норматив стоимости 1 вызова целесообразно использовать в следующих случаях:

- при взаиморасчетах за лиц, застрахованных вне данной территории;
- при взаиморасчетах за лиц, обслуживаемых другой структурой СМП;
- при возмещении расходов подразделений СМП на наиболее затратные виды медицинской помощи, оказываемой при таких состояниях, как острый и повторный инфаркт миокарда, острые церебровас-

кулярные заболевания, в том числе требующие проведения тромболизиса, а также несчастные случаи при дорожно-транспортных происшествиях, роды и патология беременности;

- при необходимости интенсифицировать работу всей службы СМП или отдельных специализированных бригад СМП и расширить применение отдельных дорогостоящих видов медицинской помощи;
- при проведении контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по ОМС.

Расходы на такие виды деятельности, как оказание медицинской помощи неидентифицированным (в том числе неопознанным) или не застрахованным по ОМС пациентам, вызовы в связи с социально-значимыми или психиатрическими заболеваниями, дежурства выездных бригад СМП на массовых мероприятиях и при чрезвычайных ситуациях, а также транспортировка пациентов выездными бригадами СМП, не являющаяся медицинской эвакуацией, – могут быть оплачены в рамках территориальной программы ОМС при условии, что оплата такой деятельности предусмотрена территориальной программой государственных гарантий.

Основными документами, регламентирующими применение того или иного способа оплаты на уровне субъектов РФ являются ТПГТ на соответствующий период, тарифные соглашения, положения об оплате медицинской помощи в системе ОМС; имеется и ряд других уточняющих документов.

ОПЛАТА ПО ТАРИФУ ЗА ВЫЗОВ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Финансовое обеспечение скорой медицинской помощи вне медицинской организации за выполненный вызов является способом оплаты СМП, наиболее точно отражающим зависимость объема средств, направляемых на оплату медицинской помощи, от объемов оказанной медицинской помощи.

Тариф за выполненный вызов СМП может устанавливаться с учетом профиля бригады СМП, осуществившей вызов (фельдшерская, врачебная, педиатрическая, бригада интенсивной терапии и другие специализированные бригады). При этом может применяться коэффициент дифференциации в зависимости от повода к вызову (несчастный случай, внезапное острое заболевание, обострение хронического заболевания, патология беременности, роды, плановая перевозка больного, экстренная перевозка и др.), а также от результата вызова (результативный, безрезультативный, попутный).

Несмотря на то, что способ оплаты по тарифу за вызов является затратным, но в условиях низкого уровня обеспеченности населения скорой медицин-

Таблица 1. Достоинства и недостатки используемых способов оплаты скорой медицинской помощи

Способ оплаты	Достоинства	Недостатки
За вызов	• Позволяет получить детальную информацию об объемах и структуре услуг • Позволяет дифференцировать выездную работу в зависимости от характеристик выездной бригады, уровня сложности и/или затратности тех или иных манипуляций, транспортной доступности пациента и т. д. • Стимулирует выездную работу СМП или расширение тех или иных типов вызовов	• Способствует наращиванию финансовых расходов • Характеризуется непрогнозируемостью расходов • Стимулирует приписки, недостоверную статистику • Требуется детализированных расчетов всех видов вызовов • Имеет сильную сезонную зависимость • Создает финансовые риски в случае невыполнения объемных показателей
По подушевому нормативу на обслуживаемое население	• Обеспечивает принцип непрерывного круглосуточного обслуживания населения • Снижает финансовые риски для организаций СМП • Ограничивает общие расходы на СМП • Обеспечивает предсказуемость финансовых расходов • Обеспечивает простоту расчетов • Не имеет сезонности и не зависит от объема	• Не стимулирует оказание тех или иных специфических медуслуг • Не учитывает специфику оказанной помощи (тип выездной бригады, объем оказанной помощи). Получение оплаты по «средним» показателям делает экономически нецелесообразным ставить диагнозы под вопросом и исключать их, проводить диагностику в полном объеме. Отсутствие финансового стимула для выезда
По подушевому нормативу в сочетании с оплатой за вызов, не входящую в подушевой норматив	• Позволяет отдельно оплачивать т. н. рутинную СМП (работу общеврачебных и фельдшерских бригад) и одновременно стимулировать недостаточно развитые виды СМП (напр., с участием специализированных узкопрофильных бригад)	• Недостатки сглаживаются за счет сочетания достоинств подушевого принципа оплаты и оплаты за вызов
По подушевому нормативу за согласованные объемы работы	• Обеспечивает государственные гарантии населению по оказанию бесплатной и своевременной экстренной помощи в рамках ПГГ вне зависимости от наличия идентификационных признаков • Определяет поступление финансовых средств в зависимости от сезонного колебания числа вызовов	• Не учитывает специфику оказанной помощи, что делает информационную базу недостаточной для анализа деятельности СМП • Не стимулирует оказание тех или иных специфических медуслуг

ской помощью он стимулирует работу службы и позволяет наиболее полно компенсировать затраты медицинской организации на оказание СМП.

Сравнительная характеристика способов оплаты скорой медицинской помощи

В таблице 1 представлены достоинства и недостатки анализируемых способов оплаты СМП.

Сочетание подушевого норматива финансирования с оплатой за вызов СМП целесообразно использовать лишь после того, как будет достаточно точно определен удельный вес вызовов, подтвержденных полисами ОМС. К примеру, если этот удельный вес составит 50%, то по тарифам за вызов могут быть оплачены те случаи, когда полис предъявлен, и тогда затраты на оказание СМП в случаях, когда полис отсутствует, будут компенсироваться по подушевому нормативу (который, естественно, будет вдвое ниже, чем если бы не было оплаты по тарифам за вызов).

Если оплата услуг СМП производится только по тарифам за вызов, должен учитываться удельный вес вызовов, не подкрепленных наличием полиса ОМС. Если, как было указано в приведенном выше примере, полис предъявляется только в 50% случаев, тариф должен быть увеличен вдвое относительно рассчитанного на общее количество вызовов. Кроме того, требуется дифференциация тарифов на вызов в зави-

симости от того, какая бригада выезжала (фельдшерская или врачебная), был ли это результативный или безрезультатный вызов и т. д.

В методических рекомендациях Минздрава России «Скорая медицинская помощь в системе ОМС: этап становления, перспективы развития»⁸, оплата по подушевому тарифу признана оптимальным способом оплаты СМП. В качестве перспективного способа оплаты СМП рассматривается оплата медицинской помощи на основе стандартов (применяется в условиях полного финансового обеспечения объема медицинской помощи, предусмотренного соответствующими стандартами). Расчеты стоимости законченного случая СМП могут быть использованы для определения тех подушевых финансовых нормативов, на основе которых производится возмещение расходов учреждений, оказывающих СМП на условиях взаиморасчетов, в том числе – при фондодержании в амбулаторно-поликлинических учреждениях.

На уровне субъектов РФ основным нормативным документом, регламентирующим использование спо-

⁸ Письмо Минздрава России № 14-0/10/2-2564, ФФОМС № 7155/30 от 26.09.2012 «О направлении Методических рекомендаций «Скорая медицинская помощь в системе ОМС. Этап становления, перспективы развития»».

сوبا оплаты, является территориальная программа бесплатного оказания медицинской помощи. Согласно п. 6 Приложения 1 к Правилам ОМС, Комиссия по разработке территориальной программы ОМС рассматривает, в частности, предложения по способам оплаты медицинской помощи и тарифам на предмет их соответствия требованиям, установленным базовой программой и в дополнение к базовой программе, и, кроме того, рассматривает предложения страховых медицинских организаций по способам оплаты медицинской помощи, оказываемой застрахованным лицам, а также по тарифам и показателям доступности и качества медицинской помощи.

Документами, регламентирующими на уровне субъектов РФ методику расчетов тарифов и порядок оплаты оказанной медицинскими организациями медицинской помощи, являются тарифные соглашения на оплату медицинской помощи в системе ОМС и порядки оплаты медицинской помощи, оказанной по ОМС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 29.12.2015) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2016).
2. Федеральный закон от 29.11.2010 г. № 326-ФЗ (ред. от 12.03.2014 г.) «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации».
3. Постановление Правительства РФ от 19.12.2015 № 1382 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год».
4. Письмо Минздрава России от 21.12.2015 № 11-9/10/2-7796 «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год».
5. Приказ Минздрава России от 20.06.2013 № 388н «Об утверждении Порядка оказания скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи».
6. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 28.02.2011 г. № 158н (ред. от 09.09.2011 г.) «Об утверждении Правил обязательного медицинского страхования». (Зарегистрировано в Минюсте РФ 03.03.2011 г. № 19998).
7. Письмо Минздрава России № 14-0/10/2-2564, ФФОМС № 7155/30 от 26.09.2012 «О направлении Методических рекомендаций «Скорая медицинская помощь в системе ОМС. Этап становления, перспективы развития»».
8. Письмо Минздрава России № 11-9/10/2-7938, ФФОМС № 8089/21-и от 24.12.2015 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».

REFERENCES

1. Federal law of 21.11.2011 № 323-FZ (as amended on 29.12.2015) «On the basis of health protection in the Russian Federation» (with changes and additions entered into force on 01.01.2016).
2. Federal law of 29.11.2010 № 326-FZ (as amended on 12.03.2014) «On obligatory medical insurance in the Russian Federation».
3. The decree of the Government of the Russian Federation from 19.12.2015 № 1382 «On the Programme of state guarantees of free rendering to citizens of medical care for 2016».
4. Letter of the Ministry of health of Russia from 21.12.2015 № 11-9/10/2-7796 «On the formation and economic justification of territorial programs of state guarantees of free rendering to citizens of medical care for 2016».

5. Order of the Ministry of health of Russia № 388n dated 20.06.2013 «On approval of the Procedure of rendering emergency health service, including emergency specialized medical care».
6. The order of the Health Ministry of the Russian Federation dated 28.02.2011, № 158n (as amended on 09.09.2011) «On approval of Rules of obligatory medical insurance». (Registered in the Ministry of Justice of the Russian Federation 03.03.2011, № 19998).
7. Letter of the Ministry of health of Russia № 14-0/10/2-2564, FOMS № 7155/30 from 26.09.2012 «About the direction of the Methodical recommendations «Emergency medical services in the MHI system. The stage of formation, prospects of development».
8. Letter of the Ministry of health of Russia № 11-9/10/2-7938, FOMS № 8089/21-24.12.2015 «About the methodical recommendations on the methods of payment of medical aid at the expense of means of obligatory medical insurance».

Сведения об авторах

Обухова Ольга Валерьевна

заведующая отделением экономики и ресурсным обеспечением здравоохранения ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава РФ, канд. полит. наук

Адрес для переписки:

127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, 11

Телефон: +7 (495) 618-0097

E-mail: obuhova@mednet.ru

Кадыров Фарит Накипович

заместитель директора ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава РФ, доктор эконом. наук, профессор, заслуженный экономист РФ

Адрес для переписки:

127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, 11

Телефон: +7 (495) 618-0097

E-mail: kadyrov@mednet.ru

Брутова Анна Сергеевна

экономист отделения ценообразования высокотехнологичной медицинской помощи ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава РФ

Адрес для переписки:

127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, 11

Телефон: +7 (495) 618-0097

E-mail: brutova@mednet.ru

Базарова Ирина Николаевна

главный специалист отделения ценообразования высокотехнологичной медицинской помощи ФГБУ «Центральный НИИ организации и информатизации здравоохранения» Минздрава РФ

Адрес для переписки:

127254, Россия, Москва, ул. Добролюбова, 11

Телефон: +7 (495) 618-0097

E-mail: bazarova@mednet.ru

Writing committee:

Obukhova Olga Valer'evna

Head of the Department of Economics and Resource Provision of Public Health at the Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russia, Candidate of Political Sciences

Address for correspondence:

Dobrolyubova St., 11, Moscow, Russia, 127254

Tel: +7 (495) 618-0097

E-mail: obuhova@mednet.ru

Kadyrov Farit Nakipovich

Deputy Director of Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation, Doctor of Economic Sciences, Professor, Honored Economist of the Russian Federation

Address for correspondence:

Dobrolyubova St., 11, Moscow, Russia, 127254

Tel: +7 (495) 618-0097

E-mail: kadyrov@mednet.ru

Brutova Anna Sergeevna

Economist of the Department of Pricing of High-Tech Medical Services at the Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation

Address for correspondence:

Dobrolyubova St., 11, Moscow, Russia, 127254

Tel: +7 (495) 618-0097

E-mail: brutova@mednet.ru

Bazarova Irina Nikolaevna

Chief Specialist of the Department of Pricing of High-Tech Medical Services at the Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation

Address for correspondence:

Dobrolyubova St., 11, Moscow, Russia, 127254

Tel: +7 (495) 618-0097

E-mail: bazarova@mednet.ru

Фармакоэкономический анализ двойной таргетной неоадьювантной терапии у пациенток с HER2 позитивным раком молочной железы

В. И. Игнатьева, Г. Р. Хачатрян

Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием среди женщин. Подтип РМЖ с повышенной экспрессией рецепторов HER2 на поверхности опухолевых клеток характеризуется плохим прогнозом в отсутствии таргетной терапии. В настоящий момент предлагается использование нового подхода к лечению II-III стадий HER2 + РМЖ – двойной таргетной блокады рецептора HER2 комбинацией пертузумаба и трастузумаба в неоадьювантной терапии.

Целью настоящего исследования является проведение оценки экономической целесообразности неоадьювантной терапии с использованием пертузумаба и трастузумаба у пациенток с HER2 + РМЖ в РФ.

Материалы и методы. Проведены анализы «затраты–эффективность» и «затраты–полезность» с использованием марковской модели с тремя возможными состояниями: «без прогрессирования», «прогрессирование» и «смерть». Вероятности переходов между состояниями рассчитаны нами на основании результатов рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) NeoSphere, в котором изучалась эффективность двойной таргетной неоадьювантной терапии с использованием пертузумаба и трастузумаба, и исследования Slamon et al. При расчете затрат учитывались только затраты на лекарственную терапию, стоимость лекарственных препаратов определялась на основании зарегистрированных предельных цен для препаратов, включенных в ЖНВЛП. Проведены вероятностный и детерминистский анализы чувствительности результатов моделирования к колебаниям значений исходных параметров.

Результаты. Неоадьювантная терапия с использованием пертузумаба, трастузумаба и доцетаксела у пациенток с местно-распространенным (в т. ч. отечно-инфильтративным) или первично-операбельным HER2 + РМЖ по сравнению со схемой, включающей только трастузумаб и доцетаксел, потребовал увеличения затрат на 1 пациентку на 1,05 млн руб. При этом ожидаемая продолжительность жизни пациентки возросла на 1 год, а число лет жизни с поправкой на качество – на 1,06 QALY. Дополнительные затраты в расчете на 1 QALY составили 0,99 млн руб., что ниже величины, рекомендованной ВОЗ в качестве порога готовности платить – 3-кратного ВВП на душу населения (1,65 млн руб. в 2015 г.). Дополнительные затраты на 1 QALY оставались ниже порогового значения при увеличении стоимости комбинации пертузумаба и трастузумаба на 20%, снижении затрат на терапию прогрессирования на 20%, при увеличении ставки дисконтирования до 5%, а также при снижении горизонта моделирования до 20 лет и увеличении стоимости комбинации. В вероятностном анализе чувствительности включение пертузумаба в неоадьювантную терапию оставалось затратной–эффективной решением в большинстве симуляций.

Заключение. Использование двойной таргетной терапии (пертузумаб и трастузумаб) в комбинации с химиотерапией в неоадьювантном режиме у пациенток с HER2 + РМЖ в условиях российского здравоохранения с высокой вероятностью является экономически целесообразным решением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: HER2 позитивный рак молочной железы, трастузумаб, пертузумаб, неоадьювантная терапия, анализ «затраты–эффективность», анализ «затраты–полезность».

A Pharmacoeconomic Analysis of Dual-Targeted Neoadjuvant Therapy in Female Patients with HER2-Positive Breast Cancer

V. I. Ignatyeva, G. R. Khachatryan

The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Moscow, Russia

Introduction. Breast cancer is the most prevalent oncological disease among women. Its subtype with an increased expression of HER2 receptors on the surface of neoplastic cells has a poor prognosis in absence of targeted therapy. Today, a new approach to the treatment of II-III stages of HER2-positive breast cancer is proposed, i.e. neoadjuvant therapy with dual targeted blockade of HER2 receptors with a combination of pertuzumab and trastuzumab. The aim of the study was the economic evaluation of neoadjuvant therapy with pertuzumab and trastuzumab in female Russian patients with HER2-positive breast cancer.

Material and methods. Cost-effectiveness and cost-utility analyses with the use of Markov model were conducted for three possible states: «no progression», «progression» and «death». The probability of transition among these states was calculated from the results of NeoSphere randomized controlled trial dedicated to the efficacy of dual-targeted neoadjuvant therapy with pertuzumab and trastuzumab, and a study by Slamon et al. The calculation of costs considered only drug therapy; the cost of drugs was determined from the official price limits in the List of Vital and Essential Drugs. Probabilistic and deterministic analyses of the sensitivity of the results of modeling to variability of initial parameters were conducted.

Results. The non-adjuvant therapy of locally advanced (including inflammatory) and primary operable HER2-positive breast cancer in female patients with pertuzumab, trastuzumab and docetaxel required additional 1.05 million RUB per patient compared to the therapy with trastuzumab and docetaxel only. At the same time, it increased the life expectancy of patients by 1 year, and the quality-adjusted life years by 1.06 QALY. Additional cost per 1 QALY was 0.99 million RUB, which is below the threshold of willingness to pay recommended by WHO (three times the national annual GDP per capita, 1.65 million RUB in 2015). Additional costs of 1 QALY remained below the threshold in case of the 20% higher cost of pertuzumab and trastuzumab combination, 20% decrease of costs of progression therapy, and increase of discount rate up to 5%, and also in case of reduction of modeling horizon to 20 years and an increased cost of the combination. Probabilistic sensitivity analysis showed that the inclusion of pertuzumab into neoadjuvant therapy remained a cost-efficient solution in most simulations.

Conclusion. There is a high probability that the use of dual-targeted therapy with pertuzumab and trastuzumab in combination with neoadjuvant chemotherapy in female patients with HER2-positive breast cancer is an economically viable solution in conditions of Russian health care system.

KEYWORDS: HER2-positive breast cancer, trastuzumab, pertuzumab, neoadjuvant therapy, cost-effectiveness, cost-utility.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы является самым распространенным онкологическим заболеванием женщин как в развитых, так и в развивающихся странах [1]. В РФ на конец 2014 г. было зарегистрировано 599 430 больных с РМЖ, из них у 61 376 диагноз был установлен впервые в течение предшествующего года [2]. По данным за 2013 г., РМЖ имел наибольший удельный вес (17,0%) также и в структуре смертности женщин по причине злокачественных новообразований [3].

Примерно в 15–25% случаев РМЖ на поверхности опухолевых клеток наблюдается повышенная экспрессия рецепторов HER2 (рецепторов эпидермального фактора роста человека 2-го типа) – трансмембранного белка, в норме регулирующего деление и дифференцировку клеток. Этот биологический подтип РМЖ характеризуется агрессивным течением и плохим прогнозом при отсутствии специфического лечения [4]. Согласно результатам проведенного в 2014 г. эпидемиологического скрининга, частота случаев HER2 + РМЖ в РФ составляет 16,7% [5].

Использование трастузумаба, который представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, избирательно взаимодействующее с рецепторами HER2, в сочетании с химиотерапией позволяет значительно увеличить частоту ответов на лечение, время до прогрессирования и общую выживаемость женщин с метастатическим HER2 + РМЖ [6]. У женщин с первичным неметастатическим РМЖ использование трастузумаба в течение года в комбинации или последовательно с химиотерапией тоже улучшает показатели безрецидивной выживаемости и общую выживаемость [7, 8]. Положительные результаты использования трастузумаба стали предпосылкой для разработки других лекарственных препаратов, воздействующих на HER2-рецепторы, которые смогли бы увеличить терапевтическую эффективность трастузумаба при совместном или последовательном назначении. В результате был разработан препарат пертузумаб, который также представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, но взаимодействующее с другим доменом этих рецепторов.

Таким образом, трастузумаб и пертузумаб, связываясь с разными участками HER2, дополняют действие друг друга.

Клиническая эффективность комбинации трастузумаба и пертузумаба в сочетании с доцетакселом у женщин с метастатическим или местно прогрессирующим РМЖ была подтверждена в исследовании CLEOPATRA, продемонстрировавшем статистически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости [9]. В результате данная комбинация была рекомендована в качестве первой линии терапии при метастатическом или прогрессирующем РМЖ Национальной онкологической сетью США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) и Американским обществом клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology, ASCO) [10, 11]. В Канаде использование данной комбинации у женщин с метастатическим или прогрессирующим РМЖ было одобрено к финансированию после прохождения процедуры оценки технологий здравоохранения при условии достижения приемлемого уровня затратной эффективности [10].

Использование неoadъювантной (предшествующей оперативному вмешательству у первичных больных) терапии у пациенток с первично-операбельным или местно-распространенным РМЖ является важным этапом лечения. Его целью является обеспечение возможности проведения как хирургической операции при раке, признанном на момент постановки диагноза неоперабельным, так и органосохраняющей операции. Кроме того, данный подход позволяет оценивать противоопухолевую активность препаратов на основании непосредственного гистологического изучения материалов, полученных в ходе операции, в отличие от адъювантной терапии, при которой нужно полагаться на результаты методов визуализации или на отсроченные показатели, такие как выживаемость. Однако вопрос о достоверной взаимосвязи между достижением полного патоморфологического ответа (отсутствие инвазивных неопластических клеток при микроскопическом изучении первичной опухоли, удаленной в ходе операции) и выживаемостью пациентов остается открытым [12].

Результаты рандомизированного клинического испытания (РКИ) NeoSphere показали, что добавление пертузумаба к неоадьювантной терапии трастузумабом и доцетакселом повышает частоту достижения полного патоморфологического ответа у пациенток с местно-распространенным (в том числе отёчно-инфильтративным) или первично-операбельным HER2 + РМЖ [13]. Эти данные, а также высокая эффективность двойной таргетной терапии при метастатическом HER2 + РМЖ стали основанием для того, чтобы FDA¹ в сентябре 2013 г. дало ускоренное разрешение на использование этого подхода при лечении РМЖ [14]. В настоящий момент в рекомендациях NCCN включение пертузумаба в схемы неоадьювантной терапии у пациенток с ранним HER2 + РМЖ предлагается как одна из приемлемых опций [10].

В конце 2015 г. были представлены результаты 5-летнего наблюдения популяции пациенток, участвовавших в РКИ NeoSphere: выживаемость без прогрессирования была выше в группе, получавшей в составе неоадьювантной терапии пертузумаб, трастузумаб и доцетаксел, но различия не достигли статистической значимости [15].

В РФ пертузумаб зарегистрирован только в составе комбинированного препарата, содержащего также и трастузумаб, под торговым наименованием Бейодайм®. Фармакоэкономического анализа применения комбинации трастузумаба и пертузумаба в неоадьювантной терапии РМЖ в РФ до сих пор не проводилось, что обусловило актуальность настоящего исследования.

Целью исследования является проведение оценки экономической целесообразности неоадьювантной терапии с использованием пертузумаба и трастузумаба у пациенток с HER2 + РМЖ в РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящем исследовании были использованы методы фармакоэкономического анализа «затраты–эффективность» и «затраты–полезность»; в качестве исходов оценивались, соответственно, число лет сохраненной жизни и число лет жизни с поправкой на качество жизни – quality-adjusted life year, QALY.

Для проведения фармакоэкономического анализа нами была построена марковская модель, в которой оценивается число лет жизни, QALY и затраты для когорты пациенток с HER2 + РМЖ в зависимости от используемой неоадьювантной терапии, а именно:

4 цикла введения трастузумаба (нагрузочная доза 8 мг/кг, поддерживающая доза 6 мг/кг) в сочетании с доцетакселом (75 мг/м^2)² или та же комбинация в сочетании с пертузумабом (нагрузочная доза 840 мг, поддерживающая – 420 мг). После неоадьювантной терапии и хирургической операции всем пациенткам проводилась адьювантная химиотерапия по схеме FEC (3 цикла введения 5-фторурацила в дозе 600 мг/м^2 , эпирубина в дозе 90 мг/м^2 и циклофосфамида в дозе 600 мг/м^2) одновременно с введением трастузумаба (6 мг/кг, 13 циклов). Такая схема лечения полностью соответствует использовавшейся в РКИ NeoSphere [13].

На основании результатов моделирования был рассчитан инкрементный показатель затратной эффективности в двух вариантах: дополнительные затраты в расчете на 1 дополнительный год жизни и дополнительные затраты в расчете на 1 QALY.

В модели медиана возраста пациенток составила 50 лет, что совпадает с возрастом популяции в исследовании Neosphere. Моделировался период до конца жизни пациенток, который составил 28 лет исходя из того, что в РФ ожидаемая продолжительность жизни для женщин в возрасте 50 лет в РФ составляет 78 лет [16].

Структура модели

Длительность цикла в модели (период времени между переходами из одного состояния в другое) была принята равной 1 месяцу. Путь в модели для всех пациенток начинается с состояния «без прогрессирования», в котором они могут оставаться либо перейти в состояние «прогрессирование», в котором они также могут находиться в течение нескольких циклов. Риск смерти (конечное состояние в модели) существует для пациентов и в состоянии прогрессирования, и в состоянии без прогрессирования (рис. 1).

Определение вероятностей переходов между состояниями

Вероятности переходов, использованные при построении марковской модели, показаны в таблице 1.

Вероятность прогрессирования для группы пациенток, получавших в неоадьювантной терапии только трастузумаб, была рассчитана нами на основании данных о выживаемости без прогрессирования в РКИ NeoSphere в соответствии с опубликованными рекомендациями по расчету вероятностей переходов в экономических моделях, использующих анализ выживаемости (см. Приложение 1) [17]. Вероятность прогрессирования для получавших комбинацию пертузумаба

¹ FDA – Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, один из федеральных исполнительных департаментов США, в функции которого входит защита общественного здоровья путем обеспечения эффективности и безопасности лекарственных препаратов, предназначенных для использования у людей.

² В исследовании NeoSphere было разрешено повышение дозы до 100 мг/м^2 , но информации о частоте повышения дозы в изучаемой популяции не приведено, поэтому при моделировании эта возможность не учитывалась.



Рис. 1. Структура марковской модели.

Таблица 1. Вероятности переходов между состояниями, использованные при построении марковской модели

Исходные состояния	Состояние после перехода		
	Без прогрессирования	Прогрессирование	Смерть
Без прогрессирования	0,9964	0,0032 – трастузумаб 0,0021 – пертузумаб + трастузумаб	0,0004 – 0,0290*
Прогрессирование	0	0,9710**	0,0289***
Смерть	0	0	1

* В зависимости от времени нахождения в модели и, соответственно, возраста пациенток

** До 11 лет (132 цикла) нахождения в модели, после чего значение становится равным нулю

*** Взвешенное значение для популяции, в которой 66% пациенток получают в 1-й линии таргетную терапию и 34% только химиотерапию

и трастузумаба в неоадьювантной терапии рассчитывалась на основании соответствующей вероятности для группы, получавшей только трастузумаб, и показателя пропорционального риска (hazard ratio, HR), приведенного в исследовании NeoSphere, – 0,69 [15].

Вероятность смерти в состоянии без прогрессирования для обеих рассматриваемых схем неоадьювантной терапии была принята равной вероятности смерти в общей популяции женщин соответствующего возраста в РФ [16]. Поскольку в РКИ NeoSphere данные по общей выживаемости еще не были получены, вероятность смерти для пациенток в состоянии прогрессирования определялась на основании результатов исследования Slamon et al. с использованием такого же подхода, как и для вероятности прогрессирования [6]. Вероятность смерти рассчитывалась отдельно для двух групп пациенток: получавших в первой линии после прогрессирования таргетную терапию и получавших только химиотерапию; далее для моделирования использовался взвешенный показатель, где за вес принималась доля женщин, составивших каждую из групп. По данным маркетингового исследования, предоставленным компанией «Roche», в 2015 г. только у 66% пациенток в 1-й линии химиотерапии при метастатическом HER2 + РМЖ использовалась таргетная терапия.

Изучение популяционных раковых регистров показало, что после определенного числа лет от момента постановки диагноза смертность среди онкологических пациентов становится примерно равной смертности среди всего населения. Длительность указанного промежутка различается в зависимости от локализации злокачественного новообразования. Было показано, что для женщин, у которых диагноз РМЖ был поставлен в возрасте от 45 до 54 лет, он составляет 17 лет³ [18]. Чтобы отразить эти изменения выживаемости в построенной марковской модели, было принято допущение, что спустя 11 лет после постановки диагноза вероятность прогрессирования становится равной нулю.

Определение ожидаемого числа лет жизни и QALY для моделируемой популяции

Число лет жизни в модели рассчитывалось как сумма вероятностей нахождения в данном состоянии в каждом цикле, умноженная на длительность цикла. Общее число лет жизни в модели в свою очередь рас-

³ Спустя 17 лет после постановки диагноза РМЖ женщинам в возрасте 45–54 лет вероятность выживания в течение 5 лет в этой группе составила более 95% от величины данного показателя для всех женщин соответствующего возраста.

Таблица 2. Значения полезности, использованные при расчете числа QALY

Состояние	Значение полезности, использованное для моделирования
Без прогрессирования, 1-й год после постановки диагноза	0,97
Без прогрессирования, последующие годы после постановки диагноза	0,99
Прогрессирование	0,68

считывалась как сумма лет жизни в состояниях без прогрессирования и прогрессирование.

Общее число QALY в модели для изучаемой популяции пациенток с HER2 + РМЖ вычислялось как сумма числа лет жизни без прогрессирования и в состоянии прогрессирования, умноженных на соответствующие коэффициенты полезности для этих состояний. И использованные нами значения коэффициентов полезности были извлечены из систематического обзора исследований «затраты-полезность» в онкологии в рамках исследования, изучавшего затратную эффективность использования комбинации пертузумаба и трастузумаба в неоадъювантной терапии РМЖ в Канаде [19].

Поскольку моделировался длительный временной период, требовалось отразить снижение ценности отдаленных последствий по сравнению с наблюдаемыми в настоящий момент, и с этой целью число QALY для каждой из сравниваемых групп было дисконтировано. Величина ставки дисконтирования была принята равной 3,5% на основании рекомендаций NICE⁴ (в России нет общепринятых рекомендаций по величине ставки дисконтирования).

Значения параметров, использованных для моделирования исходов, показаны в таблице 2.

Определение затрат на моделируемую популяцию

Общие затраты рассчитывались как сумма затрат на неоадъювантную и адъювантную химиотерапию после постановки диагноза и химиотерапию при прогрессировании РМЖ. Затраты на оперативное лечение, лучевую терапию или лекарственную терапию, назначаемую пациенткам с РМЖ с положительными гормональными рецепторами, в модели не учитывались, так как предполагалось, что частота использования этих методов не будет различаться для сравниваемых групп.

Затраты на неоадъювантную и адъювантную химиотерапию после постановки диагноза учитывались однократно в момент входа пациентки в модель. За-

траты на химиотерапию при прогрессировании учитывались для каждого месяца нахождения в состоянии прогрессирования. Было принято допущение, что химиотерапию начинают проводить всем пациенткам, переходящим в состояние прогрессирования, и продолжают до момента смерти.

Схемы химиотерапии (используемые препараты, дозировка и периодичность введения) для неоадъювантной и адъювантной терапии были такими же, как в исследовании NeoSphere [13], для химиотерапии при прогрессировании они определялись на основании отечественных клинических рекомендаций [20, 21]. Для расчета средних затрат на месяц проведения химиотерапии были определены – на основании данных маркетингового исследования, предоставленных компанией «Roche», – следующие параметры: частота использования различных схем, длительность (число циклов химиотерапии) 1-й, 2-й и 3-й линий химиотерапии при метастатическом HER2 + РМЖ, а также вероятность перехода с одной линии на другую (табл. 3). Цены на лекарственные препараты, используемые для проведения химиотерапии, определяли, исходя из зарегистрированных предельных цен на препараты, включенные в перечень ЖНВЛП, с учетом оптовой торговой надбавки (10%) и НДС (10%). Для препаратов, не включенных в перечень ЖНВЛП, цена определялась на основании данных о государственных закупках этих препаратов в 2015 г.

Средние затраты на 1 месяц проведения химиотерапии при прогрессировании были рассчитаны как отношение суммы средних затрат на 1 пациентку в каждой линии (с учетом вероятности перехода на следующую линию) к общей длительности терапии во всех трех линиях.

Затраты, связанные с возникновением нежелательных явлений при проведении химиотерапии, и влияние последних на качество жизни в модели не учитывались. Такое решение основывалось на том, что частота развития серьезных нежелательных явлений (≥ 3 степени тяжести) при разных вариантах проведения неоадъювантной терапии статистически значимо не различалась [13].

При определении затрат в модели была использована та же ставка дисконтирования, что и при моделировании исходов – 3,5%.

Значения параметров, использованных в моделировании затрат, представлены в таблице 4.

⁴ National Institute of Clinical Excellence, NICE – независимый орган в системе здравоохранения Великобритании, в функции которого входит выработка рекомендаций по финансированию технологий здравоохранения в системе национальной службы здравоохранения.

Таблица 3. Частота использования различных схем химиотерапии, длительность ее проведения и стоимость при метастатическом HER2 + РМЖ

Показатель		1 линия	2 линия	3 линия
Средняя длительность химиотерапии, нед.		34,4	29,7	38,1
Частота перехода на следующую линию, %		72	91	
Частота назначения, %	Трастузумаб + гормонотерапия	13,70	15,40	10,10
	Трастузумаб + таксаны	34,90	28,30	14,60
	Трастузумаб + любая другая химиотерапия	12,20	16,20	18,40
	Трастузумаб + лапатиниб +/- любая другая терапия	0,30	2,40	4,40
	Лапатиниб + любая гормонотерапия	0,90	7,30	3,80
	Лапатиниб + любая химиотерапия	3,80	11,70	9,50
	Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел	0	2,00	5,70
	Химиотерапия с включением доцетаксела	7,80	2,80	4,40
	Химиотерапия с включением паклитаксела	8,40	2,40	1,90
	Другая химиотерапия	17,70	11,30	21,30
	Трастузумаб эмтанзин	0,30	0	5,70
Средние затраты на 1 пациентку в данной линии, руб.		974 295	1 013 437	1 560 169

Таблица 4. Затраты на лекарственное лечение РМЖ, использованные в модели

Лекарственное лечение	Затраты, руб.
Бейодайм (пертузумаб 420 мг, трастузумаб 440 мг), цена одной упаковки	345 000
Неoadъювантная терапия с использованием пертузумаба и трастузумаба; все затраты на лекарственную терапию, назначаемую при постановке диагноза РМЖ	2 952 203
Неoadъювантная терапия с использованием только трастузумаба; все затраты на лекарственную терапию, назначаемую при постановке диагноза РМЖ	1 570 637
Проведение химиотерапии при прогрессировании, 1 месяц	115 976

Анализ чувствительности

Нами была изучена зависимость инкрементного показателя эффективности затрат от следующих основных допущений, сделанных при моделировании и проведении расчетов: длительности моделирования, величины ставки дисконтирования, колебаний стоимости препарата бейодайм и изменений затрат на терапию состояния прогрессирования в пределах $\pm 20\%$.

При моделировании источником исходных данных чаще всего служат клинические исследования. Однако полученное в исследовании значение показателя может отличаться от его истинного значения в генеральной совокупности, т. е. возникает так называемая неопределенность параметров, или неопределенность второго порядка. Для того чтобы оценить, насколько неопределенность исходных параметров влияет на результаты моделирования, проводится вероятностный анализ чувствительности. При выполнении данной части исследования мы следовали рекомендациям рабочей группы ISPOR⁵ и Briggs et al. [22, 23]. Вначале были опреде-

лены интервалы, в пределах которых могут находиться значения вероятности переходов в марковской модели (см. Приложение 2). Затем были проведены 1000 симуляций, в каждой из которых случайным образом выбирались возможные значения вероятностей переходов и рассчитывались соответствующие значения числа лет жизни, QALY и затраты для сравниваемых вариантов лечения. Результаты симуляций (разница в затратах и эффективности) были представлены графически.

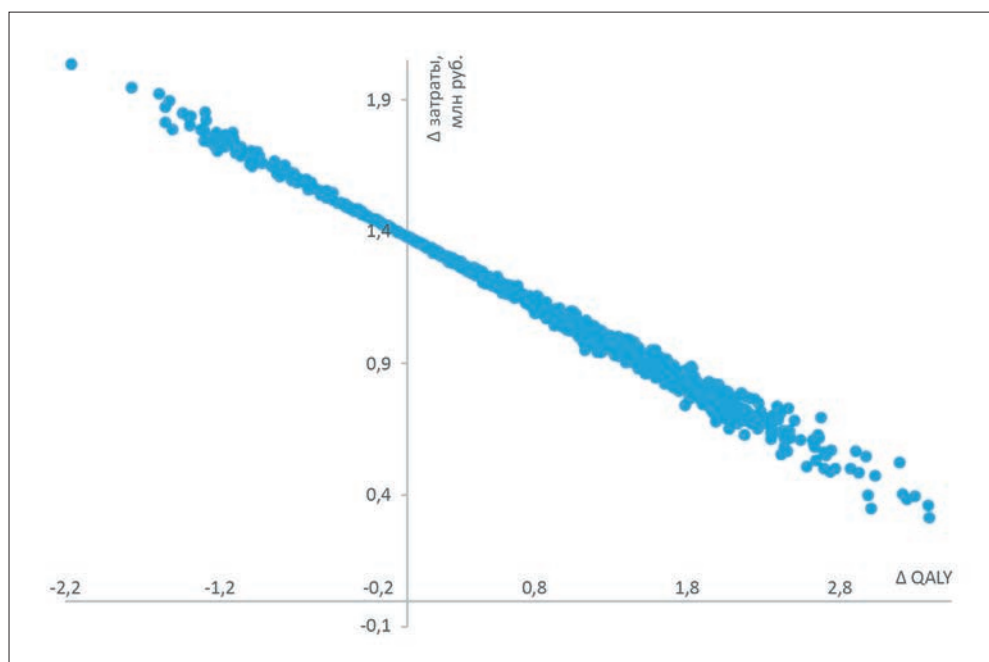
РЕЗУЛЬТАТЫ

Моделирование периода до конца жизни больных показало, что в случае использования в неoadъювантной терапии трастузумаба в комбинации с доцетакселом средние затраты на 1 пациентку составляют 2,53 млн руб., а при включении в неoadъювантную терапию пертузумаба, они увеличиваются до 3,59 млн руб., но при этом увеличивается и показатель эффективности с 12,3 до 13,36 QALY. Разница в ожидаемых годах сохраненной жизни тоже значительна, хотя и менее выражена (12,66 и 13,66, соответственно), что связано с более высокой продолжительностью жизни в состоянии без прогрессирования и увеличением полезности этого состояния при включении в неoadь-

⁵ ISPOR - International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Международное общество по фармакоэкономике и оценке исходов.

Таблица 5. Результаты моделирования

Показатели	Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел	Трастузумаб + доцетаксел	Разница
Годы жизни в состоянии без прогрессирования	13,21	11,98	1,23
Годы жизни в состоянии прогрессирования	0,45	0,68	–0,23
QALY в состоянии без прогрессирования	13,06	11,84	1,22
QALY в состоянии прогрессирования	0,30	0,46	–0,16
Затраты на неоадьювантную и адьювантную терапию, назначаемую при постановке диагноза, руб.	2 952 203,28	1 570 637,28	1 381 566,00
Затраты на лечение прогрессирования, руб.	633 250,59	960 306,30	–327 055,72
Дополнительные затраты в расчете на дополнительный год жизни, руб.	1 053 819,62		
Дополнительные затраты в расчете на дополнительный QALY, руб.	992 652,28		

**Рис. 2. Результаты вероятностного анализа чувствительности.****Таблица 6. Результаты детерминистского анализа чувствительности**

Изменяемые параметры моделирования	Новое значение параметра	Величина дополнительных затрат на 1 QALY	Новое значения параметра	Величина дополнительных затрат на 1 QALY
Ставка дисконтирования, %	0%	537 657	5%	1 251 444
Горизонт моделирования, годы	20	1 304 978	50	878 609
Стоимость бейодайма, руб.	–20%	673 100	+20%	1 312 205
Затраты на терапию состояния прогрессирования, руб.	–20%	1 054 226	+20%	931 078

ювантную терапию пертузумаба. Дополнительные затраты в расчете на дополнительный год жизни составили 1,05 млн руб., а в расчете на 1 QALY – 0,99 млн руб. (табл. 5).

Проведение вероятностного анализа чувствительности показало, что неоадьювантная терапия с включением пертузумаба была более эффективной альтер-

нативой в 84,4% симуляций; при этом в 63,4% симуляций дополнительные затраты в расчете на 1 QALY не превышали 1,6 млн руб. – 3-кратного размера ВВП на душу населения в РФ⁶ в 2015г. [24, 25] (рис. 2).

⁶ По данным Госкомстата РФ, в 2015 г. ВВП составил в текущих ценах 80 412,5 млрд руб., население – 146,3 млн человек

При изучении влияния основных допущений на результаты моделирования наиболее значимые колебания величины инкрементного показателя затратной эффективности наблюдались при изменении ставки дисконтирования и стоимости Бейодайма® (табл. 6). Без дисконтирования величина дополнительных затрат в расчете на QALY уменьшалась до 537,7 тыс. руб., тогда как при увеличении ставки дисконтирования до 5% этот показатель возрастал до 1,25 млн руб. При изменении стоимости Бейодайма® в пределах $\pm 20\%$ дополнительные затраты на QALY изменялись в пределах 0,67 – 1,31 млн руб.

ОБСУЖДЕНИЕ

В построенной марковской модели неоадьювантная терапия с использованием пертузумаба и трастузумаба у пациенток с местно-распространенным (в том числе отёчно-инфильтративным) или первично-операбельным HER2 + РМЖ оказалась более эффективной, но и более затратной альтернативой в сравнении с неоадьювантной терапией, включавшей только трастузумаб. Дополнительный эффект при добавлении пертузумаба в неоадьювантную терапию составил 1,06 QALY на пациентку, при этом затраты возросли на 1,05 млн руб. Таким образом, дополнительные затраты в расчете на 1 QALY составили 0,99 млн руб., что ниже величины, рекомендованной ВОЗ в качестве порога готовности платить – 3-кратного ВВП на душу населения (в 2015 г. эта величина в РФ составила 1,65 млн руб.).

Зарубежными исследователями также были получены результаты, позволившие им сделать вывод об экономической целесообразности добавления пертузумаба к неоадьювантной терапии. Так, в опубликованном в 2015 г. канадском исследовании, в модели, тоже основывавшейся на результатах РКИ NeoSphere, инкрементный показатель затратной эффективности составил \$25 388 на 1 QALY [19]. В этом исследовании из-за отсутствия реальных данных выживаемость моделировалась на основании выявленной в РКИ NeoSphere статистической значимой разницы в частоте полного патоморфологического ответа.

Золотым стандартом доказательства эффективности нового метода лечения онкологического заболевания является увеличение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, продемонстрированные в РКИ. Такой подход абсолютно оправдан для новообразований с низкой выживаемостью. Однако в случае ранних стадий, когда терапия может привести фактически к излечению заболевания, подобные требования означают, что для пациентов будет ограничен доступ к эффективному методу лечения в течение длительного времени, необходимого для получения результатов по общей выживаемости. Эта идея привела к изменению подходов к оценке новых

лекарственных препаратов и при их регистрации, и при принятии решений об их финансировании. При этом значительную роль играет их использование в неоадьювантной терапии, так как появляется возможность быстро оценить такой исход, как полный патоморфологический ответ на основании гистологического изучения материалов, полученных в ходе операционного вмешательства. В проводившихся систематических обзорах и выполненных на их основе мета-анализах было четко показано, что общая выживаемость у пациенток с РМЖ, достигших полного патоморфологического ответа, выше, чем у пациенток с резистентным заболеванием (анализ на уровне пациентов). Однако при сравнении результатов различных исследований между собой увеличения выживаемости пропорционально увеличению частоты полного патоморфологического ответа не наблюдалось. Авторы обзоров предполагают, что это может быть связано с тем, что в большинстве включенных исследований популяции пациенток с РМЖ были слишком гетерогенны, что могло замаскировать эту взаимосвязь [12, 26].

В силу отсутствия данных по общей выживаемости в исследовании NeoSphere, мы моделировали вероятность смерти в модели, используя данные из нескольких источников. Это позволило нам отразить в модели реальную российскую практику – треть женщин с распространенным HER2 + РМЖ не получают таргетную терапию. Наша модель также опиралась на первые опубликованные результаты по выживаемости без прогрессирования в изучаемых популяциях в Neosphere, хотя статистически значимых различий в выживаемости выявлено не было [15]. Согласно рекомендациям ISPOR, отсутствие статистической значимости результатов исследований не является препятствием к их использованию в моделировании, но при этом обязательно изучение влияния возможного колебания значений этих показателей на результаты моделирования в вероятностном анализе чувствительности [27]. В нашем исследовании было показано, что в большинстве симуляций (63,4%) добавление пертузумаба к неоадьювантной терапии оставалось затратно-эффективной альтернативой.

Принятые нами допущения о частоте проведения и длительности химиотерапии при прогрессировании могли привести к некоторой переоценке этих затрат. Тем не менее дополнительно проведенный анализ показал, что при снижении затрат на терапию состояния прогрессирования на 20% инкрементный показатель затратной эффективности остается ниже пороговой величины готовности платить.

Поскольку в РФ нет общепринятых рекомендаций по величине ставки дисконтирования при клинко-экономическом моделировании, представлялось по-

лезным изучить влияние изменений этой ставки на результаты определения затрат. Согласно полученным данным, если дисконтирование не проводится (ставка дисконтирования – 0%), то дополнительные затраты в расчете на 1 QALY становятся меньше величины ВВП на душу населения, что, согласно рекомендациям ВОЗ, свидетельствует о высокой затратной эффективности препарата. При увеличении ставки дисконтирования до 5% инкрементный показатель затратной эффективности возрастает, но остается ниже порогового значения.

Подводя итог сказанному выше, следует подчеркнуть, что имеющиеся в настоящий момент данные свидетельствуют о клинической эффективности двойной таргетной терапии в неoadъювантном режиме у пациенток с местно-распространенным (в том числе отёчно-инфильтративным) или первично-операбельным HER2 + РМЖ, а проведенное моделирование позволяет предположить, что использование данного метода экономически целесообразно. В то же время отсрочка решения о введении в практику этого подхода до момента появления более точных и «твердых» данных будет означать, что в течение значительного периода времени для пациенток с РМЖ будет закрыт доступ к методу лечения, способному продлить их жизнь в здоровом состоянии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно результатам проведенного фармакоэкономического анализа, использование двойной таргетной терапии комбинацией пертузумаба и трастузумаба с химиотерапией в неoadъювантном режиме у пациенток с HER2 + РМЖ с высокой вероятностью является экономически целесообразным решением в условиях российского здравоохранения, так как эффективность лечения повышается, при этом дополнительные затраты на 1 QALY не достигают порогового значения готовности платить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бюллетень Всемирной организации здравоохранения. Рак молочной железы: профилактика и борьба. URL: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/ru/> (дата обращения: 15.12.2015).
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена. 2015; 236 с.
3. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М., 2015. 250 с.
4. Ross J. S., Slodkowska E. A., Symmans W. F., et al. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist*. 2009; 14(4): 320–368.
5. Поддубная И. В., Франк Г. А., Ягудина Р. И., Королева Н. И., Завалишина Л. Э. Эпидемиологическая программа скрининга HER2-статуса у больных раком молочной железы: результаты 2014 года. *Современная онкология*. 2015; 17(3): 53–60.
6. Slamon D. J., Leyland-Jones B., Shak S., et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001; 344(11): 783–792.
7. Piccart-Gebhart M. J., Procter M., Leyland-Jones B., et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353(16): 1659–1672.
8. Romond E. H., Perez E. A., Bryant J., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353(16): 1673–1684.
9. Kawajiri H., Takashima T., Kashiwagi S., et al. Pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2015; 15(1): 17–26.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer. Version 1.2016. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (дата обращения: 15.12.2015).
11. Giordano S. H., Temin S., Kirshner J. J., et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014; 32(19): 2078–2099.
12. Cortazar P., Zhang L., Untch M., et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014; 384(9938): 164–172.
13. Gianni L., Pienkowski T., Im Y. H., et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13(1): 25–32.
14. Amiri-Kordestani L., Wedam S., Zhang L., et al. First FDA approval of neoadjuvant therapy for breast cancer: pertuzumab for the treatment of patients with HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(21): 5359–5364.
15. Gianni L., Pienkowski T., Im Y. H., et al. Five-year analysis of the phase II NeoSphere trial evaluating four cycles of neoadjuvant docetaxel (D) and/or trastuzumab (T) and/or pertuzumab (P). 2015 ASCO Annual Meeting. Abstract № 505. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 505).
16. Таблица смертности населения РФ для календарного года 2010. URL: http://www.demoscope.ru/weekly/ssp/rus_it.php?year=52 (дата обращения: 25.01.2016).
17. Diaby V., Adunlin G., Montero A. J. Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial. *Pharmacoeconomics*. 2014; 32(2): 101–108.
18. Dal Maso L., Guzzinati S., Buzzoni C., et al. Long-term survival, prevalence, and cure of cancer: a population-based estimation for 818 902 Italian patients and 26 cancer types. *Ann Oncol*. 2014; 25(11): 2251–2260.
19. Attard C. L., Pepper A. N., Brown S. T., et al. Cost-effectiveness analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab therapy for locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer in Canada. *J Med Econ*. 2015; 18(3): 173–188.
20. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком молочной железы «Ассоциации онкологов России». Ассоциация онкологов России (АОР). 2014. URL: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/24.pdf> (дата обращения: 16.12.2015).
21. Стенина М. Б., Владимиров А. Ю., Гладков О. А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. 2015; № 4 (спецвыпуск): 99–115.
22. Caro J. J., Briggs A. H., Siebert U., Kuntz K. M., Force I.-S.M.G.R.P.T. Modeling good research practices – overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force – 1. *Value Health*. 2012; 15(6): 796–803.
23. Briggs A., Claxton K., Sculpher M. J. Decision modelling for health economic evaluation. – Oxford [u.a.]: Oxford Univ. Press. 2006: 237 pp.
24. Федеральная служба государственной статистики. Национальные счета. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/accounts/# (дата обращения: 15.02.2016).
25. Федеральная служба государственной статистики. Демография. Численность и состав населения. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/ (дата обращения: 15.02.2016).

26. Berruti A., Amoroso V., Gallo F., et al. Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: a meta-regression of 29 randomized prospective studies. *J Clin Oncol.* 2014; 32(34): 3883–3891.
 27. Weinstein M. C., O'Brien B., Hornberger J., et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Modeling Studies. *Value Health.* 2003; 6(1): 9–17.
 28. Guyot P., Ades A. E., Ouwens M. J., Welton N. J. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol.* 2012; № 12: 9–22.
- ## REFERENCES
1. Bulletin of the World Health Organization Breast cancer: prevention and control. URL: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/r/> (date of access: 15.12.2015).
 2. Kaprin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V., editors. The state of oncologic aid to the population of Russia in 2014. Moscow: P. A. Herzen Federal Cancer Research Institute of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2015 (in russian); 236 p.
 3. Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Ed. by A. D. Kaprin, V. V. Starinsky, G. V. Petrova. Moscow: P. A. Herzen Federal Cancer Research Institute of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2015 (in russian); 250 p.
 4. Ross J. S., Slodkowska E. A., Symmans W. F., et al. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist.* 2009; 14(4): 320–368.
 5. Poddubnaya I. V., Frank G. A., Yagudina R. I., Koroleva N. I., Zavalishina L. E. The results of Epidemiological HER2 screening program in patients with breast cancer in 2014. *Journal of modern oncology.* 2015; 17(3): 53–60.
 6. Slamon D. J., Leyland-Jones B., Shak S., et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001; 344(11): 783–792.
 7. Piccart-Gebhart M. J., Procter M., Leyland-Jones B., et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353(16): 1659–1672.
 8. Romond E. H., Perez E. A., Bryant J., et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353(16): 1673–1684.
 9. Kawajiri H., Takashima T., Kashiwagi S., et al. Pertuzumab in combination with trastuzumab and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2015; 15(1): 17–26.
 10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast Cancer. Version 1.2016. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf (date of access: 15.12.2015).
 11. Giordano S. H., Temin S., Kirshner J. J., et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2014; 32(19): 2078–2099.
 12. Cortazar P., Zhang L., Untch M., et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014; 384(9938): 164–172.
 13. Gianni L., Pienkowski T., Im Y. H., et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(1): 25–32.
 14. Amiri-Kordestani L., Wedam S., Zhang L., et al. First FDA approval of neoadjuvant therapy for breast cancer: pertuzumab for the treatment of patients with HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2014; 20(21): 5359–5364.
 15. Gianni L., Pienkowski T., Im Y. H., et al. Five-year analysis of the phase II NeoSphere trial evaluating four cycles of neoadjuvant docetaxel (D) and/or trastuzumab (T) and/or pertuzumab (P). 2015 ASCO Annual Meeting. Abstract № 505. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 505).
 16. Table of mortality of the Russian population for the calendar year 2010. URL: http://www.demoscope.ru/weekly/ssp/rus_lt.php?year=52 (date of access: 25.01.2016).
 17. Diaby V., Adunlin G., Montero A. J. Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial. *Pharmacoeconomics.* 2014; 32(2): 101–108.
 18. Dal Maso L., Guzzinati S., Buzzoni C., et al. Long-term survival, prevalence, and cure of cancer: a population-based estimation for 818 902 Italian patients and 26 cancer types. *Ann Oncol.* 2014; 25(11): 2251–2260.
 19. Attard C. L., Pepper A. N., Brown S. T., et al. Cost-effectiveness analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab therapy for locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer in Canada. *J Med Econ.* 2015; 18(3): 173–188.
 20. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with breast cancer. Association of oncologists of Russia. The Association of Russian oncologists (AOR). 2014. URL: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/24.pdf> (date of access: 16.12.2015).
 21. Stenina M. B., Vladimirova L. Y., Gladkov O. A., etc. Practical recommendations for drug treatment of breast cancer. 2015; No. 4 (special issue): 99–115.
 22. Caro J. J., Briggs A. H., Siebert U., Kuntz K. M., Force I.-S.M.G.R.P.T. Modeling good research practices – overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force – 1. *Value Health.* 2012; 15(6): 796–803.
 23. Briggs A., Claxton K., Sculpher M. J. Decision modelling for health economic evaluation.—Oxford [u.a.]: Oxford Univ. Press. 2006: 237 pp.
 24. Federal state statistics service. National accounts. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/accounts/# (date of access: 15.02.2016).
 25. Federal state statistics service. Demographics. The size and composition of the population. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/ (date of access: 15.02.2016).
 26. Berruti A., Amoroso V., Gallo F., et al. Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: a meta-regression of 29 randomized prospective studies. *J Clin Oncol.* 2014; 32(34): 3883–3891.
 27. Weinstein M. C., O'Brien B., Hornberger J., et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Modeling Studies. *Value Health.* 2003; 6(1): 9–17.
 28. Guyot P., Ades A. E., Ouwens M. J., Welton N. J. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol.* 2012; № 12: 9–22.

Сведения об авторах:

Игнатьева Виктория Игоревна

научный сотрудник Лаборатории оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, магистр общественного здоровья

Адрес для переписки:

117485, г. Москва, ул. Бутлерова, д. 12

Телефон: +7 (495) 921-1089

E-mail: ignateva@hta-rus.ru

Хачатрян Георгий Рубенович

научный сотрудник Лаборатории оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ

Адрес для переписки:

117485, г. Москва, ул. Бутлерова, д. 12

Телефон: +7 (495) 921-1089

E-mail: gkh@hta-rus.ru

Writing committee:**Ignatyeva Victoria Igorevna**

Researcher at the Research Department of Health Technology Assessment, Institute for Applied Economic Research, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Master of Science in Public Health

Address for correspondence:

117485, Moscow, ul. Butlerova, d. 12

Tel: +7 (495) 921-1089

E-mail: ignateva@hta-rus.ru

Khachatryan Georgy Rubenovich

Researcher at the Research Department of Health Technology Assessment, Institute for Applied Economic Research, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA)

Address for correspondence:

117485, Moscow, ul. Butlerova, d. 12

Tel: +7 (495) 921-1089

E-mail: gkh@hta-rus.ru

**Определение вероятности прогрессирования или смерти для пациентов,
включенных в РКИ NeoSphere и получавших в качестве неоадьювантной терапии
только трастузумаб и доцетаксел**

Для определения вероятностей переходов был использован подход, описанный и валидизированный в исследованиях P.Guyot et al (2012) и V.Diaby et al (2014) [17, 28].

Была проведена реконструкция индивидуальных данных о выживаемости пациентов в РКИ NeoSphere путем оцифровки кривой Каплана-Майера в программе Digitizeit (версия 2.1.1.) и последующей обработки полученных данных с использованием опубликованного алгоритма [28] в статистической программе R (версия 3.2.3).

На основании реконструированных индивидуальных данных в программе Stata (версия 13.0) были построены параметрические модели анализа выживаемости с использованием экспоненциального, лог-

логистического распределения и распределения Вейбулла. Статистически значимая величина параметров была получена только для экспоненциального распределения.

Полученное в построенной параметрической модели выживаемости с экспоненциальным распределением значение λ было использовано для расчета вероятности прогрессирования или смерти по формуле (рекомендована A.Briggs et al., [23]):

$$tp_0(t_u) = 1 - \exp\{-\lambda u\}, \text{ где}$$

$tp_0(t_u)$ – вероятность перехода из состояния в определенном цикле,

u – длительность цикла моделирования.

При экспоненциальном распределении вероятности переходов с течением времени не изменяются.

**Предельные значения показателей,
использованные в вероятностном анализе чувствительности**

Показатели	Среднее значение	Минимальное значение	Максимальное значение
Вероятность прогрессирования или смерти (в неоадьювантной терапии – только трастузумаб и доцетаксел)	0,0036	0,0018	0,0072
Вероятность смерти при прогрессировании; в 1-й линии используется таргетная терапия	0,0266	0,0208	0,0339
Вероятность смерти при прогрессировании; в 1-й линии не используется таргетная терапия	0,0335	0,0265	0,0422
Показатель пропорционального риска (hazard ratio) прогрессирования или смерти для получавших в неоадьювантной терапии пертузумаб + трастузумаб и доцетаксел	0,69	0,34	1,4

Сравнительный фармакоэкономический анализ применения лекарственных препаратов обинутузумаб и ибрутиниб при хроническом лимфоцитарном лейкозе в рамках программы обеспечения дорогостоящими лекарственными препаратами

Е. В. Деркач¹, В. К. Федяева^{1, 2}, О. Ю. Реброва^{1, 2, 3}, Е. А. Никитин^{4, 5}

¹ Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

² Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов РФ, Москва, Россия

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

⁴ Российская медицинская академия последиplomного образования Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

⁵ Городская клиническая больница им. С. П. Боткина, Москва, Россия

Цель. Провести оценку экономической целесообразности применения лекарственных препаратов обинутузумаб и ибрутиниб при хроническом лимфоцитарном лейкозе (ХЛЛ) в рамках обеспечения дорогостоящими лекарственными препаратами.

Методы. На основании данных клинических исследований и регистра пациентов с ХЛЛ построена модель для оценки влияния на бюджет программы семи высокотратных нозологий (7ВЗН) включения в нее новых препаратов – обинутузумаб и ибрутиниб. В модели учитывались затраты на лекарственные препараты, предоставляемые в рамках федеральной программы, и были проведены расчеты как числа пациентов, получающих доступ к новым препаратам при разных вариантах расширения перечня лекарственных препаратов программы, так и дополнительных расходов, связанных с применением этих препаратов при моделируемых изменениях перечня. Временной горизонт модели – 3 года.

Результаты. Включение в программу 7ВЗН новых препаратов обинутузумаб и ибрутиниб позволит обеспечить доступ к эффективной терапии 652, 1328 и 2014 больных ХЛЛ в 1-й, во 2-й и в 3-й год действия программы, соответственно. В условиях включения в программу только одного из новых препаратов, бремя для бюджета программы 7ВЗН начиная со 2-го года будет меньшим на 482 млн руб. (на 12,4%), а на 3-й год - на 2407 млн руб. (на 41,5%) при реализации стратегии с обинутузумабом по сравнению со стратегией с ибрутинибом; при этом данная стратегия позволит обеспечить доступность эффективного лечения большему числу больных ХЛЛ, чем при включении в программу только ибрутиниба.

Заключение. В случае включения в программу 7ВЗН новых препаратов для лечения больных ХЛЛ дополнительные затраты, связанные с использованием обинутузумаб, в отдаленной перспективе будут ниже по сравнению с затратами, связанными с использованием ибрутиниба.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический лимфоцитарный лейкоз, обинутузумаб, ибрутиниб, не прямое сравнение эффективности, фармакоэкономика, анализ влияния на бюджет.

A Comparative Pharmacoeconomic Analysis of the Use of Obinutuzumab and Ibrutinib in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia in a Program of Access to High-Cost Medicines

E. V. Derkach¹, V. K. Fedyayeva^{1, 2}, O. Yu. Rebrova^{1, 2, 3}, E. A. Nikitin^{4, 5}

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

² Financial Scientific Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow, Russia

³ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Postgraduate Education Studies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

⁵ S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Goal. To evaluate economic efficiency of the use of obinutuzumab and ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia (CLL) within the framework of access to high-cost medicines.

Methods. A model was created to assess budgetary changes of the program of seven high-cost diseases (7HCD) after the inclusion of new drugs, i. e. obinutuzumab and ibrutinib. The model was based on clinical studies and a registry of patients with CLL, and considered costs of medications offered within the federal program. The number of patients who would gain access to new drugs in various versions of expanded list of medications was calculated, as well as additional costs associated with the use of these drugs in the changed modeled lists. The time horizon of the model was 3 years.

Results. The inclusion of new drugs (obinutuzumab and ibrutinib) into 7HCD program would enable to effectively treat 652, 1328 and 2014 patients with CLL in the first, second and third year of the program, respectively. A separate modeling of costs for each of the new drugs showed that the burden of obinutuzumab was 482 million RUB (12,4%) lower for the budget of 7HCD program starting from the second year, and 2407 million RUB (41,5%) lower at the third year, compared with ibrutinib. This in turn will enable to provide effective treatment to a higher number of patients with CLL.

Conclusion. If 7HCD program will be expanded with new drugs for patients with CLL, additional costs connected with the use of obinutuzumab will be lower in a long-term perspective compared to costs associated with the use of ibrutinib.

KEYWORDS: chronic lymphocytic leukemia, obinutuzumab, ibrutinib, indirect comparison of efficiency, pharmacoeconomics, budget impact analysis

ВВЕДЕНИЕ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) – наиболее распространенный вид лейкозов в странах Европы и Северной Америки: на его долю приходится около 30% всех лейкозов. Частота его в европейских странах составляет 4:100 000 в год и непосредственно связана с возрастом. У лиц старше 65 лет она достигает 20:100 000, а среди лиц старше 80 лет возрастает до 30:100 000 и более в год. Медиана возраста на момент установления диагноза составляет в европейских странах 69 лет. В России ХЛЛ выявляется реже, и медиана возраста на момент установления диагноза ниже, соразмерно меньшей продолжительности жизни россиян [1].

Хромосомные нарушения в лимфоцитах могут не выявляться на ранних стадиях заболевания и обнаруживаться лишь по мере его прогрессирования. Наиболее неблагоприятным фактором считается делеция в 17-й хромосоме (17p), встречающаяся у 5–8% нелеченых больных ХЛЛ [2] и обуславливающая резистентность к химиотерапии и химиоиммунотерапии [3]. Данная делеция почти всегда затрагивает участок гена 17p13, отвечающий за синтез важного тумор-супрессивного белка TP53. Мутация TP53 обнаруживается у 4–37% больных ХЛЛ и ассоциирована с очень плохим прогнозом [4]. При наличии делеции 17p в более чем 80% случаев обнаруживается и мутация TP53. В отсутствие делеции 17p мутация TP53 редка, но столь же неблагоприятна в отношении резистентности к химиотерапии и общей выживаемости [5].

В последние годы интенсивное развитие получили лекарственные препараты т.н. таргетной терапии ХЛЛ. Они оказывают воздействие исключительно на опухолевые клетки, практически не повреждая нормальные ткани. К таким препаратам относятся, в частности, моноклональные антитела (например, ри-

туксимаб, обинутузумаб) и ингибиторы тирозинкиназ (например, ибрутиниб).

Основные критерии, определяющие выбор тактики ведения пациента, включают: наличие/отсутствие факторов неблагоприятного прогноза, возраст больного и наличие/отсутствие сопутствующих заболеваний и другие факторы. Первичным больным высокого риска (с делецией 17p/мутацией TP53 или с рефрактерностью к флударабину) показана аллогенная трансплантация костного мозга – метод, который в нашей стране, к сожалению, может быть предложен лишь единичным пациентам. В качестве альтернативных вариантов лечения, в том числе больных с рефрактерностью к флударабину, рассматриваются монотерапия алемтузумабом, назначение высоких доз кортикостероидов в сочетании с моноклональными антителами, иммунохимиотерапия. Наиболее доступным подходом в настоящее время стало применение высоких доз метилпреднизолона в сочетании с ритуксимабом (режим RHDMP). В данной группе больных оказался высокоэффективен новый препарат ибрутиниб (Ibr) [1, 6].

Основными режимами, применяющимися в первой линии у молодых пациентов с хорошим соматическим статусом, являются: «золотой стандарт» – флударабин, циклофосфамид и ритуксимаб (режим FCR), а также менее эффективный, но и менее токсичный режим – бендамустин в сочетании с ритуксимабом (режим BR) [1].

У больных преклонного возраста с коморбидностью с точки зрения токсичности возможно применение дозоредуцированного режима FCR (FCR-Lite) или хлорамбуцила в сочетании с ритуксимабом (режим R-Clb), а также монотерапии хлорамбуцилом (Clb). В Европе и США терапией выбора для данной категории пациентов уже признается комбинация обину-

тузумаба с хлорамбуцилом (режим G-C1b), значимо превосходящая другие режимы по эффективности [1].

Длительность первой линии терапии ХЛЛ составляет обычно 6 месяцев (за исключением использования ибрутиниба, терапия которым осуществляется непрерывно до момента прогрессирования). В случае развития раннего рецидива (< 24 месяцев) рекомендуется включить пациента в группу высокого риска и затем вести его, следуя соответствующим рекомендациям. При позднем рецидиве в качестве терапии второй линии можно вернуться к первоначальной схеме. В терапии рецидивов рекомендуется применять ибрутиниб [1].

Больные ХЛЛ имеют право на бесплатное получение лекарств в рамках программы семи высокочастотных нозологий (7ВЗН). Согласно перечню программы [7], больным ХЛЛ могут быть бесплатно предоставлены два препарата: ритуксимаб и флударабин, применение которых обосновано качественными научными данными и представлено в клинических рекомендациях [1].

Использование препаратов ибрутиниба и обинутузама в настоящее время ограничено и предоставляется только в рамках региональных бюджетов или клинических исследований. Ибрутиниб в 2015 г. вошел в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), но так же, как обинутузама, пока не доступен в рамках программы 7ВЗН.

Целью настоящего исследования была оценка экономической целесообразности применения лекарственных препаратов обинутузама и ибрутиниба при хроническом лимфоцитарном лейкозе в рамках программы обеспечения дорогостоящими лекарственными препаратами.

Гипотеза исследования заключалась в следующем: включение в программу 7ВЗН новых препаратов – обинутузама и ибрутиниба – потребует дополнительных расходов программы 7ВЗН, однако в отдаленной перспективе дополнительные затраты, связанные с использованием обинутузама, будут ниже по сравнению с затратами, связанными с использованием ибрутиниба.

МЕТОДИКА

Анализ влияния на бюджет программы 7ВЗН использования обинутузама и ибрутиниба у больных ХЛЛ выполнен в марковской модели; моделируемый период – 3 года.

В модели сравниваются четыре стратегии, в каждой из которых прогнозируются последствия соответствующего варианта изменения программы 7ВЗН:

- стратегия «7ВЗН» – базовая; описывает расходы на популяцию больных ХЛЛ в рамках действующего на момент выполнения исследования нормативного обеспечения программы;

- стратегия «7ВЗН + G» – описывает прогнозируемое изменение расходов программы в случае включения в нее препарата обинутузама;
- стратегия «7ВЗН + Ibr» – описывает прогнозируемое изменение расходов программы в случае включения в нее препарата ибрутиниба;
- стратегия «7ВЗН + G + Ibr» – описывает прогнозируемое изменение расходов программы в случае включения в нее обоих препаратов.

Оценка расходов выполнена с соблюдением следующих условий:

- в отношении части впервые выявленных больных, имеющих медленно-прогрессирующее течение ХЛЛ, применяется выжидательная тактика (лечение не проводится);
- новые препараты, будучи включенными в программу 7ВЗН, вытесняют другие виды лечения у 25,0% больных ХЛЛ в соответствующих терапевтических группах (указанная доля является допущением, сформулированным по результатам экспертной оценки);
- обинутузама в сочетании с хлорамбуцилом¹ преимущественно применяется у ранее не леченых больных с коморбидностью (в том числе преклонного возраста), однако, согласно инструкции, возможно применение препарата у всех пациентов, которым показана терапия ХЛЛ первой линии;
- ибрутиниб применяется в первой линии терапии в группе высокого риска, а во второй линии – у всех больных.

Для прогнозирования изменений в расходах бюджета программы было определено число пациентов, которым могут быть назначены новые лекарственные препараты вместо применяющихся в настоящее время.

Начальной точкой модели является совокупность случаев впервые выявленного ХЛЛ, при котором показано начало терапии (рис. 1). Моделью предусмотрено три возможных состояния: исходное – «без прогрессирования», промежуточное – «прогрессирование» и конечное – «смерть». В состоянии без прогрессирования пациенты находятся в период проведения первой линии терапии и в течение последующего наблюдения до момента развития рецидива заболевания. Переход пациента в состояние прогрессирования подразумевает начало второй линии терапии и последующее наблюдение. Пациенты могут оставаться в одном и том же состоянии в течение нескольких циклов. Из любого состояния возможен переход в конечное – смерть. Продолжительность цикла – 1 год.

Вероятности переходов между состояниями (табл. 1) определены на основании предположения, что 3-летняя вероятность отсутствия событий (смерти или прогрессирования) в когорте составляет 45,21%, веро-

¹ Обинутузама назначается в сочетании с хлорамбуцилом.

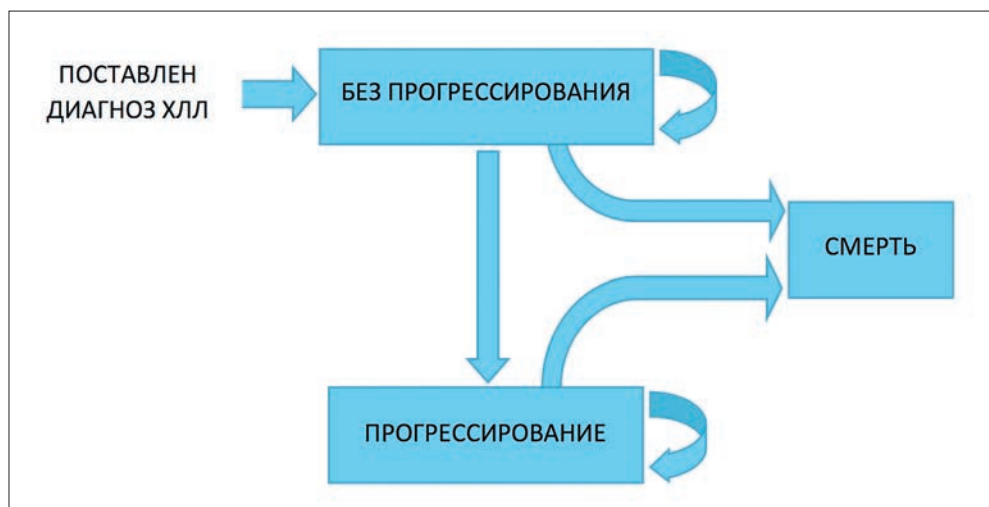


Рис. 1. Структура марковской модели.

Таблица 1. Вероятности перехода из одного состояния в другое в марковской модели

Время в модели	Без прогрессирования	Прогрессирование	Смерть
Начальная точка	1,00	0,00	0,00
Конец 1-го года	0,77	0,20	0,04
Конец 2-го года	0,59	0,34	0,07
Конец 3-го года	0,45	0,44	0,11

ятность смерти – 11,35%; эти показатели были определены с учетом данных регистра [8]. Также мы приняли допущение о равных вероятностях перехода из одного состояния в другое для ибрутиниба и обинутузумаба; основанием тому были результаты ранее выполненного нами непрямого сравнения эффективности двух рассматриваемых препаратов через общую технологию сравнения – использование хлорамбуцила [19, 20]. Непрямое сравнение показало отсутствие статистически значимых различий между ибрутинибом и обинутузумабом в комбинации с хлорамбуцилом по трем критериям эффективности: выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость, достижение частичного ответа. При этом популяция, на которой изучалась эффективность обинутузумаба в комбинации с хлорамбуцилом, включала все группы пациентов (как высокого, так и низкого риска), а популяция в исследовании ибрутиниба исключала пациентов высокого риска, в связи с чем можно обоснованно предполагать, что обинутузумаб в сочетании с хлорамбуцилом может оказаться более эффективным, чем ибрутиниб, при проведении прямого сравнения на идентичных популяциях больных ХЛЛ. Полное описание выполненного непрямого сравнения представлено в приложении.

В каждом цикле в начальную точку модели «входят» новые пациенты, количество которых соответствует числу случаев впервые выявленного ХЛЛ, при котором показано начало терапии. Расчет этого показателя выполнен по формуле:

$$A = B \times C \times (1 - D), \quad (1)$$

где A – число случаев впервые выявленного ХЛЛ, при котором показано начало терапии, B – заболеваемость населения РФ злокачественными новообразованиями (ЗНО) лимфатической и кроветворной ткани (С81-96), C – доля случаев ХЛЛ (С91.1) в структуре заболеваемости ЗНО лимфатической и кроветворной ткани, D – доля случаев медленно прогрессирующего ХЛЛ, при котором рекомендована выжидательная тактика.

Источником информации служили данные статистики онкологической заболеваемости за 2014 г., согласно которой в РФ было зарегистрировано 24 325 новых случаев ЗНО лимфатической и кроветворной ткани (С81-96) [9]. Доля случаев ХЛЛ в данной группе случаев принята равной 23,10% на основании результатов выборочного исследования структуры заболеваемости опухолями кроветворной и лимфоидной тканей [10]. На основании литературных данных [1] частота медленно прогрессирующего течения ХЛЛ принята равной 40%.

Как показали расчеты, выполненные по формуле 1, в каждом цикле в модель «входят» 3 619 новых случаев ХЛЛ, при которых показано начало лечебных мероприятий; следовательно, за 3 года наблюдения число пациентов в модели должно составить 10 857 человек. Полученное в марковской модели распределение пациентов с ХЛЛ по состояниям в 1-й, 2-й и 3-й годы представлено в таблице 2.

Таблица 2. Распределение пациентов с ХЛЛ по состояниям марковской модели в 1-й, 2-й и 3-й годы

Группа пациентов	1-й год			2-й год			3-й год		
	БП	П	С	БП	П	С	БП	П	С
Пациенты 1-го года после начала терапии	3619	–	–	3619	–	–	3619	–	–
Пациенты 2-го года после начала терапии	–	–	–	2778	699	142	2778	699	142
Пациенты 3-го года после начала терапии	–	–	–	–	–	–	2132	1208	279

Примечание: БП – без прогрессирования, П – прогрессирование, С – смерть.

Для оценки расходов в модели определена частота использования различных режимов терапии ХЛЛ в трех группах пациентов, выделяемых по следующим признакам:

- ХЛЛ высокого риска;
- преклонный возраст (≥ 65 лет), коморбидность;
- молодой возраст (< 65 лет), хороший соматический статус.

По литературным данным, на момент начала лечения признаки высокого риска выявляются у 10,0%

больных ХЛЛ всех возрастных групп [11]; соответственно, данная частота была использована в модели (табл. 3). Доля лиц моложе 65 лет в российском регистре больных ХЛЛ составляет около 62% [8]. Мы предположили, что среди молодых пациентов частота отсутствия сопутствующей патологии выше, чем в общей популяции (17,18% по данным регистра [8]) и в базовой модели приняли ее равной 50,0%. На основании этих данных доля лиц молодого возраста с хорошим соматическим статусом была рассчитана по формуле:

Таблица 3. Структура популяции больных ХЛЛ

Группа	Доля в общей популяции больных ХЛЛ
Высокий риск	10,00
Преклонный возраст, коморбидность	62,10
Молодой возраст, хороший соматический статус	27,90
Всего	100,00

Таблица 4. Схемы терапии, учтенные в модели, и частота (%) их применения

Группа пациентов	Режим	Частота использования режимов терапии ХЛЛ в зависимости от варианта изменения программы 7ВЗН							
		Первая линия				Вторая линия			
		7ВЗН	7ВЗН+G	7ВЗН+lbr	7ВЗН+G+lbr	7ВЗН	7ВЗН+G	7ВЗН+lbr	7ВЗН+G+lbr
Высокий риск	RHDMF	60	60 (45)*	45	45	–	–	–	–
	G–Clb	–	– (25)*	–	– (12,5)*	–	–	–	–
	lbr	–	–	25	25 (12,5)*	–	–	25	25
	другие	40	40 (30)*	30	30	100	100	75	75
	Итого	100	100	100	100	100	100	100	100
Преклонный возраст, коморбидность	FCR–L	50	37,5	50	37,5	50	50	37,5	37,5
	R–Clb	20	15	20	15	20	20	15	15
	Clb	20	15	20	15	20	20	15	15
	G–Clb	–	25	–	25	–	–	–	–
	lbr	–	–	–	–	–	–	25	25
	другие	10	7,5	10	7,5	10	10	7,5	7,5
	Итого	100	100	100	100	100	100	100	100
Молодой возраст, хороший соматический статус	FCR	90	90 (67,5)*	90	90 (67,5)*	50	50	37,5	37,5
	BR	10	10 (7,5)*	10	10 (7,5)*	50	50	37,5	37,5
	G–Clb	–	– (25)*	–	– (25)*	–	–	–	–
	lbr	–	–	–	–	–	–	25	25
	другие	–	–	–	–	–	–	–	–
	Итого	100	100	100	100	100	100	100	100

Примечание: RHDMF: ритуксимаб + метилпреднизолон; FCR / FCR-L: ритуксимаб + флударабин + циклофосфамид; R–Clb: ритуксимаб + хлорамбуцил BR: ритуксимаб + бендамустин; lbr: ибрутиниб; G–Clb: обинутузумаб + хлорамбуцил

* в скобках указана частота использования препаратов в дополнительном анализе (при назначении обинутузумаба согласно инструкции)

$$E = (1 - F) \times G \times H, \quad (2)$$

где E – доля лиц молодого возраста с хорошим соматическим статусом; F – доля лиц с высоким риском; G – доля лиц моложе 65 лет; H – вероятность отсутствия сопутствующей патологии среди лиц моложе 65 лет.

Структура популяции больных ХЛЛ, определенная с учетом описанных выше допущений, представлена в таблице 3.

Для оценки расходов на лекарственную терапию мы предусмотрели в модели несколько возможных режимов терапии для каждой из трех групп пациентов. Частоты использования различных режимов терапии, принятые в модели, представлены в таблице 4. Для базовой модели (7ВЗН без изменений) были выбраны схемы, имеющие наибольшую доступность в реальной практике, с учетом клинических рекомендаций, публикаций специалистов, посвященных данной проблеме, и данных реальной практики [1, 6, 8].

Методика расчета затрат

Расчет затрат выполнен с позиции бюджета программы 7ВЗН. Затраты на лекарственную терапию и медицинскую помощь, финансируемые из других источников, не учитывались. В базовой модели (7ВЗН без изменений) учтены расходы на лекарственные препараты, включенные в программу на момент проведения исследования: ритуксимаб и флударабин. В прогностических моделях (7ВЗН + G, 7ВЗН + Ibr, 7ВЗН + G + Ibr) дополнительно учтены расходы на препараты обинутузамаб или ибрутиниб, соответственно.

Данные о ценах на лекарственные препараты, которые учитываются в настоящей модели, представлены в таблице 5. Источником сведений о ценах на ритуксимаб, флударабин и ибрутиниб², входящие в перечень ЖНВЛП [7], служил Государственный реестр предельных отпускных цен производителя; использовались цены без НДС и дополнительных наценок. По состоянию на момент проведения исследования препарат обинутузамаб не входил в перечень ЖНВЛП, и его цена определялась по данным сайта госзакупок (<http://zakupki.gov.ru>) за вычетом оптовой надбавки

(10%) и НДС (10%). При анализе данных завершенных аукционов (за период 01.01.2015 – 01.01.2016) использовалась цена, указанная в договоре закупки³. В каждом случае в исследование брали средние значения цен из указанных источников.

Схемы использования препаратов, на основании которых рассчитано их потребление (в мг), представлены в таблице 6. При расчете затрат на каждый цикл модели (1 год) принималось, что все пациенты получают лечение в полном объеме: продолжительность применения всех режимов, кроме ибрутиниба, составляет примерно 6 месяцев, т. е. половину одного цикла в марковской модели; использование ибрутиниба продолжается в течение полного цикла модели.

Затраты на когорту рассчитаны с учетом вероятности использования каждого режима (см. табл. 4).

Результаты анализа влияния на бюджет приведены в виде ожидаемых расходов бюджета программы 7ВЗН за каждый год в течение 3-летнего моделируемого периода как с включением новых препаратов в программу, так и без них; представлены результаты для двух вариантов использования новых препаратов:

- в базовом анализе рассматривается использование обинутузамаба у ранее не леченых больных с коморбидностью (в том числе преклонного возраста); при этом ибрутиниб применяется в первой линии в группе высокого риска и во второй линии – у всех больных;
- в дополнительном анализе рассматривается использование обоих препаратов в соответствии с инструкцией по применению: обинутузамаб – у всех пациентов, которым показана терапия первой линии, ибрутиниб – в первой линии в группе высокого риска и во второй линии – у всех больных.

Далее проводился анализ чувствительности результатов расчетов к колебаниям значений входных параметров модели. Эффект увеличения доли лиц преклонного возраста с коморбидностью моделировали путем увеличения до 80,0% частоты сопутствующей патологии у лиц моложе 65 лет. Влияние на результаты показателей выживаемости (общей и беспрогрессивной) оценивали путем изменения по-

Таблица 5. Цены на лекарственные препараты, включенные в расчет затрат

Препарат, единица измерения	Цена за единицу*, руб.	Источник сведений
Ритуксимаб, 1 мг	113,12	Государственный реестр предельных отпускных цен
Флударабин, 1 мг	121,13	Государственный реестр предельных отпускных цен
Обинутузамаб, 1 мг	331,61	Окончательные цены аукционов по проведению государственных закупок
Ибрутиниб, 1 мг	35,36	Государственный реестр предельных отпускных цен

Примечание: *без НДС (10%) и оптовой надбавки.

² Цена (без НДС) упаковки Имбрувика (ибрутиниб) капс. 140 мг, 90 шт. – 445 474,54 руб. Источник: Государственный реестр предельных отпускных цен.

³ Средняя цена (включая НДС и опт. надбавку) упаковки Газива (обинутузамаб) – 401 243,78 руб. Источник: URL: <http://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html>.

Таблица 6. Описание режимов терапии ХЛЛ, предусмотренных моделью на основании российских клинических рекомендаций [1]

Режим терапии/описание	Длительность терапии	Потребление лекарственных препаратов, предоставляемых в рамках 7ВЗН, в расчете на 1 пациента на период, равный 1 циклу марковской модели (1 год)	
		Количество препарата*, мг	Суммарные затраты на препараты, руб.
RHDMР: Ритуксимаб 375 мг/м ² (дни 1, 8, 15, 22) Метилпреднизолон 1 г/м ² (дни 1–3)	1 курс, включающий 6 циклов по 28 дней	R: 16 772	1 897 289
FCR–L: Ритуксимаб 375 мг/м ² (день 1 первого цикла); 500 мг/м ² (день 1 следующих циклов) Флударабин 20 мг/м ² (дни 1–3) Циклофосфамид 150 мг/м ² (дни 1–3)	1 курс, включающий 6 циклов по 28 дней	R: 5358 F: 671	687 344
R–Clb: Ритуксимаб 375 мг/м ² (день 1 первого цикла); 500 мг/м ² (день 1 следующих циклов) Хлорамбуцил 10 мг/м ² (дни 1–7)	1 курс, включающий 6 циклов по 28 дней	R: 5358	606 078
FCR: Ритуксимаб 375 мг/м ² (день 1 первого цикла); 500 мг/м ² (день 1 следующих циклов) Флударабин 25 мг/м ² (дни 1–3) Циклофосфамид 250 мг/м ² (дни 1–3)	1 курс, включающий 6 циклов по 28 дней	R: 5358 F: 839	707 660
BR: Ритуксимаб 375 мг/м ² (день 1 первого цикла); 500 мг/м ² (день 1 следующих циклов) Бендамустин 90 мг/м ² (дни 1, 2)	1 курс, включающий 6 циклов по 21 день	R: 5358	606 078
lbr: Ибрутиниб 420 мг, ежедневно Постоянно	Ежедневно, постоянно	lbr: 153 300	5 419 940
G–Clb: Обинутузамаб 1000 мг (дни 1–2, 8, 15 первого цикла); 1000 мг (день 1 следующих циклов) Хлорамбуцил – 0,5 мг/кг (дни 1, 15)	1 курс, включающий 6 циклов по 28 дней	G: 8000	2 652 851

Примечание: *площадь поверхности тела принята равной 1,86 (соотв. росту 170 см и весу 75 кг); R- ритуксимаб; F – флударабин; G – обинутузамаб; lbr – ибрутиниб.

казателя 3-х летней вероятности отсутствия событий (смерти или прогрессирования) в диапазоне от 30,0% до 60,0%. Также был выполнен анализ чувствительности к изменению цен на ибрутиниб и обинутузамаб в пределах ± 20%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Базовый анализ

В таблице 7 представлено ожидаемое число пациентов, которые могут получить доступ к новым пре-

паратам в случае включения их в программу 7ВЗН. Важно отметить, что увеличение числа больных, получающих эффективное лечение, происходит не за счет возрастания численности участников программы, а в результате замены текущих схем терапии на инновационные (при принятом условии, что на новые препараты будут переведены 25,0% больных соответствующей терапевтической группы). Очевидно, что увеличение числа больных ХЛЛ, получающих более эффективную терапию, достигается в большей степени при стратегиях с обинутузамабом.

Таблица 7. Число пациентов, которые будут охвачены новым лечением при включении новых препаратов в программу (охват 25% больных соответствующей терапевтической группы)

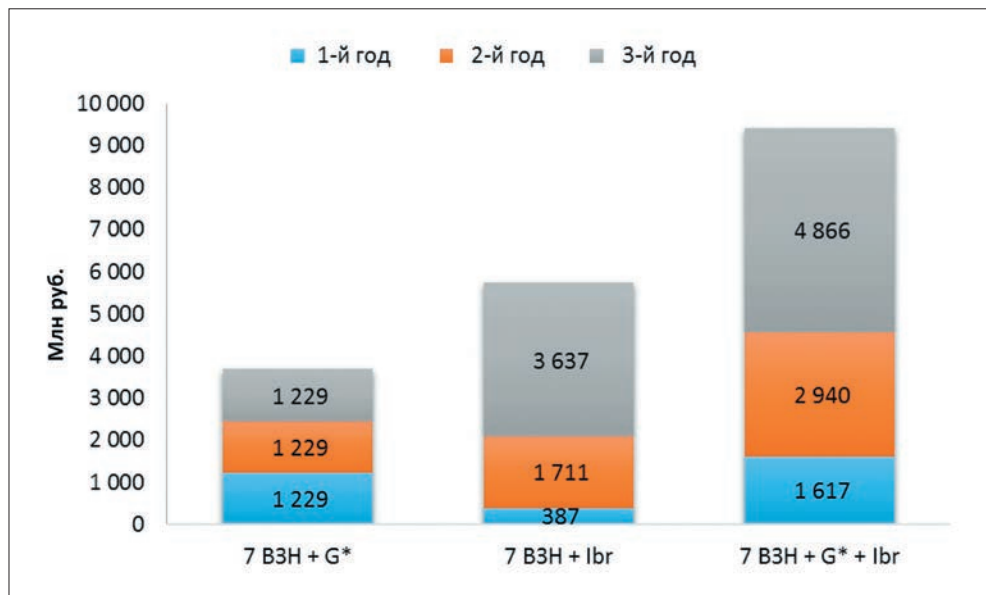
Стратегия	Ограниченное применение (базовый анализ)			Применение по инструкции (дополнительный анализ)		
	1-й год	2-й год	3-й год	1-й год	2-й год	3-й год
7ВЗН + G	562	993	1324	905	1599	2132
7ВЗН + lbr	90	335	690	90	335	690
7ВЗН + G + lbr	652	1328	2014	905	1774	2609

Примечание: G – обинутузамаб; lbr – ибрутиниб.

Таблица 8. Расходы бюджета программы 7ВЗН до и после включения новых препаратов в программу (охват 25% больных соответствующей терапевтической группы), млн руб.

Стратегия	Ограниченное применение (базовый анализ)				Применение по инструкции (дополнительный анализ)			
	1-й год	2-й год	3-й год	Всего за 3 года	1-й год	2-й год	3-й год	Всего за 3 года
7ВЗН	2 161	2 161	2 161	6 483	2 161	2 161	2 161	6 483
7ВЗН + G	3 390	3 390	3 390	10 171	4 021	4 021	4 021	12 063
7ВЗН + lbr	2 548	3 872	5 798	12 218	2 548	3 872	5 798	12 218
7ВЗН + G+ lbr	3 778	5 101	7 027	15 906	4 146	5 281	7 063	16 490

Примечание: G – обинутузумаб; lbr – ибрутиниб.

**Рис. 2.** Влияние на бюджет программы 7ВЗН включения в нее новых лекарственных препаратов (охват 25% больных соответствующей терапевтической группы), млн руб.

Обозначения: *ограниченное применение; G – обинутузумаб; lbr – ибрутиниб.

По данным моделирования, расходы программы 7ВЗН на больных ХЛЛ составляют 2 161 млн руб. в год (табл. 8). При вариантах с включением в программу ибрутиниба (7ВЗН + lbr, 7ВЗН + G + lbr) с каждым последующим годом бремя для бюджета будет возрастать в связи с необходимостью постоянной терапии. Ежегодная сумма расходов в случае включения в программу только обинутузумаба составит 3 390 млн руб.

На рисунке 2 показаны результаты анализа влияния на бюджет программы 7ВЗН при включении в нее новых препаратов. В 1-й год после включения в программу 7ВЗН двух новых препаратов затраты федерального бюджета возрастут на 1 617 млн руб. Во 2-й год потребуется дополнительно 2 940 млн руб., и на 3-й год дополнительные вложения составят 4 866 млн руб. Суммарно за 3 года размер дополнительных вложений составляет 9 423 млн руб. Включение в программу ибрутиниба в 1-й год потребует наименьших дополнительных вложений (по сравнению со сравниваемыми альтернативами) – 387 млн руб. Однако в последующие годы реализации такой программы потребуется дополнительно 1 711 млн руб., а затем

3 637 млн руб. Совокупно за три года необходимо дополнительно 5 735 млн руб. Включение обинутузумаба в программу потребует ежегодных дополнительных расходов в размере 1 229 млн руб.; соответственно, за три года эти расходы составят 3 688 млн руб.

Если рассматривать вариант включения в программу 7ВЗН только одного из препаратов, то в 1-й год альтернатива с ибрутинибом требует меньших расходов. Но ежегодный прирост размера дополнительных вложений приведет к тому, что со 2-го года они станут выше, чем при стратегии с обинутузумабом. Учитывая, что терапия ибрутинибом предполагает постоянный прием препарата, следует ожидать, что в последующие годы такая тенденция сохранится и эту стратегию следует рассматривать как более затратную в отдаленной перспективе.

Дополнительный анализ

В случае применения новых препаратов в условиях максимальной доступности (во всех терапевтических группах, предусмотренных инструкцией по применению) неизбежно возрастет число лиц, ох-

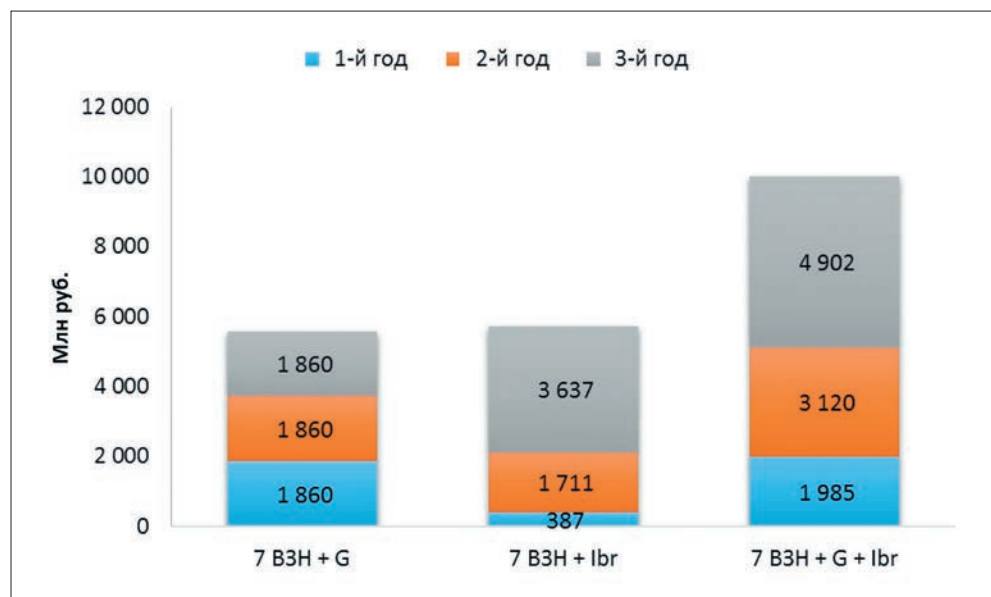


Рис. 3. Влияние на бюджет программы 7ВЗН включения новых лекарственных препаратов в случае их применения по инструкции (охват 25% больных соответствующей терапевтической группы).

ваченных лечением обинутизумабом (см. табл. 7), и увеличатся дополнительные расходы на реализацию стратегий 7ВЗН + G и 7ВЗН + G + Ibr (по сравнению с расходами на ограниченное применение новых препаратов; см. табл. 8).

На рисунке 3 показаны результаты анализа влияния на бюджет программы 7ВЗН. Суммарный размер дополнительных вложений за 3 года будет сопоставим для стратегий 7ВЗН+G (5 580 млн руб.) и 7ВЗН + Ibr (5 735 млн руб.). При этом в 1-й год после внедрения программы 7ВЗН+Ibr потребуются дополнительно 387 млн руб., что в 5 раз меньше дополнительных вложений при альтернативных стратегиях. На 2-й год внедрения стратегия с ибрутинибом приблизится к стратегии с обинутизумабом по величине дополнительного бремени для бюджета программы, а в 3-й

год стратегия с ибрутинибом будет требовать в 2 раза больше дополнительных средств, чем стратегия с обинутизумабом (3 637 млн против 1 860 млн руб.).

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Изменение входных параметров модели приводит к изменению размера дополнительных расходов программы 7ВЗН, прогнозируемых в случае включения в программу новых препаратов. При этом для 1-го года реализации программы преимущество стратегии с ибрутинибом перед стратегией с обинутизумабом сохраняется как при базовом, так и при дополнительном анализе (табл. 9). Для 2-го года реализации программы выявленное в базовом анализе преимущество стратегии с обинутизумабом сохраняется при всех изменении

Таблица 9. Влияние изменения входных параметров модели на разницу в дополнительных расходах программы 7ВЗН, обусловленную альтернативными стратегиями 7ВЗН + G и 7ВЗН + Ibr, млн руб. (отрицательное значение свидетельствует о преимуществе стратегии 7ВЗН + G по сравнению с 7ВЗН + Ibr).

Изменение условий модели	Ограниченное применение (базовый анализ)				Применение по инструкции (дополнительный анализ)			
	1-й год	2-й год	3-й год	Всего за 3 года	1-й год	2-й год	3-й год	Всего за 3 года
Исходные значения входных параметров модели	842	-482	-2 407	-2 047	1 473	149	-1 777	-155
Снижение цены обинутизумаба (-20%)	544	-780	-2 705	-2 941	993	-331	-2 257	-1 595
Рост цены обинутизумаба (+20%)	1 140	-184	-2 109	-1 153	1 953	629	-1 297	1 285
Снижение цены ибрутиниба (-20%)	940	-119	-1 659	-838	1 571	512	-1 029	1 054
Рост цены ибрутиниба (+20%)	744	-844	-3 155	-3 256	1 374	-214	-2 525	-1 364
Увеличение доли лиц с коморбидностью (по сравнению с базовым уровнем) до 80%	1 173	-150	-2 076	-1 053	1 508	184	-1 741	-50
Уменьшение показателя БПВ* до 30%	842	-915	-3 462	-3 535	1 473	-284	-2 832	-1 643
Увеличение показателя БПВ* до 60%	842	-146	-1 531	-836	1 473	484	-901	1 056

* БПВ - беспрогрессивная выживаемость.

ях входных параметров модели. К изменениям в пользу обинутозумаба в дополнительном анализе могут привести: снижение цены обинутозумаба на 20%, рост цены ибрутиниба на 20% или снижение показателя беспрогрессивной выживаемости до 30%. Для 3-го года реализации программы преимущество стратегии с обинутозумабом перед стратегией с ибрутинибом сохраняется как в базовом, так и в дополнительном анализе.

Таким образом, результаты базового анализа устойчивы к изменению всех входных параметров, проверяемых в анализе чувствительности. Увеличение доли лиц с коморбидностью не влияет на результаты моделирования ни в базовом, ни в дополнительном анализе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам моделирования, включение обинутозумаба в федеральную программу лекарственного обеспечения позволит обеспечить доступность современной эффективной терапии для большего числа больных ХЛЛ, чем в случае включения в программу ибрутиниба; при этом дополнительные расходы, которые потребуются для реализации измененной программы финансирования, в случае с обинутозумабом будут ниже, начиная со 2-го года (при условии применения препаратов в ограниченных терапевтических группах) или с 3-го года ее действия (при условии применения препаратов по инструкции).

Наша модель основана на ряде допущений, обусловленных дефицитом данных. Допущения связаны, главным образом, с отсутствием данных о структуре популяции больных ХЛЛ в РФ с точки зрения критериев, определяющих выбор режима лекарственной терапии. Если частота наличия показаний к началу терапии и частота неблагоприятных хромосомных нарушений среди больных ХЛЛ описана в научных публикациях [8], то критерии деления пациентов на терапевтические группы по возрасту и наличию сопутствующей патологии однозначно не определены. Специалисты подчеркивают, что цели лечения и мера допустимого риска у пожилых и молодых пациентов разные, при этом коморбидность, если она имеется, оказывает влияние на прогноз у больных ХЛЛ. Однако критерии стратификации больных остаются нечеткими [12]. В нашем исследовании мы разделили популяцию больных ХЛЛ, основываясь на данных российского регистра больных онкогематологическими заболеваниями [8] и приняв возрастную границу равной 65 годам. Однако сведения о сопутствующей патологии у больных представлены в регистре на всю когорту (82,82%), без детализации для разных возрастных групп. Мы предположили, что среди молодых пациентов сопутствующая патология встречается реже, и в базовой модели приняли ее равной 50,0%. В анализе чувствительности мы показали, что даже при увеличении этого показателя до 80,0% альтернатива с включением в программу обинутозумаба – на фоне ро-

ста расходов при всех стратегиях – остается наименее затратной, начиная с 3-го года внедрения.

Точные данные о количестве больных ХЛЛ в РФ отсутствуют (в федеральном регистре указана их общая численность по состоянию на 31.12.13 – 132 393 человек [13]). Данные федерального регистра больных, подлежащих лекарственному обеспечению в рамках программы 7ВЗН, в открытом доступе не представлены. В отраслевых статистических сборниках представлены сведения по агрегированной группе – ЗНО лимфатической и кроветворной ткани (С81-96) [9]. Мы использовали опубликованные данные выборочного исследования о доле ХЛЛ в структуре этой группы заболеваний [10] и экстраполировали их на популяцию всех больных ХЛЛ в РФ.

Мы также предположили, что все пациенты, которым показано начало терапии, имеют равный доступ к обеспечению лекарственными препаратами в рамках программы 7ВЗН. Такое предположение, вероятно, переоценивает число участников программы, но мы ориентировались на данные, представленные в докладе Минздрава России, а именно: удовлетворение спроса на лекарственные препараты, предназначенные для лечения больных в рамках программы [7ВЗН] составляет 97,0% [13].

Еще одно ограничение модели заключается в том, что мы приняли единые показатели выживаемости (общей и без прогрессирования заболевания) независимо от способа терапии ХЛЛ. Для построения марковской модели мы использовали данные регистра, согласно которым в когорте из 511 больных ХЛЛ – при медиане наблюдения 29 месяцев от момента начала первой линии терапии – умерло 58 человек (11,35%), а вторую линию терапии не получал 231 больной (45,21%) [8]. В нашей модели показатель 3-х летней выживаемости без прогрессирования влияет на количество пациентов, получающих вторую линию терапии, а значит, и на ассоциированные с нею расходы. Выполненный анализ чувствительности показал устойчивость базовой модели к колебанию величины этого показателя от 30,0% до 60,0%, но в дополнительном анализе было выявлено, что снижение показателя до 30% оказывает влияние на результаты. Мы считаем, что возможность учета различий в эффективности сравниваемых режимов терапии может стать предпосылкой последующих фармакоэкономических исследований в данной области.

Выбор режимов терапии, которые были учтены в модели при расчете затрат, выполнен тоже с рядом допущений. Для базовой модели мы приняли наибольшую частоту применения для режимов FCR и FCR-L (для пожилых), что соответствует реальной практике ведения больных ХЛЛ в РФ [8]. В прогностических моделях мы повышали доступность только двух современных режимов терапии (G-CIb и Ibr), но не рассматривали возможность федераль-

ного финансирования для препарата бендамустин, роль которого в лечении больных ХЛЛ возрастает за рубежом [14]. В отличие от зарубежной практики, в РФ данный препарат еще не нашел достаточно широкого применения, о чем свидетельствуют данные регистра [8]. С другой стороны, стоимость курса лечения этим препаратом сопоставима со стоимостью ритуксимаба (620 тыс. руб. на 1 человека на курс, включающий 6 циклов; данные Государственного реестра предельных отпускных цен производителя [7]), и потому учет такого лечения в нашей модели не оказал бы критического влияния на ее результаты, описывающие расходы на дорогостоящие ибрутиниб и обинутузумаб.

Ключевым элементом модели является длительность курсов терапии новыми дорогостоящими препаратами. Мы разработали модель, исходя из предположения, что в условиях ограниченных ресурсов, обинутузумаб будет использоваться у пациентов с коморбидностью. Однако российская инструкция по применению этого препарата охватывает более широкий круг пациентов – обинутузумаб может быть использован у пациентов любой терапевтической группы в первой линии. Именно поэтому мы выполнили дополнительный анализ с учетом максимальной доступности лекарственного препарата.

ВЫВОДЫ

1. Включение в программу 7ВЗН новых препаратов обинутузумаба (для применения у больных с коморбидностью) и ибрутиниба позволит обеспечить доступ к эффективной терапии 652, 1328 и 2014 больным ХЛЛ в 1-й, во 2-й и в 3-й год действия программы, соответственно; в условиях включения в программу только одного из новых препаратов, в отдаленной перспективе экономичнее представляется стратегия с обинутузумабом, так как, начиная со 2-го года ее применения, бремя для бюджета программы 7ВЗН будет меньшим на 482 млн руб. (на 12,4%), а на 3-й год – на 2407 млн руб. (на 41,5%) по сравнению со стратегией с ибрутинибом.

2. Результаты анализа чувствительности показали, что при изменении входных параметров модели преимущество стратегии с обинутузумабом (для применения у больных с коморбидностью) со 2-го года реализации программы сохраняется.

ПРИЛОЖЕНИЕ

НЕПРЯМОЕ СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ОБИНУТУЗУМАБ И ИБРУТИНИБ В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЛИМФОЛЕЙКОЗА

В соответствии с российскими инструкциями по применению обинутузумаба ибрутиниба, первый из них показан в комбинации с хлорамбуцилом у пациентов с

ранее не леченым ХЛЛ, тогда как второй используется у взрослых пациентов с ХЛЛ, получивших, по крайней мере, одну линию терапии, либо в первой линии терапии у пациентов с делецией 17p или мутацией TP53 при наличии противопоказаний к химиоиммунотерапии.

Таким образом, целевые популяции для этих двух лекарственных препаратов различаются, в связи с чем сравнительный анализ возможно было провести только для популяции высокого риска.

Материалы и методы

В целях сравнительного анализа клинической эффективности и безопасности выполнен систематический поиск и обзор доказательств. Поиск исследований проведен в базе данных Medline и регистре клинических исследований www.clinicaltrials.gov 20.12.2015. Оценивалось методологическое качество отобранных исследований (риски систематических ошибок и вероятности некорректности результатов статистического анализа) по методике [15] и в соответствии с рекомендациями [16, 17].

Доверительные интервалы (с доверительной вероятностью 95%) для относительных рисков вычислялись с помощью онлайн-калькулятора www.statpages.org/ctab2x2.html. Непрямые сравнения проведены по методу [18].

Результаты

В результате систематического поиска было найдено 50 клинических исследований по обинутузумабу и 80 исследований по ибрутинибу, для рассмотрения оставлено 1 рандомизированное контролируемое исследование (РКИ), в котором изучалась эффективность обинутузумаба в комбинации с хлорамбуцилом [19] и 1 РКИ ибрутиниба [20]. В обоих РКИ изучаемые лекарственные препараты применялись в первой линии терапии. Прямые сравнительные исследования обинутузумаба в комбинации с хлорамбуцилом и ибрутиниба нами не обнаружены, в связи с чем возникла необходимость в непрямом сравнении. Такое сравнение оказалось возможным выполнить через общий компаратор хлорамбуцил, однако его обоснованность ограничена следующими обстоятельствами:

1) Не было найдено ни одного контролируемого исследования ибрутиниба на целевой популяции пациентов (с делецией 17p или мутацией TP53); документ Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) по ибрутинибу тоже не содержит ссылок на какие-либо релевантные исследования применения ибрутиниба в первой линии терапии. Имеется лишь несравнительное исследование больных с мутацией TP53 [21], в которое включена группа нелеченых пациентов. Включенное нами в рассмотрение исследование [20] выполнено на

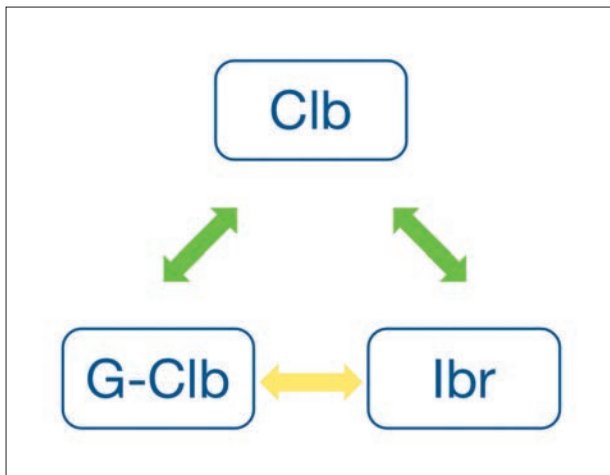


Рис. 4. Сеть доказательств для непрямого сравнения обинутузумаба в комбинации с хлорамбуцилом (G-Clb) и ибрутиниба (Ibr) через общий компаратор хлорамбуцил (Clb). Зеленые стрелки обозначают прямые сравнительные исследования, желтая – не прямое сравнение.

популяции, исключаяющей больных с делецией 17p. Также отсутствуют исследования обинутузумаба в комбинации с хлорамбуцилом отдельно на популяции высокого риска. Еще одно отобранное нами исследование [19] включает 8% пациентов с делецией 17p в группе получавших обинутузумаб в комбинации с хлорамбуцилом, что соответствует типичной частоте данной мутации у больных ХЛЛ.

2) В исследование [20] включены также больные с лимфомами из малых лимфоцитов (small lymphocytic lymphoma, SLL), однако доля таких больных составляет менее 10%.

3) Популяции несколько различаются по возрасту – в исследование [20] включали пациентов с 65 лет, в [19] такого ограничения не было. Медианы возрастов

в группах «обинутузумаб в комбинации с хлорамбуцилом» и «ибрутиниб» практически совпали (74 и 73 года, соответственно), при этом в исследовании с ибрутинибом уровень коморбидности был ниже, чем в исследовании с обинутузумабом.

4) В исследованиях [19] и [20] не вполне идентичны критерии частичного ответа.

5) Нами были сделаны допущения о сопоставимой комплаентности пациентов, получавших инфузии обинутузумаба, капсулы ибрутиниба, таблетки хлорамбуцила.

Оба исследования имеют низкое методологическое качество (Пс), основная причина которого – отсутствие в тексте публикации описания урегулирования конфликта интересов, связанного с участием компании-производителя лекарственного препарата в разработке дизайна РКИ и анализе результатов; также причинами снижения методологического качества являлись неопределенные риски систематических ошибок распределения пациентов по группам.

Непрямое сравнение оказалось возможным выполнить по результатам 1 этапа исследования [19] и по данным исследования [20], в которых общим компаратором служил хлорамбуцил (рис. 4).

Непрямое сравнение возможно было выполнить по следующим критериям эффективности: выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость, частота достижения пациентами частичного ответа. Результаты непрямого сравнения эффективности обинутузумаба в комбинации с хлорамбуцилом и ибрутиниба через общий контроль (хлорамбуцил) приведены в таблице 10.

Как видно из таблицы 10, различий между обинутузумабом в комбинации с хлорамбуцилом и ибрутинибом по результатам непрямого сравнения через общий контроль (хлорамбуцил) по 3-м критериям эффективности выявлено не было. Учитывая,

Таблица 10. Результаты не прямых сравнений обинутузумаба в комбинации с хлорамбуцилом (G-Clb) и ибрутиниба (Ibr) через общий компаратор хлорамбуцил (Clb)

Тип сравнения	Сравниваемые ЛП	Результаты сравнения	Источник данных
Общая выживаемость, hazard ratio [95% ДИ]			
Прямое сравнение	G-Clb и Clb	0,41 [0,23; 0,74]	[19]
Прямое сравнение	Ibr и Clb	0,16 [0,05; 0,56]	[20]
Непрямое сравнение	G-Clb и Ibr	2,56 [0,67; 9,80]*	Собственные расчеты
Выживаемость без прогрессирования, оцениваемая независимым комитетом, hazard ratio [95% ДИ]			
Прямое сравнение	G-Clb и Clb	0,19 [0,14; 0,27]	[19]
Прямое сравнение	Ibr и Clb	0,16 [0,09; 0,28]	[20]
Непрямое сравнение	G-Clb и Ibr	1,19 [0,62; 2,29]*	Собственные расчеты
Частота достижения частичного ответа, относительный риск [95% ДИ]			
Прямое сравнение	G-Clb и Clb	1,76 [1,31; 2,41]*	Расчеты по данным [19]
Прямое сравнение	Ibr и Clb	2,28 [1,79; 2,89]*	Расчеты по данным [20]
Непрямое сравнение	G-Clb и Ibr	0,77 [0,52; 1,14]*	Собственные расчеты

Таблица 11. Профили безопасности обинутузумаба в комбинации с хлорамбуцилом (G-Clb) и ибрутиниба (Ibr)

Событие	G-Clb [19]	Ibr [20]
Нежелательные явления 3–5 степеней (> 2%)		
Любые НЯ 3–5 степеней	73% 175/241	Нет данных
Нейтропения	35% 84/241	10% 14/135
Реакции на инфузию	21% 51/241	Неприменимо
Тромбоцитопения	11% 27/241	3% 2/135
Инфекции, в т. ч.	11% 27/241	Нет данных
– пневмония	3% 8/241	4% 5/135
– фебрильная нейтропения	2% 4/241	2% 3/135
Лейкопения	5% 13/241	Нет данных
Анемия	5% 11/241	6% 8/135
Диарея	Нет данных	4% 5/135
Серьезные нежелательные явления		
Любое СНЯ	41% 99/241	Нет данных
Инфекции	12% 28/241	Нет данных
Реакции на инфузию	11% 27/241	Неприменимо
Новообразования	7% 17/241	Нет данных
Пневмония	4% 10/241	4% 5/135
Базальноклеточная карцинома	1% 3/241	4% 5/135

что популяция, на которой изучалась эффективность обинутузумаба в комбинации с хлорамбуцилом, включала все группы пациентов (как высокого, так и низкого риска), а популяция, получавшая ибрутиниб, включала только пациентов низкого риска, можно обоснованно предполагать, что обинутузумаб в комбинации с хлорамбуцилом окажется более эффективным, чем ибрутиниб, при проведении прямого сравнения на идентичных популяциях больных ХЛЛ.

Основные характеристики профилей безопасности приведены в таблице 11; есть основания предполагать, что они могут несколько различаться, если будет проведено прямое сравнение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под руководством проф. И. В. Поддубной, проф. В. Г. Савченко. 2014: 274 с.
2. Hallek M. (2015). Chronic lymphocytic leukemia Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. Am J Hematol. 2015; 90(5): 446–460.
3. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G., et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet. 2010; 376(9747): 1164–1174.
4. Zenz T., Vollmer D., Trbusek M., et al. TP53 mutation profile in chronic lymphocytic leukemia: Evidence for a disease specific profile from a comprehensive analysis of 268 mutations. Leukemia 2010; 24(12): 2072–2079.
5. Seiffert M., Dietrich S., Jethwa A., et al. Exploiting biological diversity and genomic aberrations in chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma 2012. 53: 1023–1031.
6. Никитин Е. А., Судариков А. Б. Хронический лимфолейкоз высокого риска: история, определение, диагностика и лечение. Клиническая онкогематология. 2013; 6(1): 59–67.
7. Распоряжение Правительства РФ от 26 декабря 2015 г. № 2724-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2016 год». URL: http://www.zdrav.ru/files/news/zhnvlp_2016.pdf.
8. Никитин Е. А. Особенности пациентов с хроническим лимфолейкозом в России – данные Российского регистра больных онкогематологическими заболеваниями. Презентация доклада на XII Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы», 22-23 октября 2015 г. URL: <http://med4share.ru/conf-20151022-report06>.
9. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2016: 250 с.
10. Жигулева Л. Ю., Абдулкадыров К. М. Первичная заболеваемость населения Санкт-Петербурга опухолями кроветворной и лимфоидной тканей в 1990–2011 гг. и прогноз до 2021 г. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2015: 8(4): 362–367.
11. Eichhorst B., et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2015; 26(suppl. 5): v78–v84.
12. Никитин Е. А. Дифференцированная терапия хронического лимфолейкоза. Дисс. ... доктора мед. наук. Москва. 2014: 203 с.
13. Доклад о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения по итогам деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации за 2013 год. URL: http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/doklad_2013.
14. Материалы Российской конференции с международным участием «Злокачественные лимфомы», 22-23 октября 2015 г., Москва. URL: <http://med4share.ru/conf-20151022-report07> (Дата запроса: 02.02.2016).
15. Реброва О. Ю., Федяева В. К., Хачатрян Г. Р. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях. Медицинские технологии, оценка и выбор. 2015;1(19): 9–17.
16. Ланг Т., Альтман Д. Основы описания статистического анализа в статьях, публикуемых в биомедицинских журналах. Руководство «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе».

туре (САМПЛ)». Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2014;1(15): 11–16.

17. Реброва О. Ю. Описание процедуры и результатов статистического анализа медицинских данных в научных публикациях. Международный журнал медицинской практики. 2000; № 4: 43–45.
18. Bucher H. C., Guyatt H. G., Griffith L. E., et al. The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50(6):683–691.
19. Goede V., Fischer K., Busch R., et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370(12): 1101–1110.
20. Burger J. A., Tedeschi A., Barr P. M., et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373(25): 2425–2437.
21. Farooqui M. Z., Valdez J., Martyr S., et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *The Lancet Oncol*. 2015; 16(2): 169–176.

REFERENCES

1. Russian clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Eds. I. V. Poddubnaya, V. G. Savchenko. M.: MMA MediaMedica. 2014; 128 p.
2. Hallek M. (2015). Chronic lymphocytic leukemia Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2015; 90(5): 446–460.
3. Hallek M., Fischer K., Fingerle-Rowson G., et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: A randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2010; 376(9747): 1164–1174.
4. Zenz T., Vollmer M., Trbusek M., et al. TP53 mutation profile in chronic lymphocytic leukemia: Evidence for a disease specific profile from a comprehensive analysis of 268 mutations. *Leukemia* 2010; 24(12): 2072–2079.
5. Seiffert M., Dietrich S., Jethwa A., et al. Exploiting biological diversity and genomic aberrations in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2012. 53: 1023–1031.
6. Nikitin E. A., Sudarikov A. B. High-risk chronic lymphocytic leukemia: history, definition, diagnosis, and management. *Clinical Oncohematology*. 2013; 6(1): 59–67.
7. The decree of the RF Government of December 26, 2015 № 2724–R «On approval of the list of vital and essential medicinal products for medical use by 2016».
8. Nikitin E. A. Characteristics of patients with chronic lymphocytic leukemia in Russia – data of the Russian registry of patients with oncohematological diseases. Presentation of the report at the XII Russian conference with international participation «Malignant lymphomas», 22–23 October, 2015. URL: <http://med4share.ru/conf-20151022-report06>.
9. Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Edited by Caprino A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. M.: FGBU «MNIIO after P. A. Herzen», Russian Ministry of Health, 2016; 250 p.
10. Zhiguleva L. Yu., Abdulkadyrov K. M. Primary morbidity of population of St. Petersburg tumors of hematopoietic and lymphoid tissues in 1990–2011 and forecast up to 2021 Clinical oncohaematology. Basic research and clinical practice. 2015; 8(4): 362–367.
11. Eichhorst B., et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015; 26(suppl. 5): v78–v84.
12. Nikitin E. A. Differentiated therapy of chronic lymphocytic leukemia. Dissert. D. Sci. M., 2014. (In Russ.).
13. Report on the state of public health and health organizations on the results of the executive authorities of the Russian Federation in 2013. http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/doklad_2013.
14. The materials of the Russian conference with international participation «Malignant lymphomas», 22–23 October 2015, Moscow, Russia. URL: <http://med4share.ru/conf-20151022-report07> (date of access: 02.02.2016).

15. Rebrova O. Yu., Fedyaeva V. K., Khachatryan G. R. Adaptation and Validation of the Cochrane Questionnaire to Assess Risks of Bias in Randomized Controlled Trials. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2015; 1(19): 9–17.
16. Lang T., Altman D. Basic Statistical Reporting for Articles Published in Clinical Medical Journals: the SAMPL Guidelines. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2014; 1(15): 11–16.
17. Rebrova O. Yu. Description of the procedure and the results of statistical analysis of medical data in scientific publications. *International journal of medical practice*. 2000; No. 4: 43–45.
18. Bucher H. C., Guyatt H. G., Griffith L. E., et al. The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50(6):683–691.
19. Goede V., Fischer K., Busch R., et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370(12): 1101–1110.
20. Burger J. A., Tedeschi A., Barr P. M., et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373(25): 2425–2437.
21. Farooqui M. Z., Valdez J., Martyr S., et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial. *The Lancet Oncol*. 2015; 16(2): 169–176.

Сведения об авторах:

Деркач Елена Владимировна

ведущий научный сотрудник Лаборатории оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

117485, г. Москва, ул. Бутлерова, д.12

Телефон: +7 (495) 545-0927

E-mail: evd@hta-rus.ru

Федяева Влада Константиновна

научный сотрудник Лаборатории оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, младший научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ

Адрес для переписки:

117485, г. Москва, ул. Бутлерова, д.12

Телефон: +7 (499) 956-9528

E-mail: vlada.fedyaeva@gmail.com

Реброва Ольга Юрьевна

профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова, ведущий научный сотрудник Лаборатории оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, ведущий научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, 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

Никитин Евгений Александрович

доцент кафедры гематологии и трансфузиологии ГБОУ Дополнительного профессионального образования ««Российская медицинская академия последиplomного образования» Минздрава РФ, заведующий дневным стационаром гематологии Московского городского гематологического центра Городской клинической больницы им. С. П. Боткина, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

125284, Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5

Телефон: +7 (499) 728-83 96

E-mail: eugene_nikitin@mail.ru

Writing Committees:**Derkach Elena Vladimirovna**

Leading Researcher at the Research Department of Health Technology Assessment, Institute for Applied Economic Research, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), PhD

Address for correspondence:

117485, Moscow, ul. Butlerova, d. 12

Tel.: +7 (495) 545-0927

E-mail: evd@hta-rus.ru

Fedyaeva Vlada Konstantinovna

Researcher at the Research Department of Health Technology Assessment, Institute for Applied Economic Research, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Junior Researcher at the Health Care Finance Center of the Research Financial Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation

Address for correspondence:

117485, Moscow, ul. Butlerova, d. 12

Tel.: +7 (499) 956-9528

E-mail: vlada.fedyaeva@gmail.com

Rebrova Olga Yuryevna

Professor at the Department of Medical Cybernetics and Informatics of the N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Leading Researcher at the Research Department of Health Technology Assessment, Institute for Applied Economic Research, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), Leading Researcher at the Health Care Finance Center of the Research Financial Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, PhD, DHab

Address for correspondence:

1 Ostrovityanova St., Moscow 117997

Tel.: +7 (495) 434-5478

E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

Nikitin Eugene Aleksandrovich

Assistant professor at the Department of Hematology and Transfusiology of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Head of Day Patient Department of Hematology of the Moscow City Haematological Centre of Moscow City Clinical Hospital Named after S. P. Botkin of Moscow Healthcare Department PhD, DHab

Address for correspondence:

5 2-nd Botkinsky pr-d, Moscow 125284

Tel.: +7 (499) 728-83 96

E-mail: eugene_nikitin@mail.ru

Фармакоэкономические аспекты применения интестинального геля, содержащего леводопу и карбидопу, при развернутых стадиях болезни Паркинсона

А. В. Рудакова¹, А. А. Скоромец², А. А. Тимофеева²

¹ Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Болезнь Паркинсона (БП) – тяжелое инвалидирующее заболевание, которое на заключительных стадиях требует существенных затрат как системы здравоохранения, так и общества в целом. Целью работы являлась клинико-экономическая оценка применения интестинального геля леводопа/карбидопа (ИГЛК) при развернутых стадиях БП.

Материал и методы. Анализ проводили с помощью марковского моделирования с позиции общества в целом. ИГЛК сравнивали с пероральной терапией. Оценку осуществляли на период дожития пациентов с длительностью применения ИГЛК, равной 5 годам, с последующим переходом на пероральную терапию. Анализ ограничивали 3–5 стадиями заболевания по Хён и Яру с периодом «выключения» (отсутствия контроля симптомов) > 50% времени бодрствования на момент начала лечения, что типично для пациентов, приступающих к лечению данным препаратом. Предполагали, что вероятность перехода пациентов от одной стадии по Хён и Яру к другой и вероятность перехода от одной степени «выключения» к другой не зависят друг от друга. Также предполагали, что показатель смертности пациентов, использованный при моделировании, не зависит от продолжительности периодов «выключения», а зависит только от стадии заболевания по Хён и Яру. Затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5% в год.

Результаты. По данным моделирования, ИГЛК обеспечивает существенные социальные выгоды при тяжелой БП: увеличивает среднюю продолжительность периода дожития без дисконтирования на 0,829 года (с 5,49 до 6,32 года), а среднюю продолжительность периода дожития с учетом качества жизни – на 1,241 QALY.

При этом дополнительные затраты на ИГЛК при дисконтировании на 3,5% в год составят 15,67 млн руб. на 1 пациента, одновременно на 0,69 млн руб. снизятся прямые немедицинские затраты (т. е. расходы социальных служб). Общий объем затрат возрастет при назначении ИГЛК на 14,98 млн руб. при дисконтировании на 3,5% в год и на 15,87 млн руб. без дисконтирования. Затраты в расчете на 1 дополнительный год жизни с учетом качества (QALY) составят 12,07 млн руб.

Анализ влияния на бюджет за 5 лет показал, что перевод пациентов с пероральной терапии на ИГЛК влечет за собой увеличение общих затрат на терапию 1 пациента (без дисконтирования) на 15,92 млн руб. (с 1,21 млн руб. до 17,13 млн руб.). При этом выживаемость в группе пероральной терапии за 5 лет составит 40,8% пациентов, а в группе ИГЛК – 49,7% пациентов.

Выводы. По результатам моделирования, терапия развернутых стадий болезни Паркинсона интестинальным гелем леводопа/карбидопа увеличивает период дожития пациентов как с учетом, так и без учета качества жизни. При этом снижаются затраты на социальную помощь пациентам, но нагрузка на бюджет в целом существенно возрастает. Однако небольшое количество нуждающихся в данной технологии пациентов (около 1% от всех больных с болезнью Паркинсона) позволяет рассматривать ИГЛК в качестве допустимого с экономической точки зрения вмешательства.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Паркинсона; интестинальный гель леводопа/карбидопа; фармакоэкономические аспекты.

Pharmacoeconomic Aspects of Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Advanced Stages of Parkinson's Disease

A. V. Rudakova¹, A. A. Skoromets², A. A. Timofeyeva²

¹ Saint Petersburg Chemical Pharmaceutical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Parkinson's disease (PD) is a severe disabling condition; its final stages require significant costs from the health care system and the society in general. The aim of the study was to provide clinical and economical evaluation of levodopa-carbidopa intestinal gel (LCIG) in advanced stages of PD.

Material and methods. The analysis was performed with the use of Markov modeling from the societal perspective. LCIG was compared with oral therapy. The evaluation was conducted to assess the survival period of patients in 5 years of LCIG treatment with subsequent transition to oral therapy.

The study was limited to 3–5 stages of the disease on Hoehn and Yahr scale with the «off» stage (no control of symptoms) > 50% vigilant period on the onset of treatment, which is typical for patients, who start treatment with this drug. It was assumed that the probability of transition of patients from one stage by Hoehn and Yahr to another, and the probability of transition from one «off» stage to another were mutually independent. It was also assumed that the death rate used in the model was independent of the length of «off» periods and depended only on the stage of the disease on Hoehn and Yahr scale. The costs and lifetime were discounted at 3,5% annually.

Results. According to the model, LCIG provides significant social benefits in severe PD. It increases an average survival period by 0,829 years (from 5,49 to 6,32) without discounting, and an average quality-adjusted survival period by 1.241 QALY.

Additional costs of LCIG with 3,5% annual discount are 15,67 million RUB per patient; direct non-medical costs (i. e. costs of social services) decrease by 0,69 million RUB. Total costs after LCIG administration increase by 14,98 million RUB with 3,5% annual discount, and by 15,87 million RUB without the discounting. Quality-adjusted costs of an additional year of life (QALY) are 12,07 million RUB.

Budget impact analysis for the period of 5 years showed that the transition of patients from oral therapy to LCIG entails an increase of total costs of therapy per patient by 15,92 million RUB (from 1,21 million RUB to 17,13 million RUB) without discounting. At the same time, the survival rate in the 5-year period is 40,8% of patients in the group of oral therapy and 49,7% of patients in the LCIG group.

Conclusions. The model demonstrated the therapy with levodopa-carbidopa intestinal gel increases both absolute and quality-adjusted survival periods in patients with advanced stages of PD. It decreases the costs of social services to patients, while significantly increasing general burden on budget. However, the number of patients who need this technology is low (about 1% of all patients with Parkinsonism), and LCIG can be considered an economically acceptable intervention.

KEYWORDS: Parkinson's disease, levodopa-carbidopa intestinal gel, pharmacoeconomics.

Терапия болезни Паркинсона (БП) требует существенных затрат со стороны системы здравоохранения, а также социальных служб. При прогрессировании заболевания пациенты, отвечающие на терапию леводопой и имеющие выраженные двигательные нарушения и гипер-/дискинезию при назначении стандартной терапии, являются кандидатами для назначения интестинального геля, содержащего леводопу и карбидопу (ИГЛК) и обеспечивающего более надежный контроль заболевания и замедление его прогрессирования.

При принятии решения об использовании медицинской технологии, помимо клинической эффективности и переносимости, необходимо учитывать фармакоэкономические характеристики. В связи с этим целью работы являлась клинико-экономическая оценка применения интестинального геля леводопы/карбидопы при развернутых стадиях БП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ осуществлялся с позиции общества в целом. Поскольку средний возраст пациентов, получающих ИГЛК в РФ, составляет 63 года, непрямые затраты не учитывались, а оценивались только прямые медицинские и прямые немедицинские затраты. Исследование проводилось с использованием марковского моделирования [1]. В построенной модели применялись 2 варианта измерения тяжести заболевания: стадия по Хёну и Яру (H&Y) и время «выключения» (отсутствие контроля симптомов заболевания – OFF) (рис. 1). Время нахождения вне контроля во время бодрствования разделялось на 4 категории тяжести: OFF I – 0–25%; OFF II – 26–50%; OFF III – 51–75%; OFF IV – 76–100%.

Поскольку ИГЛК применяется лишь на развернутых стадиях заболевания, анализ ограничивали 3–5 стадиями по Хёну и Яру с периодом «выключения» > 50%

времени бодрствования на момент начала лечения, что типично для пациентов, приступающих к лечению данным препаратом. Было принято два допущения: 1) вероятность перехода пациентов от одной стадии по Хёну и Яру к другой и вероятность перехода от одной степени «выключения» к другой не зависят друг от друга [1]; 2) смертность пациентов, использованная при моделировании, не зависит от продолжительности периодов «выключения», а зависит только от стадии заболевания по Хёну и Яру [1].

ИГЛК сравнивали с пероральными препаратами для лечения БП. Анализ осуществляли на период дожития пациентов с длительностью лечения ИГЛК, равной 5 годам, с переходом в дальнейшем на пероральную терапию. Продолжительность марковского цикла – 6 мес.

Вероятность перехода между различными клиническими состояниями на протяжении марковского цикла (6 мес.) представлена в таблице 1.

В связи с отсутствием российских данных по качеству жизни пациентов с развернутыми стадиями БП, качество жизни, использованное при моделировании,

Таблица 1. Вероятность перехода между различными состояниями за 6-месячный цикл [1]

Переход	Вероятность
H&Y3 → H&Y4	0,085
H&Y3 → H&Y5	0,005
H&Y4 → H&Y5	0,055
OFF I → OFF II	0,127
OFF II → OFF III	0,074
OFF III → OFF IV	0,043
H&Y3 → Смерть	0,020
H&Y4 → Смерть	0,070
H&Y5 → Смерть	0,225

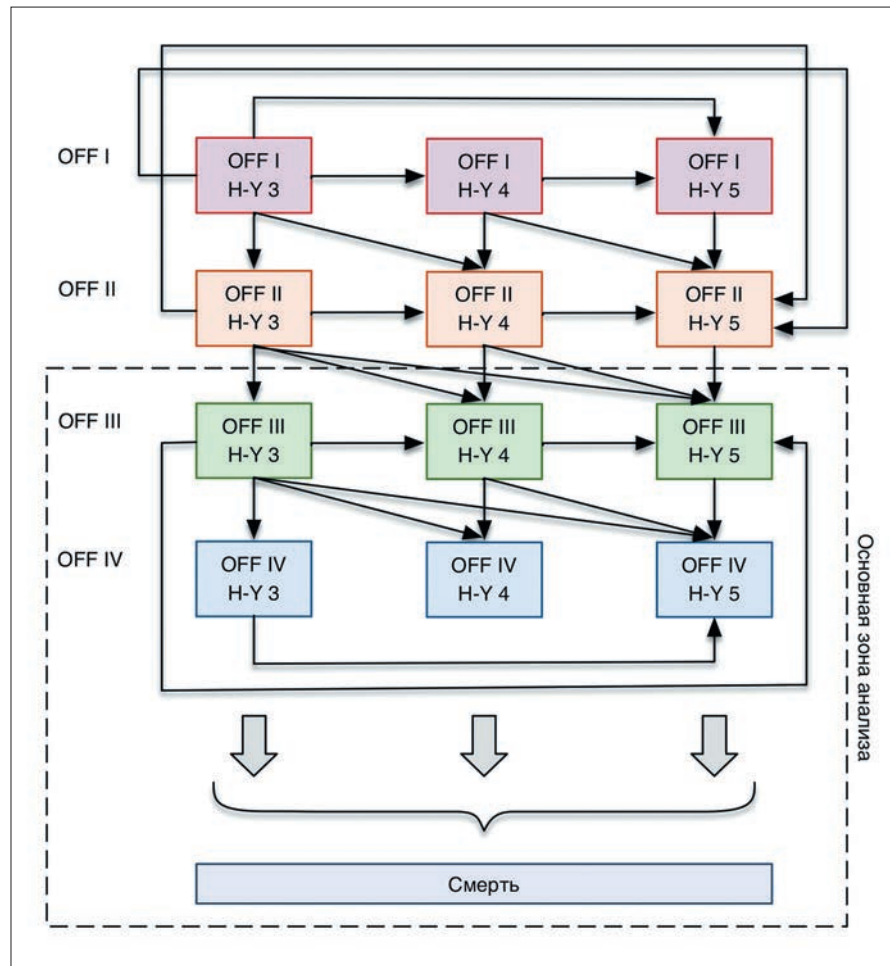


Рис. 1. Модель прогрессирования болезни Паркинсона.

соответствовало данным трехлетнего обсервационного исследования DAPHNE, в котором изучались клинические и экономические последствия назначения ИГЛК в реальной практике (табл. 2) [1; 2].

Изменение стадии БП по Хён и Яру при терапии ИГЛК в течение первых 6 мес. соответствовало объединенным результатам двух исследований, согласно которым, по сравнению с пероральной терапией,

Таблица 2. Качество жизни пациентов с болезнью Паркинсона

Стадия по Хён и Яру	% времени вне контроля			
	OFF I (0-25%)	OFF II (26-50%)	OFF III (51-75%)	OFF IV (76-100%)
3	0,643	0,555	0,467	0,379
4	0,387	0,299	0,211	0,123
5	0,131	0,043	-0,045	-0,133

Таблица 3. Распределение пациентов по стадиям на момент начала терапии и через 6 мес., % [1]

Стадия по Хён и Яру	ИГЛК (n = 30)	Пероральная терапия (n = 30)
Перед началом терапии		
3	23,3	23,3
4	53,3	53,3
5	23,4	23,4
После 6 мес. терапии		
3	46,7	23,3
4	40,0	53,3
5	13,3	23,4

Таблица 4. Распределение пациентов по времени «выключения» (отсутствия контроля заболевания) в момент начала терапии и через 6 мес., % [1]

Время, в течение которого отсутствует контроль заболевания	ИГЛК	Пероральная терапия
Перед началом терапии		
OFF I	0	0
OFF II	40,0	40,0
OFF III	60,0	60,0
OFF IV	0	0
После 6 мес. терапии		
OFF I	100,0	0
OFF II	0	40,0
OFF III	0	60,0
OFF IV	0	0

ИГЛК улучшает клиническое состояние пациентов (табл. 3). Влияние терапии в течение первых 6 мес. на продолжительность времени «выключения» соответствовало результатам исследования [3] (табл. 4).

Существующие клинические данные показывают, что позитивный эффект ИГЛК сохраняется на протяжении длительного времени (4–7 лет) после начала лечения [4–5], однако его трудно оценить в количественном выражении. Вследствие этого при моделировании предполагалось, что по завершении начального цикла скорость прогрессирования состояния «выключения» у больных, получающих ИГЛК, снижается на 50% по сравнению с этим показателем при пероральной терапии, однако не предполагалось дополнительного влияния ИГЛК на прогрессию стадии заболевания по Хён и Яру [1].

Учитывали, что для титрации доз и ведения пациентов необходимы следующие расходные материалы: набор Freka PEG-Set gastric FR 15 для чрескожной эндоскопической гастростомии (2296 руб.); набор Freka Endolumina, включающий однопросветный зонд для введения энтерального питания (2870 руб.); набор зонд кишечный Freka Intestinal tube FR 9 (2100 руб.), устанавливаемый через гастростому, Vygon Extension tube 50 (150 руб.), коннектор Luerlock (20 руб.). Кроме того, предполагалась госпитализация на 18 дней (17 317,80 руб.). Стоимость помпы была принята равной 120 тыс. руб., причем, в соответствии с данными экспертной оценки, предполагали, что замена интестинальной помпы требуется в среднем через 1,5 года использования. Стоимость 1 упак. ИГЛК с учетом НДС, использованная при моделировании (20 мг/мл + 5 мг/мл; 7 кассет), – 83 915,6 руб.

Стоимость пероральных лекарственных препаратов для лечения БП оценивали в 44,9 тыс. руб./год, (с учетом средневзвешенной стоимости прамипексола пролонгированного действия 3 мг в упак. № 30, составившей 3745,23 руб. в феврале 2016 г.).

Стоимость пребывания пациентов в психоневрологическом интернате была принята равной 55 тыс. руб./мес. Стоимость обслуживания пациента соцработником рассчитывали, исходя из средней заработной платы соцработника (48,6 тыс. руб.) и среднего количества обслуживаемых 1 соцработником пациентов (13 человек).

На основании экспертной оценки было принято, что все пациенты с заболеванием 3 стадии по Хён и Яру получают помощь социального работника, из общего числа пациентов в 4 стадии по Хён и Яру 50% получают помощь социального работника, а 50% нуждаются в помещении в психоневрологический диспансер, тогда как все пациенты в 5 стадии по Хён и Яру помещаются в психоневрологический диспансер.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты оценки представлены в таблице 5.

Из таблицы 5 видно, что при дисконтировании на 3,5% в год дополнительные затраты на ИГЛК составят 15,67 млн руб. на 1 пациента, одновременно на 0,69 млн руб. снизятся прямые немедицинские затраты (т. е. расходы социальных служб). Общий объем затрат увеличится при назначении ИГЛК на 14,98 млн руб. при дисконтировании на 3,5% в год и на 15,87 млн руб. без дисконтирования.

Однако необходимо учитывать существенные социальные выгоды применения ИГЛК: по данным расчетов без дисконтирования, средняя продолжительность периода дожития увеличится на 0,829 года, средняя продолжительность периода дожития с учетом качества – на 1,241 QALY.

Затраты в расчете на 1 дополнительный год жизни с учетом качества составят 12,07 млн руб./QALY.

Анализ влияния на бюджет за 5 лет показал, что перевод пациентов с пероральной терапии на ИГЛК

Таблица 5. Эффективность затрат на интестинальный гель леводopa/карбидopa (анализ на период дожития, длительность терапии – 5 лет)

Параметры	Пероральная терапия	Интестинальный гель леводopa/карбидopa	Различие (интестинальный гель леводopa/карбидopa vs пероральная терапия)
Средняя продолжительность периода дожития, лет (дисконтирование – 0%)	5,490	6,319	0,829
Средняя продолжительность периода дожития, лет (дисконтирование – 3,5%/год)	4,721	5,526	0,805
Средняя продолжительность периода дожития с учетом качества, QALY (дисконтирование – 3,5% в год)	0,980	2,221	1,241
Прямые медицинские затраты на терапию, тыс. руб. (дисконтирование – 3,5% в год)	212,0	15882,5	15670,5
Прямые немедицинские затраты на терапию, тыс. руб. (дисконтирование – 3,5% в год)	1500,6	811,1	–689,5
Общая величина затрат, тыс. руб. (дисконтирование – 0%)	2021,2	17 891,0	15 869,8
Общая величина затрат, тыс. руб. (дисконтирование – 3,5% в год)	1712,6	16 693,4	14 980,8
Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY (дисконтирование – 3,5% в год)	–	–	12 071,6

влечет за собой увеличение общих затрат на терапию 1 пациента на 15,92 млн руб. (с 1212,7 тыс. руб. до 17 133,1 тыс. руб.). При этом выживаемость в группе пероральной терапии за 5 лет составит 40,8%, а в группе ИГЛК – 49,7% пациентов.

При принятии решения об использовании медицинской технологии в клинической практике необходимо учитывать, какое количество пациентов в ней нуждается. ИГЛК имеет статус орфанного препарата в США, Австралии, Японии [1] и Европе [6]. Данная технология лечения рекомендуется лишь в том случае, когда доступные комбинации лекарственных средств для лечения БП не дали удовлетворительных результатов или противопоказаны, следовательно, ее будет получать ориентировочно 1% от общей популяции пациентов с БП [1; 7]. Это предполагает меньшую жесткость в отношении возмещения затрат по сравнению с другими медицинскими технологиями.

Орфанные препараты разрабатываются и выпускаются производителями не ради экономической выгоды, а в ответ на потребности общества. Заметим, что в настоящее время термин «орфанные» относят не только к препаратам, но и к показаниям (например, действующее вещество может использоваться при лечении распространенных заболеваний, но лекарственная форма для редких показаний до сих пор не разрабатывалась).

Затраты на ряд препаратов, входящих в Перечень ЖНВЛП на 2016 г. и применяемых для лечения орфанных заболеваний, весьма велики. Так, стоимость годового курса лечения мукополисахаридоза тип II идурсульфазой составляет 39,1 млн руб., мукополисахаридоза тип I ларонидазой – 9,1 млн руб., тирозинемии нитизиномом – 15,6 млн руб.,

наследственного дефицита факторов II, VII, X эп-такогом альфа – 2,9 млн руб., легочной гипертензии бозентаном – 1,7 млн руб. [8]. Очевидно, что средняя стоимость лечения 1 пациента с развернутыми стадиями БП ИГЛК в течение года (4,5 млн руб.) сопоставима с другими орфанными технологиями, применяемыми в РФ.

В целом, проведенный анализ показал, что терапия развернутых стадий болезни Паркинсона интестинальным гелем леводopa/карбидopa увеличивает продолжительность периода дожития пациентов как с учетом, так и без учета качества жизни. При этом снижаются затраты на социальную помощь пациентам, но нагрузка на бюджет в целом существенно увеличивается. Однако небольшое количество нуждающихся в данной технологии пациентов (около 1% от всех больных с болезнью Паркинсона) позволяет рассматривать ИГЛК в качестве допустимого с экономической точки зрения вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА

- Lowin J., Bergman A., Chaudhuri K. R., Findley L. J., Roeder C., Schiffers M., Wood E., Morris S. A cost-effectiveness analysis of levodopa/carbidopa intestinal gel compared to standard care in late stage Parkinson's disease in the UK. J. Med. Econ. 2011; 14 (5): 584–593.
- Pålhagen S. E., Dizdar N., Hauge T. B. Long-term study on clinical benefits and quality-of-life of intraduodenal levodopa in routine care for a cohort of treatment-naïve patients with advanced Parkinson's disease [poster]. American Academy of Neurology Meeting: Toronto, Canada, 10-17 April 2010.
- Eggert K., Schrader C., Hahn M., Stamelou M., Russmann A., Dengler R., Oertel W., Odin P. Continuous jejunal levodopa infusion in patients with advanced Parkinson disease: practical aspects and outcome of motor and non-motor complications. Clin. Neuropharmacol. 2008; 31: 151–166.
- Nilsson D., Nyholm D., Aquilonius S. M. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease – long-term experience. Acta Neurol. Scand. 2001; 104: 343–348.

5. Nyholm D., Lewander T., Johansson A., Lewitt P. A., Lundqvist C., Aquilonius S. M. Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term exposure. *Clin. Neuropharmacol.* 2008; 31: 63–73.
6. European Commission – Enterprise and Industry Directorate General – Consumer goods – Pharmaceuticals. Levodopa and Carbidopa (Gastroenteral use). EU Orphan Designation number: EU3/01/035. 2008. URL: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o035.htm>.
7. Schrag A., Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease: a community based study. *Brain* 2000; 123: 2297–2305.
8. Косьякова Н. В. Оказание медицинской помощи пациентам, страдающим орфанными заболеваниями. Проблемы и пути их решения в Ростовской области. Современная организация лекарственного обеспечения. 2015; 1: 35–39.

REFERENCES

1. Lowin J., Bergman A., Chaudhuri K. R., Findley L. J., Roeder C., Schiffers M., Wood E., Morris S. A cost-effectiveness analysis of levodopa/carbidopa intestinal gel compared to standard care in late stage Parkinson's disease in the UK. *J. Med. Econ.* 2011; 14 (5): 584–593.
2. Pålhagen S. E., Dizdar N., Hauge T. B. Long-term study on clinical benefits and quality-of-life of intraduodenal levodopa in routine care for a cohort of treatment-naïve patients with advanced Parkinson's disease [poster]. American Academy of Neurology Meeting: Toronto, Canada, 10-17 April 2010.
3. Eggert K., Schrader C., Hahn M., Stamelou M., Russmann A., Dengler R., Oertel W., Odin P. Continuous jejunal levodopa infusion in patients with advanced Parkinson disease: practical aspects and outcome of motor and non-motor complications. *Clin. Neuropharmacol.* 2008; 31: 151–166.
4. Nilsson D., Nyholm D., Aquilonius S. M. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease – long-term experience. *Acta Neurol. Scand.* 2001; 104: 343–348.
5. Nyholm D., Lewander T., Johansson A., Lewitt P. A., Lundqvist C., Aquilonius S. M. Enteral levodopa/carbidopa infusion in advanced Parkinson disease: long-term exposure. *Clin. Neuropharmacol.* 2008; 31: 63–73.
6. European Commission – Enterprise and Industry Directorate General – Consumer goods – Pharmaceuticals. Levodopa and Carbidopa (Gastroenteral use). EU Orphan Designation number: EU3/01/035. 2008. URL: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o035.htm>.
7. Schrag A., Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease: a community based study. *Brain* 2000; 123: 2297–2305.
8. Kosyakova N. V. Medical care to patients suffering from orphan diseases. Problem and solutions in the Rostov region. Current organization of drug supply. 2015; 1: 35–39.

Сведения об авторах:

Рудакова Алла Всеволодовна

профессор кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии, д-р фарм. наук

Адрес для переписки:

197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14
Телефон: +7 (921) 908-7349
E-mail: rudakova_a@mail.ru

Скоромец Александр Анисимович

заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, академик, профессор, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Телефон: +7 (812) 234-1625
E-mail: askoromets@gmail.com

Тимофеева Алла Аркадьевна

доцент кафедры неврологии и нейрохирургии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
Телефон: +7 (812) 234-1625
E-mail: timmma@mail.ru

Writing committee:

Rudakova Alla Vsevolodovna

Professor of Management and Pharmacoeconomics Department at Saint Petersburg Chemico-Pharmaceutical Academy, Doctor of Pharmacy

Address for correspondence:

Prof. Popov str., 14, Saint Petersburg, 197376
Tel: +7 (921) 908-7349
E-mail: rudakova_a@mail.ru

Skoromets Alexander Anisimovich

Head of Department of Neurology and Neurosurgery at Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Academician, Professor, Dr. med. Sciences

Address for correspondence:

L'va Tolstogo str. 6/8, Saint Petersburg, Russia, 197022
Tel: +7 (812) 234-1625
E-mail: askoromets@gmail.com

Timofeeva Alla Arkadievna

Associate Professor of Neurology and Neurosurgery at Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Candidate of Medical Sciences

Address for correspondence:

L'va Tolstogo str. 6/8, Saint Petersburg, Russia, 197022
Tel: +7 (812) 234-1625
E-mail: timmma@mail.ru

Роль инспектирования производителей лекарственных средств на соответствие надлежащей производственной практике в обеспечении качества лекарственных препаратов

А. П. Мешковский

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

Фармацевтическая эквивалентность является обязательным критерием при оценке взаимозаменяемости сравниваемых лекарственных препаратов. Из этого следует, что обеспечение постоянства качества лекарственных препаратов в пострегистрационном периоде составляет важнейший элемент гарантирования их взаимозаменяемости. Основным инструментом контроля соблюдения требований надлежащей производственной практики является осуществление фармацевтических инспекций. В связи с принятием Постановления Правительства РФ № 1314 от 3 декабря 2015 г. представляется целесообразным оценить соответствие вводимой системы инспектирования современным международным практикам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: взаимозаменяемость, надлежащая производственная практика, GMP, фармацевтическая эквивалентность, инспекция, фармацевтический инспекторат.

The Role of Inspections of Pharmaceutical Manufacturers for the Compliance with Good Manufacturing Practice in the Quality Assurance of Medicinal Products

A. P. Meshkovskiy

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Pharmaceutical equivalence is an obligatory condition in the evaluation of interchangeability of compared pharmaceuticals. This implies that the maintenance of consistent quality of drugs after their registration is a crucial element of assuring this interchangeability. Pharmaceutical inspections are the main instrument of the monitoring of compliance with GMP. After the adoption of the Decree of the Government of the Russian Federation no. 1314 of 3 December 2015, it seems necessary to evaluate the conformity of the introduced system of inspections with the current international practice.

KEYWORDS: interchangeability, good manufacturing practice, GMP, pharmaceutical equivalence, inspection.

1. ПРИНЦИП РАЗРЕШИТЕЛЬНОГО ДОПУСКА НА РЫНОК ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Лекарственные препараты для медицинского применения (ЛП) представляют собой категорию товаров, введение которых в гражданский оборот имеет разрешительный характер и осуществляется на основании государственной регистрации уполномоченным органом.

Регистрация инновационных ЛП осуществляется на основании предоставленных заявителем данных в отношении качественных характеристик действующего и вспомогательных веществ, данных доклиниче-

ских и клинических исследований (исследования на животных, исследования токсичности, клинические исследования с участием пациентов и т. д.), которые должны быть получены заявителем в исследованиях именно этого препарата с тем, чтобы доказать безопасность и эффективность новой молекулы действующего вещества [1]. Таким образом, формируется комплекс полных эталонных (референтных) данных по качеству, эффективности и безопасности, в отношении которых любой последующий (воспроизведенный) препарат с таким же по химическому составу действующим веществом должен продемонстриро-

вать эквивалентность зарегистрированному оригинальному (референтному) препарату с определенной допустимой степенью отклонения.

В 1984 г. в США была официально введена концепция дженериковых (воспроизведенных) ЛП [2]. Их допуск на рынок осуществлялся с учетом уже существующего одобрения оригинального (референтного) препарата, и потому не требовал повторного проведения доклинических и клинических исследований эффективности и безопасности действующего вещества, если оно идентично таковому оригинального препарата.

Препараты, содержащие одинаковое количество одной и той же фармацевтической субстанции в одной и той же лекарственной форме и предназначенные для одного и того же пути введения, являются фармацевтически эквивалентными, а в случае разных химических или лекарственных форм – фармацевтически альтернативными [3]. Длительное время считалось, что фармацевтическая эквивалентность означает терапевтическую эквивалентность, т. е. одинаковые показатели эффективности и безопасности при применении согласно показаниям. Однако на рубеже 60–70-х годов прошлого века выяснилось, что для подтверждения терапевтической эквивалентности необходима оценка ещё одной характеристики – биологической доступности, или биоэквивалентности инновационному препарату. Таким образом, биоэквивалентность фармацевтически эквивалентных (или альтернативных) ЛП предполагает их терапевтическую эквивалентность.

Обязательная публикация данных о терапевтической эквивалентности воспроизведенных препаратов для целей формирования негативных или позитивных перечней взаимозаменяемых препаратов впервые была начата в США в 1984 г. в виде постоянно обновляемого перечня зарегистрированных ЛП с указанием результатов оценки терапевтической эквивалентности; этот перечень известен также (по цвету обложки издания) как «Оранжевая книга» [2].

Воспроизведенные препараты могут производиться из одинаковой по химической формуле субстанции, но полученной разными методами и в разных условиях производства. Дозированные лекарственные формы из активных субстанций могут вырабатываться с использованием различных вспомогательных веществ и технологий. Однако фармацевтически и биологически эквивалентные препараты разных производителей – при надлежащем порядке их допуска на рынок – должны, в теории, быть взаимозаменяемыми. С учетом этого Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в отношении воспроизведенных препаратов рекомендует использовать термин «многоисточниковые лекарственные препараты» [1].

Регуляторная парадигма о фармацевтической эквивалентности или альтернативности, принятая в от-

ношении препаратов химического синтеза, оказалась не применима в отношении препаратов биологического происхождения. Фактическая невозможность создания точной копии биологического препарата потребовала разработки концепции «подобия», или схожести, основных биохимических и клинических параметров сравниваемых препаратов. Вследствие этого при оценке возможности рассматривать регистрируемый препарат в качестве биоаналога (биоподобного препарата) многократно возрастает значение сравнительной оценки параметров производства оригинального биопрепарата и заявленного биоаналога.

На основе представления о терапевтической эквивалентности была сформулирована концепция взаимозаменяемости ЛП с одним действующим веществом, в одинаковой дозировке и лекарственной форме, допускающая два уровня замены лекарственной терапии: базовый, когда решение о замене принимается на уровне врача, и автоматическая замена на уровне аптечного провизора или системы государственного (страхового) обеспечения лекарственными препаратами. Автоматическая взаимозаменяемость предполагает не просто возможность выбора наиболее дешевого препарата среди всех зарегистрированных в рамках одного международного непатентованного наименования (МНН), но и то, что эти препараты могут многократно заменяться на протяжении всего курса лечения пациента, и ни пациент, ни врач могут не иметь представления о том, препарат какого производителя, с какими вспомогательными веществами, с какой историей производства применялся пациентом в конкретный период времени в процессе лечения. Другими словами, уровень ответственности в случае, если препараты используются как автоматически взаимозаменяемые, не в пример выше, чем в случае смены лекарственной терапии врачом.

В российское законодательство с 1 июля 2015 г. введена норма по определению взаимозаменяемости ЛП [4], согласно которой одним из параметров, определяющих взаимозаменяемость ЛП, является соответствие производства лекарственного средства требованиям надлежащей производственной практики.

Очевидно, что терапевтическая эквивалентность сохраняется, пока остаются неизменными оба составных компонента формулы эквивалентности, при этом биоэквивалентность находится в прямой зависимости от постоянства фармацевтической эквивалентности. Таким образом, препараты можно рассматривать в качестве взаимозаменяемых только до тех пор, пока производителями обеспечивается однородность свойств и качества производимых препаратов.

Вследствие этого на первый план выходят мероприятия, направленные на обеспечение постоянства качества зарегистрированных ЛП. К ним в первую очередь относится контроль соблюдения производи-

телями правил надлежащей производственной практики (Good manufacturing practice, GMP).

2. ВНЕДРЕНИЕ ПРАВИЛ GMP

Правила GMP представляют собой совокупность требований к организации производства и контроля качества лекарственных средств, устанавливающие общие требования, а также специальные требования к организации производства отдельных видов лекарственных средств [5]. Появление правил GMP означало смещение принятой парадигмы обеспечения качества лекарственных средств с контроля качества готовой продукции к управлению качеством самого производства.

С 1 января 2016 г. для государственной регистрации лекарственного препарата для медицинского применения, произведенного в РФ, заявитель должен предоставить копию лицензии на производство лекарственных средств *или* копию заключения о соответствии производителя лекарственных средств требованиям GMP, выданного Минпромторгом России [6]. Что касается ЛПП произведенных за пределами РФ, то при их регистрации предоставляется копия заключения о соответствии производителя лекарственных средств требованиям GMP, выданного исключительно Минпромторгом России. Действующие сертификаты GMP, полученные производителем по результатам инспекций зарубежных инспекторов, с января 2016 г. больше во внимание не принимаются.

С учетом того, что лицензия на производство ЛС действует бессрочно и наличие или отсутствие заключения о соответствии GMP законодательно не оказывает влияния на лицензионный статус предприятия [5], большинство российских фармацевтических производителей с 1 января 2016 г. оказались заочно признанными полностью соответствующими требованиям GMP для целей регистрации ЛПП. Вследствие этого, заявительный порядок процедуры получения заключения [7] и отсутствие законодательно установленной обязательности наличия такого документа ставит перед российским производителем принципиальный вопрос о действительной необходимости подтверждения соответствия GMP. Согласно данным реестра выданных заключений GMP Минпромторга России, на первую половину марта 2016 г. российским предприятиям с января 2015 г. было выдано всего 98 таких заключений.

Таким образом, уже на уровне законодательно-го разделения механизмов обеспечения соблюдения GMP можно ожидать, что задача, поставленная перед уполномоченным федеральным органом исполнительной власти по обеспечению определения взаимозаменяемости ЛПП, будет иметь незначительную практическую ценность в виду невозможности гарантировать фармацевтическую эквивалентность заменя-

емых ЛПП, произведенных в разных условиях соблюдения требований GMP.

3. КОНТРОЛЬ СОБЛЮДЕНИЯ ТРЕБОВАНИЙ GMP

Федеральный закон № 61-ФЗ содержит правовую основу для установления порядка инспектирования производителей лекарственных средств на предмет соответствия правилам GMP, утвержденным приказом Минпромторга России [5], которые, в свою очередь, были разработаны на основе GMP Евросоюза в версии от 2013 г. Однако в России механизма проверки соблюдения этого важнейшего отраслевого норматива своевременно создано не было.

Минпромторг России был уполномочен организовывать и проводить инспектирование вместе с выдачей заключений о соответствии только в конце сентября 2015 г. [8]. Порядок инспектирования на соответствие правилам GMP и выдачи заключений о соответствии был утвержден лишь в декабре 2015 г., т. е. спустя два года после контрольного срока (1 января 2014 г.) [7]. В свою очередь, приказ Минпромторга России, уполномочивающий ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» на «проведение инспектирования производителей лекарственных средств (для медицинского применения), производство которых осуществляется за пределами Российской Федерации», вступил в силу только 15 февраля 2016 г. [9].

Таким образом, только к началу 2016 г. была предпринята попытка создать механизм подтверждения соответствия предприятий отрасли требованиям GMP. Представляется своевременным оценить ход построения этого механизма в свете имеющегося отечественного и зарубежного опыта. Прежде всего, напомним, что хотя в СССР правила GMP приняты не были, в советский период существовал достаточно прогрессивный порядок государственного контроля за соблюдением относившихся к фармацевтической промышленности отраслевых требований: приказов, инструкций и т. п.

В международной практике, помимо известных документов ВОЗ и Европейского сообщества (ЕС), обширный пакет рекомендаций в отношении организации инспекционного органа и инспекционных процедур разработан в рамках Схемы сотрудничества по фармацевтическим инспекциям (PIC/S), объединяющей органы здравоохранения 48 стран мира. Значительный опыт в части организации инспекторов накоплен национальными органами здравоохранения США, Великобритании, Канады, Австралии, Японии. В рамках подготовки нормативных актов, предназначенных обеспечить функционирование общего рынка лекарственных средств Евразийского экономического союза, Евразийской экономической комиссией были

подготовлены на основе преимущественно европейского опыта и документов PIC/S «Правила проведения фармацевтических инспекций», «Порядок обеспечения проведения совместных фармацевтических инспекций» и «Общие требования к системе качества фармацевтических инспекторов», которые в будущем должны стать основой для совершенствования отечественного регуляторного механизма.

Однако, несмотря на наличие богатого материала, отражающего многолетний отечественный и зарубежный опыт, создаваемый в настоящее время российский механизм инспектирования, как представляется, не соответствует лучшим мировым практикам. Поэтому имеет смысл подробнее рассмотреть имеющиеся проблемы и попытаться предложить наилучшие пути их разрешения.

4. РАЗДЕЛЕНИЕ ПРОЦЕДУРЫ ИНСПЕКТИРОВАНИЯ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ПО НАЦИОНАЛЬНОМУ ПРИЗНАКУ

Согласно российскому законодательству, функция инспектирования производителей лекарственных средств разделена в плане идеологии, организации и порядка финансирования на два вида. Производства, расположенные в России, подлежат лицензионному контролю, в рамках которого осуществляется подтверждение соответствия правилам надлежащей производственной практики (п. 2 ст. 45 Федерального закона № 61-ФЗ) [4]. Эти предприятия проверяются сотрудниками уполномоченного ведомства (Минпромторг России) с оплатой расходов на проведение контрольных мероприятий из государственного бюджета. Такой подход отвечает мировому опыту, поскольку исключает какое-либо финансовое влияние проверяемой организации на результаты проверки.

В свою очередь, зарубежные производственные площадки с целью получения государственной услуги по выдаче заключения о соответствии требованиям GMP должны предварительно заключить договор с подведомственным Минпромторгу России учреждением об оказании услуги по инспектированию с оплатой расходов учреждения за счет средств иностранного производителя. Таким образом, инспектирование зарубежных производителей концептуально трактуется как услуга, а не как вид государственного контроля/надзора. Кроме того, в РФ на уровне законодательства установлен запрет на осуществление контрольно-надзорных функций в области здравоохранения иными лицами, кроме уполномоченных органов государственной власти (ст. 2 Федерального закона № 294-ФЗ) [10].

По существу, было создано два разных механизма инспектирования. Из этого следует, что единый инспекторат, о необходимости которого неоднократно говорилось в течение многих лет, так и не появился. Между тем, согласно мировому опыту, проверка со-

блюдения официальных требований к фармацевтическим производителям должна осуществляться не отдельными инспекторами или их группами, отделами, институтами, но специализированной единой административной структурой. В мировой практике подобная структура обозначается общепризнанным термином «инспекторат».

Инспекторат необходим для того, чтобы снизить риски необъективности или недостаточной компетентности при оценке предприятия. Итоги обследования, выполненного одним инспектором или небольшой группой инспекторов, рассматриваются коллективно с участием руководства инспектората и наиболее опытных специалистов. Это позволяет принять взвешенное решение о качестве проведенной инспекции и об обоснованности выводов и предложений, касающихся дальнейших регуляторных действий. При этом современная организация инспектирования по GMP предполагает наличие системы качества инспектората [11–13]. Таким образом, если нет самого инспектората, то не может быть и системы качества.

Возникшее у нас разделение функции инспектирования на два направления можно рассматривать как продолжение курса на дробление регуляторных функций между уполномоченными органами и внутри ведомства. В этой связи следует напомнить известный факт: во всем мире лицензионный и инспекционный контроль фармацевтических производителей осуществляет ведомство здравоохранения. Однако в отечественной практике эта функция оказалась поручена министерству, ответственному за промышленную политику – Минпромторгу России. Поскольку мерой эффективности работы этого ведомства является рост объема производимой продукции и общего количества производственных площадей, можно ожидать, что в результате передачи ему указанных функций неизбежно возникнет конфликт интересов. Вследствие этого необходимо обеспечить осуществление инспекционных функций только независимым органом, в точном соответствии с принципом разделения исполнительных и контролирующих функций.

5. ДЕКЛАРИРУЕМАЯ И ФАКТИЧЕСКАЯ ЦЕЛЬ ИНСПЕКТИРОВАНИЯ

Из текста Постановления Правительства РФ № 1314 [7] и сопутствующих документов следует, что цель данной процедуры – только выдача заключений о соответствии требованиям GMP. Об этом прямо говорится в соответствующих пунктах постановления: «По результатам проведения инспектирования уполномоченный орган выдает заключения...», «В целях выдачи заключения производитель...» [7]. Обойдены молчанием действия, которые должны предприниматься регулятором

в случаях выявления существенных отступлений от правил GMP. При таком подходе теряется из вида важнейшая цель инспектирования: выявление слабых мест в системе качества производителей и, соответственно, установление приоритетов в работе по её укреплению.

В руководстве ВОЗ по инспектированию фармацевтических производителей [14] разъясняется, что функция государственного инспектора – обеспечить соблюдение производителями всех условий лицензирования, причем, прежде всего в отношении правил GMP. В этом документе также указано, что первейшая ответственность инспектора – представить подробный и основанный на фактах отчет об уровне производства и контроля в соответствии с существующими стандартами. Наряду с этим отмечено, что инспектор должен быть готов высказать рекомендации по устранению выявленных несоответствий.

На необходимость составления уполномоченными органами отчетов о результатах инспектирования производства на соответствие правилам GMP указывается и в нормативных актах Европейского Союза. Статья 111 Директивы ЕС 2001/83/ЕС [12], основного нормативного акта, регулирующего обращение лекарственных средств, однозначно говорит о том, что после каждой инспекции должен составляться отчет о соответствии/несоответствии производства правилам GMP. Эти же положения содержатся в тексте действующей Директивы ЕС по GMP [13] и более подробно изложены в сборнике нормативных актов ЕС по инспектированию и обмену информацией [11].

В стратегическом плане в документах ЕС фармацевтические инспекции рассматриваются как элемент защиты общественного здоровья. Это позволяет предложить следующее сравнение практики инспектирования с медицинской помощью. Сертификаты GMP и иные документы, подтверждающие соответствие требованиям, аналогичны выдаваемым гражданам справкам об удовлетворительном состоянии здоровья. В отличие от этого инспекционные отчеты сравнимы с результатами диагностики, дополненными указаниями о путях устранения выявленных патологий (т. е. несоответствий). Продолжая сравнение, можно утверждать, что программа инспектирования по GMP не должна ограничиваться оформлением документов типа сертификатов, точно так же, как нецелесообразно сводить деятельность всех учреждений здравоохранения к выдаче справок о состоянии здоровья.

Исходя из этого, важнейшим итогом инспекции производственных площадок являются не сертификаты или лицензии, а инспекционные отчеты. Последние отражают не только оценку соответствия, но также содержат перечень выявленных отступлений от правил и перечень предложений по их устранению. Отчеты

об инспектировании служат основой всех пост-инспекционных мероприятий. Для производителя – это разработка и реализация корректирующих мер. Для регуляторных органов – применение санкций к нарушителям, планирование повторных инспекций, отзыв продукции и др.

Существенный изъян создающегося в России инспекционного механизма заключается в том, что проведение инспектирования производителей отделено от функции регистрации препаратов, что также является неизбежным результатом раздробленности регуляторных функций в России. Согласно современным представлениям, эти функции фактически неразделимы. Именно поэтому они должны осуществляться в рамках одной административной структуры. В обязанность инспекторов входит проверка соответствия условий производства и контроля качества препаратов той документации, которая содержится в регистрационных досье. На это прямо указано в руководствах по инспектированию, разработанных под эгидой ВОЗ и ЕС [11, 14].

В рамках сформировавшейся в России разделенной регуляторной системы реализация этого аспекта инспектирования потребует обеспечения доступа сотрудников подведомственного Минпромторгу России учреждения, к данным регистрационного досье, находящимся в ведении другого министерства – Минздрава России. Также здесь следует указать на то, что Минпромторг России, в отличие от Росздравнадзора, не имеет ни опыта, ни полномочий по проведению забора образцов с производства и их лабораторного контроля. В результате этот важнейший компонент инспекционного контроля тоже выпадает из установленной системы инспектирования.

6. ОТСУТСТВИЕ СИСТЕМАТИЗАЦИИ ВИДОВ ИНСПЕКТИРОВАНИЯ

В мировой практике применяются различные виды инспекционных проверок: плановые, сокращённые, предрегистрационные, по требованию, повторные [14], по системам качества [12] и т. д. Отечественное регулирование, однако, такой систематизации не предусматривает. Вместо этого предусматривается инспектирование зарубежных производителей только по заявке производителя, т. е. на момент, когда он готов к проверке.

В международной практике наиболее широко распространено именно предрегистрационное инспектирование [15]. Цель предрегистрационной инспекции – определить степень готовности заявителя начать производство заявленного на регистрацию препарата в случае одобрения заявки. При этом проверяется соответствие фактических условий ведения технологических процессов и контрольных операций данным материалам заявки. В этих целях могут быть

проверены досье производства валидационных серий, биосерий (biobatches), серий, предназначенных для клинических исследований или определения биоэквивалентности препарата, а также т. н. «первичных серий» (primary batches), использованных для изучения стабильности ЛП.

Современный порядок инспектирования по GMP подразумевает возможность участия инспекторов в процедуре рассмотрения заявок на регистрацию препаратов и своевременное информирование регистрационного органа о недостатках, выявленных на производстве. В отечественном регулировании эта сторона вопроса обойдена молчанием.

Создаваемый порядок инспектирования по GMP не делает различий между производителями готовых ЛП и фармацевтических субстанций. Между тем в странах Евросоюза основной объем работы по инспектированию предприятий, выпускающих фармацевтическую субстанцию, возложен на производителей лекарственных препаратов, использующих эти субстанции как исходное сырьё. Подобный подход изложен и в российских правилах GMP (п. 5.25 Приказа Минпромторга России № 916): «Закупка исходного сырья является важной операцией, в которую должен быть вовлечен персонал, располагающий подробными и полными сведениями о поставщиках» [5].

Согласно современным представлениям, наиболее надежный способ получения таких сведений – аудит поставщиков. Отметим также, что аудит поставщиков позволяет фокусировать внимание проверяющих на характеристиках субстанций, являющихся критическими для обеспечения качества готовых препаратов. К сожалению, эта сторона организации инспекционной функции в российском профильном регулировании совершенно не рассматривается.

В целом, при анализе Постановления Правительства РФ № 1314 [7] и сопутствующих нормативных документов, складывается впечатление, что требование представлять заключение о соответствии GMP, выданное Минпромторгом России, введено не в целях обеспечения качества лекарственных средств, поступающих на российский рынок, но ради оказания платных услуг по выдаче таких заключений как некоего пропуска на рынок с трехлетним сроком действия.

Этот порядок по сути является аналогом существующей схемы добровольной сертификации системы менеджмента качества по ИСО 9001 [16]: обследование по заявкам заинтересованных предприятий проводится силами хозяйствующих субъектов и исключительно в целях выдачи нужного заявителю сертификата. Сказанное особенно справедливо в отношении зарубежных площадок: проверяющие их – не работники регуляторных органов, а сотрудники учреждения, проверка осуществляется только за деньги и

является услугой. В данном случае понятие «услуга» полностью вытесняет понятие «государственный контроль (надзор)».

7. ТРЕБОВАНИЯ К УРОВНЮ ПОДГОТОВКИ ИНСПЕКТОРОВ

Вызывает сомнение предусмотренный Постановлением Правительства РФ № 1314 [7] невысокий уровень подготовки инспекторов. Установленные требования сводятся к минимальному 5-летнему стажу работы на производстве и наличию высшего образования по одной из перечисляемых специальностей, включая медицинскую. При этом отсутствует указание на подготовку по GMP и методикам инспектирования, абсолютно не предусмотрена аттестация инспекторов. В результате такой инспектор будет знать значительно меньше, чем аттестованное комиссией Минздрава России уполномоченное лицо предприятия, к проверке работы которого должна собственно и сводится инспекция. Помимо этого, вызывает беспокойство и тот факт, что низкий порог минимальных требований к подготовке инспекторов сочетается с отсутствием обязательного порядка рассмотрения инспекционных отчетов внутри инспектирующего учреждения.

8. ОБЕСПЕЧЕНИЕ ИНСПЕКЦИОННОЙ ФУНКЦИИ

Как уже отмечалось выше, инспектирование производств, расположенных в России, осуществляется за счет средств государственного бюджета уполномоченным органом, тогда как для зарубежных предприятий инспекция является платной услугой, оказываемой на договорной основе хозяйствующим субъектом.

Административное разделение регуляторных функций привело к тому, что в России отсутствует единый механизм финансирования, по сути единой функции по контролю качества. При этом часть контрольных функций осуществляется за счет бюджета (контроль соблюдения надлежащей клинической практики и системы фармаконадзора, проверка оптово-розничной цепочки поставки препаратов, выборочный контроль качества), а другая часть обеспечивается за счет средств заявителя (выдача заключений о соответствии GMP, оплата услуг по инспектированию). Такое положение противоречит международной практике, согласно которой все инспекционные функции имеют единое финансирование из одного источника с единым установленным тарифом; в условиях такой практики устраняется коррупционная составляющая в отношениях проверяющего и проверяемого и снимается финансовая зависимость инспектирующего учреждения от объемов и результатов оказанных услуг.

При рассмотрении различных регуляторных механизмов следует учитывать меры предупреждения

и противодействия коррупции. В этой связи ВОЗ рекомендует использовать упомянутые выше системы качества инспекторов, кодексы поведения инспекторов, стандартные операционные процедуры, регламентирующие их работу, и др. В России этот аспект деятельности регуляторов обойден вниманием и не нашел отражения в документах, регулирующих деятельность инспектората.

9. ПОДХОД, ОСНОВАННЫЙ НА АНАЛИЗЕ РИСКОВ ДЛЯ КАЧЕСТВА

Центральной идеей, выдвинутой в 2004 г., инициативы Федерального агентства по контролю оборота лекарственных средств и пищевых продуктов (FDA, США) «Правила GMP для XXI века» [17] был переход к использованию принципов управления рисками в отношении осуществления регуляторных функций. Применительно к инспектированию это выражается в планировании инспекционной деятельности с учетом оценки рисков для качества, характеризующих производственные площадки. Такое планирование позволяет экономить ресурсы за счет установления оптимальных интервалов между повторными обследованиями отдельных площадок. Риски для качества оцениваются с учетом результатов предыдущих обследований производственных площадок, сложности используемых на них технологических процессов и контрольных процедур, а также уровня качества выпускаемой продукции.

В 2005 г. эти идеи получили поддержку и развитие в Руководстве ICH Q9 «Управление рисками для качества», которое затем было интегрировано в правила GMP США и Евросоюза. Руководства по инспектированию, основанному на анализе рисков для качества, выпустили PIC/S [18], ЕС и ВОЗ. В российских документах этот подход, к сожалению, абсолютно не отражен.

* * *

С учетом изложенного представляется, что создаваемая российская система подтверждения соответствия GMP и инспектирования производителей не отвечает заданным целям по обеспечению постоянства качества производства лекарственных средств и не сможет соответственно обеспечить его надлежащий контроль. Вследствие этого требуется коренной пересмотр всей концепции, начиная с переосмысления значимости инспекции GMP в процедуре допуска препаратов на рынок лекарственных средств и в функционировании механизма взаимозаменяемости лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. WHO. Annex 7. WHO Technical Report Series, № 937, 2006.
2. The Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act (Public Law 98–417). Sept. 24, 1984, USA.

3. Колл. авт. Оценка биоэквивалентности лекарственных препаратов. Методические рекомендации. ФБГУ «НЦЭСМП» Минздрава России. М., 2011.
4. Федеральный закон № 61 от 12.04.2010 г. «Об обращении лекарственных средств».
5. Приказ Минпромторга России № 916 от 14.06.2013 г. «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики».
6. Постановление Правительства РФ № 686 от 06.07.2012 «Об утверждении Положения о лицензировании производства лекарственных средств».
7. Постановление Правительства Российской Федерации № 1314 от 3 декабря 2015 года «Об определении соответствия производителей лекарственных средств требованиям правил надлежащей производственной практики». Постановление принято вместе с Правилами организации и проведения инспектирования производителей лекарственных средств на соответствие требованиям правил надлежащей производственной практики, а также выдачи заключений о соответствии производителя лекарственных средств этим требованиям.
8. Постановление Правительства РФ №1025 от 28.09.2015 «О внесении изменений в Положение о Министерстве промышленности и торговли Российской Федерации».
9. Приказ Минпромторга России № 9 от 11.01.2016 «Об утверждении методики определения размера платы за оказание услуги по инспектированию производителей лекарственных средств (для медицинского применения), производство которых осуществляется за пределами Российской Федерации, на соответствие требованиям правил надлежащей производственной практики в целях выдачи заключений о соответствии производителя лекарственных средств (для медицинского применения) требованиям правил надлежащей производственной практики и предельного размера платы за оказание указанной услуги».
10. Федеральный закон № 294-ФЗ от 26.12.2008 «О защите прав юридических лиц и индивидуальных предпринимателей при осуществлении государственного контроля (надзора) и муниципального контроля».
11. European Medicines Agency. Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information (EMA/572454/2014). October 2014; Rev 17: 36.
12. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. (OJ L 311, 28.11.2001, p. 67).
13. Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use.
14. Inspection of pharmaceutical manufacturers. Annex 2, WHO Technical Report Series 823, 1992.
15. Pre-approval inspections. Annex 7, WHO Technical Report Series 902, 2002.
16. Приказ Росстандарта № 1391-ст от 28.09.2015 «ГОСТ Р ИСО 9001-2015. Национальный стандарт Российской Федерации. Системы менеджмента качества. Требования».
17. Pharmaceutical CGMPs for the 21st century – a risk-based approach. Department of Health and Human Services U.S Food and Drug Administration. September, 2004.
18. A Recommended Model for Risk-Based Inspection Planning In the GMP Environment. Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme. PI 037-1. January, 2012.

REFERENCES

1. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability. WHO. Annex 7. WHO Technical Report Series, № 937, 2006.
2. The Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act (Public Law 98–417). Sept. 24, 1984, USA.
3. The team of authors. Evaluation of the bioequivalence of drugs. Methodical recommendations. FGBY NCESMP MoH of Russia, Moscow 2011.

4. Russian Federal Law № 61-FZ dated 12.04.2010 «On the Regulation of the Medicines».
5. The Order of the Ministry for Industry and Trade of the RF № 916 dated 14.06.2013 «On the Approval of Drug Manufacturing and Quality Control Organization Rules».
6. The RF Government resolution № 686 dated 06.07.2012 «On approval of the Regulations on licensing of production of medicines».
7. The Government Decree № 1314 dated 3 December 2015 «On Determining Compliance of Drug Manufacturers to Requirements of Good Manufacturing Practice». The decree was accepted with Rules of organization and conduction of inspections of drug manufacturers for compliance with good manufacturing practice, as well as issuing conclusions on drug manufacturer compliance with the requirements.
8. The RF Government decree № 1025 from 28.09.2015 «On amendments to the Statute on the Ministry of industry and trade of the Russian Federation».
9. Order of the Ministry of industry and trade of Russia № 9 from 11.01.2016 «On approval of the methodology for determining the amount of payment for the provision of services for the inspection of manufacturers of drugs (for medical use), all of which are manufactured outside the Russian Federation, for compliance with the requirements of the rules of good manufacturing practice for the issuance of conclusions on compliance of the manufacturer of drugs (for medical use) the requirements of the rules of good manufacturing practice and limit the amount of payment for the provision of such services».
10. Federal law of 26.12.2008 № 294-FZ. «On protection of rights of legal entities and individual entrepreneurs in exercise of state control (supervision) and municipal control».
11. European Medicines Agency. Compilation of Community Procedures on Inspections and Exchange of Information (EMA/572454/2014). October 2014; Rev 17: 36.
12. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. (OJ L 311, 28.11.2001, p. 67).
13. Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use.
14. Inspection of pharmaceutical manufacturers. Annex 2, WHO Technical Report Series 823, 1992.
15. Pre-approval inspections. Annex 7, WHO Technical Report Series 902, 2002.
16. The order of Rosstandart № 1391-PT 28.09.2015 from «GOST R ISO 9001-2015. National standard of the Russian Federation. The quality management system. Requirements».
17. Pharmaceutical CGMPs for the 21st century – a risk-based approach. Department of Health and Human Services U.S Food and Drug Administration. September, 2004.
18. A Recommended Model for Risk-Based Inspection Planning In the GMP Environment. Pharmaceutical Inspection Co-Operation Scheme. PI 037-1. January, 2012.

Сведения об авторе:

Мешковский Андрей Петрович

доцент кафедры промышленной фармации Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, член экспертно-консультативного совета ВОЗ по проблеме «Международная фармакопея и фармацевтические препараты»

Адрес для переписки:

117418, Москва, Нахимовский пр., д. 45

Телефон: +7 (916) 312-9747

E-mail: meshkovskij@mail.ru

About the author:

Meshkovskiy Andrey Petrovich

Associate Professor at the Department of Industrial Pharmacy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Member of the WHO Expert Advisory Board on the International Pharmacopoeia and Pharmaceutical Preparations

Address for correspondence:

45, Nahimovsky Pr., Moscow 117418

Tel: +7 (916) 312-9747

E-mail: meshkovskij@mail.ru

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

*Редакция научно-практического журнала
«МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ. ОЦЕНКА И ВЫБОР»
просит авторов оформлять статьи
в строгом соответствии с данными правилами*

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ

1. Статья должна быть представлена в редакцию в распечатанном виде с подписями авторов и **обязательно** в электронной версии на носителе типа CD-R (RW), DVD-R (RW), USB-flash или по e-mail, в последнем случае статья должна быть продублирована письмом. Представляемая в редакцию распечатка статьи, включая иллюстративный материал, должна быть полностью идентичной электронному варианту. Носители автору не возвращаются.

2. Оригинальные статьи должны быть построены по традиционному для **мировой научной периодики** плану: структурированы по разделам – материалы и методы, результаты и обсуждение, завершаться конкретными выводами, в которых в лаконичной форме (по пунктам) излагаются результаты работы и предложения авторов, вытекающие из изложенного материала.

3. **Титульная страница** должна содержать: название статьи; фамилию, имя, отчество (полностью) каждого автора с указанием организации, должности, ученой степени и звания; **контактную информацию для публикации** в свободном доступе для общения читателей с автором (почтовый адрес, телефон, e-mail); **аннотацию** объемом до **150** слов; **ключевые слова** на русском языке. Данные, которые необходимо **продублировать** на английском языке: фамилия, имя, отчество автора (ов), название статьи, аннотация, ключевые слова.

Дополнительно следует указать фамилию, имя и отчество автора, ответственного за контакты с редакцией, его телефон и адрес электронной почты.

4. Текст статьи набирается в редакторе WinWord (версия 6.0/7.0 и выше) с расширением doc 12 кеглем через 1,5 интервала, желательно шрифтом Times New Roman Cyr, поля 2,0, без переноса. Рекомендуемый объем статьи, включая таблицы, литературу и реферат – в пределах **28 000** знаков (12 страниц формата A4). Все страницы должны быть пронумерованы.

5. Текст статьи, все приведенные **цитаты** должны быть автором тщательно выверены, проверены по первоисточникам, иметь ссылки на них с указанием на страницу и год издания, так как редакция не высылает корректуру.

6. Следует использовать только общепринятые **сокращения** (аббревиатуры). Не следует применять сокращения в названии статьи. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, следует расшифровывать при первом упоминании его в тексте (не требуют расшифровки стандартные единицы измерения и символы).

7. **Таблицы** должны иметь название, быть компактными, наглядными, иметь ссылки в тексте, заголовки граф должны точно соответствовать их содержанию. Все числа в таблицах должны соответствовать числам в тексте. Повторение одних и тех же данных в таблицах и рисунках **не допускается!**

8. При представлении результатов статистического анализа данных обязательным является указание использованного программного пакета и его версии, названий использованных статистических методов, приведение описательной статистики и точных уровней значимости при проверке статистических гипотез. Для основных результатов исследования рекомендуется рассчитывать доверительные интервалы.

9. **Единицы измерения** физических величин, гематологические, биохимические и другие показатели величин, применяемые в медицине, должны представляться в единицах метрической системы (Международной системы единиц – СИ). При названии различных соединений необходимо использовать терминологию ИЮПАК. Математические и химические формулы должны быть написаны очень четко с указанием на полях букв алфавита (строчных, прописных, греческих, латинских), показателей степени, индексов надстрочных и подстрочных.

10. Если в статье упоминаются **лекарственные препараты (ЛП)** или **изделия медицинского назначения (ИМН)**, не имеющие действующей регистрации в Российской Федерации, должно быть указание на отсутствие регистрации или ссылка на разрешение проведения клинического исследования лекарственного препарата или ИМН для медицинского применения. Должны использоваться только международные наименования (МНН) ЛП. Исключением являются: комбинированные, многокомпонентные ЛП, препараты на основе лекарственных растений или продуктов животного происхождения. Допускается однократное упоминание торгового наименования препарата в статьях, посвященных клинико-экономическим исследованиям, с целью обоснования цены, заложенной в расчеты.

11. Файлы **рисунков, графиков, фотографий** с подписуемыми подписями должны быть представлены отдельно от статьи. Приемлемыми для верстки журнала являются форматы EPS или TIFF с разрешением 300 dpi для фотографий и 600 dpi для графиков, схем, диаграмм при ширине не менее 8 см.

12. **Библиография** должна быть приведена в конце статьи и оформлена в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5–2008, в самом же тексте следует указывать только номер ссылки в квадратных скобках цифрами. Ссылки нумеруются в порядке цитирования. За точность библиографии несет ответственность автор. Не рекомендуется указывать более **30** источников.

Пример оформления списка литературы:

1. Иванов И. И. Лечение артериальной гипертонии. Клин. геронтол. 1995; № 6: 56–59.
2. Петров А. А. Актуальная пульмонология. М.: Ньюдиамед, 2007; 241–246.
3. Петропавловская О. Ю. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1999.
4. Misra A. Are biosimilars really generics? Expert Opin Biol Ther 2010; 10 (4): 489–494.
5. Vincent M. D., Dranitsaris G. The price function of toxicity. Lancet Oncol. 2009; 10 (3): 299–303.

Статьи следует направлять по адресу:

Редакция журнала «МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ. ОЦЕНКА И ВЫБОР»

Адрес для корреспонденции: Россия, 117485, г. Москва, ул. Бутлерова, д.12

Телефон: +7 (495) 921-1089

E-mail: journal@hta-rus.ru

В ссылках на электронные ресурсы следует указывать полный веб-адрес:

1. Вадосанидзе С. Л., Шикина И. Б. Управление качеством и стандартизация медицинской помощи – основа обеспечения безопасности пациентов в стационарных лечебно-профилактических учреждениях. Пробл. стандарт. здравоохран. 2006; № 6: 3–18. URL: <http://www.zdrav.net/doc/pr/2006/prc06/pdf>.

13. Все статьи, поступающие в редакцию, проходят многоступенчатое рецензирование, замечания рецензентов направляются автору без указания имен рецензентов. После получения рецензий и ответов автора редколлегия принимает решение о публикации (или отклонении) статьи.

14. Редакция оставляет за собой право отклонить статью без указания причин. Отклоненные рукописи авторам не возвращаются. Очередность публикации статей устанавливается в соответствии с редакционным планом издания журнала.

15. Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменения названия статей, терминов и определений. Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления считается день поступления окончательного текста.

16. Публикация статей в журнале бесплатная.

17. Авторы представляют информацию о наличии у них конфликта интересов (личных интересов, которые могут препятствовать объективному изложению материалов). Декларация конфликта интересов авторов публикуется после статьи. Желательно предоставление для публикации информации об источниках финансирования работ, описанных в статье.

18. Направление в редакцию статей, которые уже посланы в другие редакции или напечатаны в них, **не допускается!**

Примечание. Представление статьи для публикации в журнале подразумевает согласие автора (ов) с опубликованными правилами.

INFORMATION FOR THE AUTHORS

*Editorial body of the research and practice magazine
«MEDICAL TECHNOLOGIES. ASSESSMENT AND CHOICE»
kindly asks the authors to submit articles
in strict adherence to the following rules*

ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES

1. An article should be submitted to the editorial staff in printed form, signed by the authors and **in all cases** electronic version of the article should be also submitted on a data storage device, such as CD-R (RW), DVD-R (RW), USB-flash or by e-mail, in this latter case, besides the article a letter should also be sent. Printed form of the article submitted to the editorial body with all the illustrations included, should be absolutely identical to the electronic version. Data storage devices will not be returned to the author.

2. Articles should be formed up according to the traditional **world scientific periodicals** plan: section structuring – materials and methods, results and discussions, each should end with precise conclusion, where the results of the author's research work and their suggestions follow in brief (point by point).

3. **Title page** should include: article title; last, first and patronymic names (no abbreviations) of each author, specifying organization, job title, academic credentials and rank; **contact info for release** to the readers (postal address, contact phone, e-mail); **abstract** no more than **150** words in total; **key words** in Russian. Data that should also be sent in English: last, first and patronymic names of the author(s), article title, abstract, key words.

Additionally you should include last, first and patronymic names of the author who is in charge of contacting the editorial body, his or her contact phone and e-mail address.

4. The article should be edited in WinWord (version 6.0/7.0 or higher), file extension .doc, font size 12, interval 1.5, font Times New Roman Cyr is most preferable, margins 2.0, no hyphenation. Recommended article size, including tables, bibliography and abstract – no more than **28000** characters (12 A4 pages). All pages should be indexed.

5. The article, all the **citations** given, should be thoroughly checked by the author in the original source of data, they should have links to the latter, including page

number and year published, as the editorial body does not provide proofreading.

6. Only generally accepted **abbreviations** should be used. Do not use abbreviations in the article title. A term that you abbreviate further on, should be given in full when first used (you should not expand standard measurement units and symbols).

7. **Tables** should be titled, should be compact, illustrative, column headings should correspond to the content, have links in the text. All numbers given in the tables should correspond to the numbers in the text. Repetition of the same data in the tables and illustrations **is not allowed!**

8. When the results of the statistic analysis are reported, it is necessary to include software package and its version, name statistic methods used, specify descriptive statistics and significance value when checking statistical hypotheses. For the core research results it is recommended to take into account confidence intervals.

9. **Measurement units** of physical quantities – hematological, biochemical and other measurement indexes used in the medicine should be provided in metric system units (International System of Units – SI system). To name different chemical compounds one should use terminology of the International Union for Pure and Applied Chemistry. Mathematical and chemical formulas should be given very accurately – with alphabetical letters (lowercase, uppercase, greek, latin), exponents, superior and inferior letters – on the margins.

10. If in the article you use **pharmaceuticals** or **medical products** that are not registered in the Russian Federation, you should point out absence of registration or give link to approved clinical study of the pharmaceutical or medical product for medical use. Only international non-proprietary names of the pharmaceuticals should be used. Combination polycapomponent pharmaceuticals, pharmaceuticals based on medicinal herbs or on products of animal origin are exempted from this rule. One-time

reference to the pharmaceutical brand name is accepted in the articles dedicated to clinical and economic studies in order to substantiate the price included in calculation.

11. Files with **images, charts and pictures** with image-related text should be submitted separately from the article. Acceptable formats for magazine setting are TIFF, EPS, CDR or JPEG with aspect ratio of no less than 8 with 300 dpi resolution when the size is no less than 6x9 cm. If the images are prepared in CorelDraw, fonts should be changed to curvy. CorelDraw 9.0 is considered to be a unified version with curvy fonts.

12. **Bibliography** should be given at the end of the article and should be drawn up in the accordance with Russian National Standard R 7.0.5-2008, in the text itself only the number of the link in the square brackets should be given. Links are being numbered only in the order of citation. The author is responsible for the accuracy of the bibliography. It is recommended to give no more than **30** references.

Example of the bibliography arrangement:

1. Иванов И. И. Лечение артериальной гипертензии. Клини. Геронтол. 1995; № 6: 56 – 59.
2. Петров А. А. Актуальная пульмонология. М.: Ньюдиамед, 2007; 241–246.
3. Петропавловская О. Ю. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. СПб, 1999.
4. Misra A. Are biosimilars really generics? Expert Opin Biol Ther 2010; 10(4):489–494.
5. Vincent M. D, Dranitsaris G. The price function of toxicity. Lancet Oncol 2009;10(3):299–303

In the links to the online sources full web-site path should be given:

1. Vardosanidze S. L., Shikina I. B. Quality Management and Medical Care Standardization – basis of patients protection in medical and preventive treatment facilities. Healthcare standard. problem. 2006; № 6: 3—18. URL: <http://www.zdrav.net/doc/pr/2006/prc06/pdf>.

13. All the incoming articles undergo multi-level review, reviewers' comments are sent to the author anonymously. After receiving all the reviews and author's comments, editorial board makes decision on whether to publish the article or not.

14. Editorial body reserves the right to reject the article without giving any reason. Rejected articles are not returned to the authors. Order of publication is set up according to the editorial plan of the magazine.

15. Editorial body reserves the right to cut and edit the article, regardless of its length, including editing titles, terms and definitions. Minor corrections of stylistic, nomenclative or of formalistic character are made without author's approval. If the article is revised in the pipeline, the date of article submission is considered the date when the final version was received.

16. Article publication in the magazine is free-of-charge.

17. Authors should declare conflict of interests (having personal interest). Conflict of interest declaration is published after the article. It is preferable to provide source of funding of the operations described in the article.

18. **It is not allowed** to submit those articles that were already sent to other editorial bodies or were already printed somewhere.

Articles should be sent to:

Editorial body of the magazine «MEDICAL TECHNOLOGIES. ASSESSMENT AND CHOICE»

Address for correspondence: 117485, Moscow, ul. Butlerova, d. 12

Telephone/Fax +7 (495) 921-1089 (+7 (926) 770-1006)

E-mail: journal@hta-rus.ru

<http://www.hta-rus.ru>

Note. Article submission to publication in the magazine implies that the author agrees to the published rules.

Уважаемые коллеги, друзья!

Мы открыты к сотрудничеству и диалогу!

Оценка медицинских технологий с начала 2000-х годов признана важным инструментом формирования политики здравоохранения во всех развитых странах мира. Она включает комплексные исследования медицинской, социальной и экономической эффективности методов сохранения и восстановления здоровья (диагностики, лечения, профилактики, реабилитации), нацеленные на определение приоритетных направлений развития медицинской науки и практики. Проблемы оценки медицинских технологий систематически освещаются в ведущих медицинских журналах, есть и специализированные издания, посвященные этим вопросам (на международном уровне это International Journal of Technology Assessment in Health Care издательства Cambridge Journals). В России единственным подобным изданием является наш журнал.

В отличие от многих медицинских журналов нам удастся удержать независимость в представлении научно-медицинской информации и избежать различных рекламных материалов. По сути дела, журнал является профессионально-ориентированным информационным ресурсом, интегрирующим знания и опыт ученых и практиков в области медицинских технологий, и способствует повышению медико-социальной и экономической эффективности функционирования системы здравоохранения, улучшению качества жизни граждан России.

Тематическая направленность публикаций журнала «Медицинские технологии. Оценка и выбор» позволяет ведущим специалистам, принимающим решения и формирующим политику в системе здравоохранения на национальном и региональном уровне, а также врачам и медицинским работникам обменяться и поделиться мнением в области менеджмента и экономики в здравоохранении, предложить алгоритмы принятия управленческих решений, изучить опыт организации и проведения оценки клинической и экономической эффективности медицинских технологий, выработать методологические подходы к планированию, организации медицинской помощи на территории России.

Проявите активность. Ждем статьи, интересные материалы на актуальные темы.

Подписка на журнал «Медицинские технологии. Оценка и выбор» доступна с любого номера.

Вы можете оформить подписку в любом Почтовом отделении России по почтовым каталогам:

- **Каталоги «Газеты и журналы» Агентства «Роспечать».**

➤ Агентства альтернативной подписки:

- «Урал-Пресс»;
- «Информнаука»;
- «МК-Периодика».

➤ Для физических и юридических лиц *ближнего зарубежья* можно оформить подписку по почтовым каталогам **Беларуси, Казахстана и Украины.**

ПОДПИСКА ЧЕРЕЗ ИЗДАТЕЛЯ

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ «ФОЛИУМ»

Адрес: Россия, Москва, Дмитровское шоссе, 157, стр. 6

Почтовый адрес: Россия, 127238, Москва, а/я 42

Тел./факс издательства: +7(499)258-08-28 (многоканальный)

E-mail: info@folium.ru

*Надеемся, что вы будете получать нужную вам информацию
на страницах нашего ЖУРНАЛА!
Всего вам доброго и до встречи!*