

Медицинские технологии

оценка и выбор

№ 1 (31) | 2018

*Экспертное мнение
должно быть востребовано!*

Medical Technologies

Assessment and Choice

№ 1 (31) | 2018

*Expert Opinion
Must Be On High Demand!*

УЧРЕДИТЕЛИ:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РНИМУ имени Н. И. Пирогова 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
(для Фонда «Гелиос»)

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

FOUNDING PARTIES

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «N. I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (FSBEI HE N.I. Pirogov RNRMU MOH Russia)

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

The Journal provides informational support of the ISPOR Russia HTA Chapter

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
(for «Helios» Foundation)
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, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета.

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, профессор кафедры неонатологии факультета усовершенствования врачей Российского национального научно-исследовательского университета им. Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ, заместитель министра здравоохранения Московской области.

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

Профессор кафедры общественного здравоохранения, заместитель директора Центра политики и исследований в сфере здравоохранения, Калифорнийский университет в Дейвисе, США.

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 Vasily 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

Doctor of Medical Sciences, Professor, is the head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; he is also a professor at the Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University.

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 Pe-

diatrics 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), professor at the Department of Neonatology, Faculty of Advanced Medical Studies, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; deputy minister of health of Moscow Oblast.

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

Professor, Department of Public Health Sciences Associate Director, Center for Healthcare Policy and Research, USA.

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

ОТ РЕДАКЦИИ

Максимкина Е. А.

Вступительное слово 5

ДАЙДЖЕСТ НОВОСТЕЙ 6

МЕТОДОЛОГИЯ

Омельяновский В. В., Авксентьева М. В., Сура М. В.,
Хачатрян Г. Р., Савилова А. Г.

Подходы к формированию единой методики расчета инкрементных показателей «затраты/эффективность» на примере противоопухолевых препаратов в рамках пересмотра перечней лекарственных препаратов для медицинского применения 10

Гольдина Т. А., Суворов Н. И.

Исследования рутинной клинической практики: от получения данных к оценке медицинских технологий и принятию решений в здравоохранении 21

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

Лемешко В. А., Тепцова Т. С.

Лекарственное обеспечение и оценка медицинских технологий в системе здравоохранения Канады 30

УПРАВЛЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕМ

Бударин С. С., Смирнова Е. В.

Использование результатов экспертной деятельности при оценке качества управления ресурсами в медицинской организации ... 40

Сипкин А. М., Давыдов И. А., Ахтямов Д. В., Благих О. Е.

Организация медицинской помощи пациентам с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области в Подмоскowie 48

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пядушкина Е. А., Боярская Т. В.

Клинико-экономический анализ применения иксазомиба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой 52

Федяев Д. В., Зырянов С. К.

Клинико-экономический анализ применения афатиниба и гефитиниба при лечении рака легкого. 68

Деркач Е. В., Абашин С. Ю.

Оценка экономической целесообразности применения ленаватиниба в комбинации с эверолимусом у пациентов с диссеминированным почечно-клеточным раком в Российской Федерации. 85

БИОТЕХНОЛОГИИ

Тарасов В. В., Сологова С. С., Мусина Н. З., Чубарев В. Н.,
Шахмарданова С. А., Григоревских Е. М., Зацепилова Т. А.,
Преферанская Н. Г., Сологова Д. И.

Влияние биологических факторов на трансдермальную терапевтическую систему доставки лекарственных веществ в кровь 95

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

Резолюция совещания экспертов, посвященного обсуждению доступности инновационных методов лечения пациентов с atopической неконтролируемой бронхиальной астмой 102

Medical Technologies assessment and choice

EDITORIAL COLUMN

Maksimkina E. A.

Opening Remarks. 5

NEWS DIGEST. 6

METHODOLOGY

Omelyanovsky V. V., Avxentyeva M. V., Sura M. V.,
Khachatryan G. R., Savilova A. G.

Approaches to the Creation of a Unified Method of Calculation of Incremental Cost-Effectiveness Ratio for the Re-Consideration of Lists of Medical Drugs; an Example of Antineoplastic Drugs 10

Goldina T. A., Suvorov N. I.

Real-World Data Studies: from Data to Health Technology Assessment and Decision-Making in Healthcare 21

INTERNATIONAL EXPERIENCE

Lemeshko V. A., Teptsova T. S.

Drug Supply and Health Technology Assessment in Canada's Health Care System 30

MANAGEMENT IN HEALTH CARE

Budarin S. S., Smirnova E. V.

Using the Results of Expert Activities in Assessing the Quality of Resource Management in a Medical Organization 40

Sipkin A. M., Davydov I. A., Akhtyamov D. V., Blagikh O. Ye.

Organization of Medical Care for Patients with Maxillofacial Infections in the Moscow Region 48

ORIGINAL RESEARCH

Pyadushkina E. A., Boyarskaya T. V.

Pharmacoeconomic Analysis of Ixazomib Combined with Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma 52

Fedyayev D. V., Zyryanov S. K.

Pharmacoeconomic Analysis of Afatinib and Gefitinib for the Treatment of Lung Cancer 68

Derkach Ye. V., Abashin S. Yu.

Economic Evaluation of Lenvatinib in Combination with Everolimus for Disseminated Renal-Cell Carcinoma in Russian Federation. 85

BIOTECHNOLOGY

Tarasov V. V., Sologova S. S., Musina N. Z., Chubarev V. N.,
Schakhmardanova S. A., Grigorevskikh E. M., Zatsepilova T. A.,
Preferanskay N. G., Sologova D. I.

Influence of Biological Factors on Transdermal Drug Delivery System 95

LETTERS TO THE EDITOR

Resolution of the Expert Panel on the Availability of Innovative Treatment of Patients with Atopic Uncontrolled Asthma 102



УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Результаты, которые достигаются или могут быть достигнуты в системе здравоохранения, безусловно, зависят от объемов финансирования отрасли. Но не только от этого. Определяющее значение имеет эффективность их расходования.

Рост расходов на здравоохранение характерен для многих стран, что сопряжено как с демографическими показателями продолжительности жизни, так и с достижениями в области фармацевтической и медицинской науки.

В этих условиях особенно возрастает роль инструментов, позволяющих комплексно оценить влияние внедрения предлагаемых технологий в практику здравоохранения, говорим ли мы о лекарственных препаратах, или о медицинских изделиях, или об отдельных методах лечения.

В Российской Федерации внедрение институциональных формальных норм комплексной оценки лекарственных препаратов начато с 2014 г., после принятия Федерального закона от 22.12.2014 № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств».

Следует отметить, что немалое значение во внедрении и продвижении принципов системы оценки технологий здравоохранения в России имеет журнал «Медицинские технологии. Оценка и выбор». Привлечение к участию в нем представителей научных, экспертных и практических медицинских организаций позволяет рассматривать проблематику оценки эффективности бюджетных расходов с различных точек зрения, создает предпосылки для формирования методологии принятия наиболее приемлемых управленческих решений по повышению качества жизни граждан с точки зрения активного долголетия.

Хочу обратить внимание читателей на то, что повышение квалификации специалистов в области оценки технологий в здравоохранении не только открывает возможности внедрения ценностно-ориентированного и персонализированного подходов в здравоохранении, но и делает эти подходы обоснованными и, возможно, подчас единственно приемлемыми.

Предлагаемый вашему вниманию выпуск журнала «Медицинские технологии. Оценка и выбор» содержит статьи по различным, самым актуальным вопросам здравоохранения, а значит в очередной раз позволит пытливому уму погрузиться в творческую работу – по мнению врача Ганса Селье – «самой облагораживающей и приносящей удовлетворение деятельности, к которой только способен человеческий мозг».

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

Максимкина Елена Анатольевна

РМЖ – рак молочной железы
ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная компьютерная томография
EGFR – endothelial growth factor receptor (рецептор
эндотелиального фактора роста)

антисептиков для кожи при мытье рук и подготовке кожи пациента, применение микробных герметиков, методы хирургического разреза, антибиотикопрофилактика и методы закрытия кожи. В итоге показано, что некоторые из принятых мер полезны для снижения риска послеоперационных инфекций у людей, подвергшихся хирургическому лечению, — это относится к антибиотикопрофилактике при кесаревом сечении и операции по поводу грыжи, а также ко времени профилактического внутривенного введения антибиотиков перед операцией кесарева сечения. Однако есть свидетельства того, что самоклеящаяся хирургическая простыня с выделенным операционным полем повышает риск послеоперационных инфекций. Качество доказательств для многих других вмешательств в основном низкое или очень низкое, и никаких данных о качестве жизни или эффективности затрат не обнаружено.

Источник: Кокрановский регистр систематических обзоров
(<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD012653.pub2/full>)

Члены Кокрановского сотрудничества провели систематический обзор для определения эффективности и безопасности гефитиниба в первой линии, второй линии или в поддерживающей терапии в случаях распространенного НМРЛ. Результаты показали, что гефитиниб по сравнению со стандартной терапией первой или второй линии или поддерживающей терапией увеличивает выживаемость без прогрессирования и качество жизни в отдельных группах пациентов, особенно с опухолями, несущими EGFR-сенситизирующие мутации. Пациенты с мутациями гена EGFR, получавшие гефитиниб, жили дольше, чем те, которым назначали плацебо. По-видимому, комбинация гефитиниба с химиотерапией превосходит по показателю

выживаемости без прогрессирования применение как гефитиниба, так и химиотерапии в отдельности, однако для подтверждения этого наблюдения необходимы дополнительные исследования, в том числе исследования III фазы заболелания. Гефитиниб имеет более благоприятный профиль токсичности по сравнению со стандартными схемами химиотерапии. Таким образом, несмотря на отсутствие улучшения общей выживаемости, гефитиниб выгодно отличается от цитотоксической химиотерапии у пациентов с мутациями EGFR по таким показателям, как продление выживаемости без прогрессирования и безопасность.

Источник: Кокрановский регистр систематических обзоров
(<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006847.pub2/full>)

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

За последнее десятилетие появились важные научные достижения в области генной терапии. Совсем недавно FDA США одобрило первые два метода генной терапии для лечения рака крови, а Национальная служба здравоохранения в Великобритании объявила о решении финансировать генную терапию наследственного метаболического расстройства. В Канаде в ближайшем будущем ожидается появление новых ЛП для генной терапии. Чтобы лучше понять нынешнюю ситуацию, CADTH планирует провести обзор международной деятельности по оценке генной терапии и возмещению затрат на нее. Ключевые цели этого обзора — изучить международный опыт по трем направлениям:

- определения генной терапии, предложенные регуляторными органами и агентствами ОТЗ;

- принципы оценки генной терапии органами ОТЗ и рекомендации по проведению оценки;
- решения об одобрении генной терапии и возмещении затрат на нее в системах здравоохранения.

Источник: CADTH
(<https://www.cadth.ca/gene-therapy-international-regulatory-and-health-technology-assessment-activities-and-reimbursement>)

CADTH сравнил экономическую эффективность трех стратегий скрининга на туберкулез при поступлении в больницу: без скрининга, скрининга на скрытую туберкулезную инфекцию с использованием туберкулинового кожного теста или скрининга на активное заболевание с помощью флюорографии. При использовании кожного туберкулинового теста число исследований, необходимое для предотвращения одного активного случая туберкулеза, равнялось 1410, исходя из чего стоимость выявления каждого случая составила 109 913 долл. США. Количество флюорограмм, необходимое для предотвращения одного случая, составляло 1266, так что стоимость одного случая была равна 672 298 долл. США. Результаты анализа показывают, что стратегии скрининга на туберкулез при поступлении в больницу являются дорогостоящими, поскольку на один предотвращенный случай приходится большое количество исследований. Скрининг с использованием кожного теста был более рентабельным, чем флюорография. Авторы отмечают, что в данном исследовании дополнительные ограничения на эффективность скрининговых программ накладывают короткие временные горизонты, а также характеристики тестов.

Источник: CADTH
(<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2017/RA0942%20Chest%20X-Rays%20Final.pdf>)

CADTH провело обзор исследований клинической эффективности и рекомендаций клинических руководств в отношении внутривенного введения лидокаина для лечения хронической боли. Найдено два систематических обзора и два клинических руководства. Обзоры опубликованы в 2016 и 2017 гг. и касались широкого круга причин хронической боли, однако их результаты не давали возможность сделать убедительные выводы об эффективности внутривенных инъекций лидокаина. Оба клинических руководства были опубликованы в 2012 г. В одном из них сформулирована рекомендация класса В об использовании внутривенного введения лидокаина при невропатической боли. В другом руководстве на основании результатов одного исследования не рекомендовалось внутривенное введение лидокаина при лечении фибромиалгии. Очевидна необходимость дальнейших исследований внутривенного применения лидокаина в различных клинических ситуациях.

Источник: CADTH
(<https://www.cadth.ca/intravenous-lidocaine-chronic-pain-review-clinical-effectiveness-and-guidelines-0>)

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

NICE рекомендует использовать более точное сканирование для диагностики и определения стадии рака поджелудочной железы у пациентов: позитронно-эмиссионную компьютерную томографию (ПЭТ-КТ). Этот метод сканирования ускорит диагностику и точнее определит стадию рака поджелудочной железы у пациентов. Такая практика позволит избежать ненужных операций, которые не способны вылечить пациентов с

распространенным неоперабельным раком. По оценкам NICE, применение ПЭТ-КТ приведет к сокращению количества операций по удалению рака на 20%. Распространение этого метода диагностики снизит частоту нежелательных эффектов от излишних процедур и предоставит возможность пациентам с неоперабельным раком раньше получить доступ к другим методам лечения, таким как химиотерапия.

Источник: NICE
(<https://www.nice.org.uk/news/article/pancreatic-cancer-patients-should-be-offered-early-scans-to-avoid-unnecessary-surgery-says-nice>)

NICE утверждает, что в большинстве случаев боли в горле не требуется назначения антибиотиков, а лекарства в форме леденцов могут лишь незначительно уменьшить боль. Инфекции дыхательных путей являются одной из основных причин, по которым люди посещают врачей или обращаются за помощью к фармацевту. Примерно 1 из 4 (27%) назначений врачей для лечения инфекций дыхательных путей в Великобритании связаны с больным горлом. Исследования, проведенные NICE, показали, что большинство людей выздоравливают без антибиотиков, испытывая симптомы обычно в течение недели. Тем не менее, по имеющимся данным, антибиотики назначаются в 60% случаев. NICE рекомендует специалистам в области здравоохранения не назначать антибиотики. Вместо этого им следует помогать людям справляться со своими симптомами с помощью болеутоляющих, таких как парацетамол или ибупрофен. В руководстве отмечается, что некоторые взрослые могут захотеть попробовать леденцы, содержащие местный анестетик, нестероидный противовоспалительный препарат или антисептик. Таких пациентов следует инфор-

мировать, что это может лишь незначительно уменьшить боль.

Источник: NICE
(<https://www.nice.org.uk/news/article/use-paracetamol-to-relieve-a-sore-throat-rather-than-antibiotics>)

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

После проведения ранней оценки ниволумаба и пембролизумаба IQWiG в конце 2017 г. оценил атезолизумаб – третье моноклональное антитело для лечения уротелиальных карцином. В двух ранних оценках эффективности этого препарата IQWiG получил противоречивые результаты. Преимущество атезолизумаба в качестве терапии первой линии у взрослых пациентов с локально распространенной или метастатической уротелиальной карциномой, для которых не применима химиотерапия на основе цисплатины, не было доказано. Однако для второй линии терапии, т. е. после химиотерапии на основе платины, атезолизумаб может показать значительную дополнительную выгоду для пациента. В настоящее время ни один из трех препаратов не рассматривается в качестве первой линии лечения вместо химиотерапии. «Процедура ранней оценки преимуществ, к сожалению, не позволяет сравнивать новые препараты друг с другом», – говорит директор IQWiG Юрген Винелер. «Это крайне необходимо в случае уротелиальной карциномы: теперь у нас есть три препарата для одного и того же терапевтического показания, но нет возможности соотносить результаты оценок друг с другом. Врачи не должны самостоятельно сравнивать несколько оценок, чтобы принять решение об иммунотерапии, наиболее подходящей для их пациентов. Если производители не будут проводить исследования

прямого сравнения, необходимые для принятия обоснованных решений, нужно финансировать их за счет государственных средств» — утверждает Юрген Винелер.

Источник: IQWiG
(<https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/atezolizumab-pembrolizumab-nivolumab-in-urothelial-carcinoma-studies-of-direct-comparison-are-useful.8335.html>)

К концу 2017 г. число проведенных IQWiG ранних оценок добавленной пользы превысило 200. Противоопухолевые препараты — лидеры как по числу рассмотренных ЛП, так и по доле лекарств с хотя бы намеком на добавленную выгоду. Самая низкая доля ЛП с подтвержденным дополнительным преимуществом — у препаратов для лечения психиатрических и неврологических заболеваний. В 70% случаев результаты оценки IQWiG совпадают с оценкой Федерального объединенного комитета¹ (G-BA). Число случаев, когда заключение G-BA было более благоприятным в отношении рассматриваемого продукта, чем у IQWiG, примерно соответствовало числу случаев, когда заключение G-BA было хуже. На протяжении многих лет IQWiG и G-BA приходилось все чаще пересматривать один и тот же препарат либо после введения ограничения, либо в отношении нового терапевтического показания. Более того, если имеется несколько препаратов для одного и того же терапевтического показания, то они все

¹ Федеральный объединенный комитет (G-BA) является высшим директивным органом совместного самоуправления врачей, стоматологов, больниц и фондов медицинского страхования в Германии. Он выдает директивы для каталога льгот фондов медицинского страхования для более чем 70 млн застрахованных лиц и, таким образом, указывает, какие услуги по оказанию медицинской помощи подлежат возмещению. Кроме того, G-BA определяет меры по обеспечению качества работы в стационарных и амбулаторных учреждениях системы здравоохранения.

чаще подвергаются процедуре ранней оценки эффективности. Сравнение этих оценок между собой было бы полезно для более эффективного практического применения результатов ранней оценки.

Источник: IQWiG
(<https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/early-benefit-assessments-iqwig-completed-220th-dossier-assessment-by-the-turn-of-the-year.8391.html>)

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

FDA расширило показания в инструкции по применению препарата олапариб в таблетках. В список показаний добавилось несколько типов распространенного (метастазирующего) РМЖ с определенной генетической мутацией. Это первый препарат в своем классе (ингибитор PARP — поли(АДФ-рибозная)-полимеразы), одобренный для лечения РМЖ, и это первый раз, когда препарат был одобрен для лечения некоторых групп пациентов с метастазирующим РМЖ и мутацией гена BRCA. Безопасность и эффективность олапариба изучались в РКИ, включающем 302 пациента с HER2-отрицательным метастатическим РМЖ с мутацией BRCA. Медианная выживаемость без прогрессирования для пациентов, принимавших олапариб, составляла 7 месяцев по сравнению с 4,2 месяцами для пациентов, получавших только химиотерапию. Пациенты, подходящие для лечения препаратом олапариб, отбираются на основе одобренного FDA генетического теста, называемого BRACAnalysis CDx.

Источник: FDA
(<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm592347.htm>)

Eye for Pharma²

Фармацевтические компании все чаще отмечают ценность данных, собранных не в РКИ, а в условиях рутинной практики. В прошлом году опрос, проведенный исследовательской компанией Cutting Edge Information, показал, что подавляющее большинство (82%) фармацевтических компаний проводят или планируют проводить наблюдательные исследования. Так, компания AstraZeneca удивила многих, когда запустила большое (300 000 участников) исследование рутинной практики CVD-REAL, чтобы продемонстрировать эффективность одного из новейших классов препаратов для лечения диабета — ингибиторов SGLT-2 (SGLT-2i). Результаты, опубликованные в марте прошлого года, в конечном итоге продемонстрировали, что применение SGLT-2i значительно снижает смертность от сердечной недостаточности и необходимость госпитализации у широкого круга пациентов. AstraZeneca организует исследование такого рода, чтобы доказать, что данные рутинной практики могут быть использованы для преодоления разрыва между результатами клинических испытаний и реальной пользой для пациентов.

Источник: Eye for Pharma
(http://1.eyeforpharma.com/LP=19891?utm_campaign=4902-13FEB18-WK10-MA-TA&utm_medium=email&utm_source=Eloqua&elqTrackId=c1db83c73f75448f8c3006d7d8ef8430&elq=4623c16077cd4d8b9de3f97740ee13bb&elqaid=34232&elqat=1&elqCampaignId=17507)

² Организация, предоставляющая платформу для обмена мнениями специалистам фарминдустрии и здравоохранения, представителям пациентских организаций; занимается подготовкой и публикацией отчетов, организацией конференций, семинаров и пр.

Подходы к формированию единой методики расчета инкрементных показателей «затраты/эффективность» на примере противоопухолевых препаратов в рамках пересмотра перечней лекарственных препаратов для медицинского применения

В. В. Омеляновский^{2, 3}, М. В. Авксентьева^{1, 3}, М. В. Сура^{1, 2}, Г. Р. Хачатрян^{2, 3}, А. Г. Савилова¹

¹ Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава России, 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

Предложен подход к определению референтных значений инкрементного показателя «затраты/эффективность» (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) для проведения оценки клинко-экономической эффективности лекарств в рамках формирования перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП). Суть подхода заключается в расчете ICER по единой упрощенной методике для препаратов разных фармакотерапевтических групп, уже включенных в перечень ЖНВЛП. Критерии оценки эффективности определяются для каждой области применения отдельно. Методика разработана на примере противоопухолевых препаратов. В формуле расчета ICER в числитель включена разница в затратах на сравниваемые лекарственные препараты, в знаменатель – разница в числе лет сохраненной жизни или лет жизни без прогрессирования опухоли, полученная на основе сведений об общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ). В РКИ, положенных в основу расчета ICER, должны быть продемонстрированы статистически значимые преимущества предлагаемых к включению препаратов перед препаратами, ранее включенными в перечень ЖНВЛП. В расчете учитываются только затраты на лекарственные препараты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: методика расчета инкрементного показателя «затраты/эффективность» (incremental cost-effectiveness ratio, ICER), перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, противоопухолевые лекарственные препараты.

Библиографическое описание: Омеляновский В. В., Авксентьева М. В., Сура М. В., Хачатрян Г. Р., Савилова А. Г. Подходы к формированию единой методики расчета инкрементных показателей «затраты/эффективность» на примере противоопухолевых препаратов в рамках пересмотра перечней лекарственных препаратов для медицинского применения. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2018; 1(31): 10–20.

Approaches to the Creation of a Unified Method of Calculation of Incremental Cost-Effectiveness Ratio for the Re-Consideration of Lists of Medical Drugs; an Example of Antineoplastic Drugs

V. V. Omelyanovsky^{2, 3}, M. V. Avxentyeva^{1, 3}, M. V. Sura^{1, 2}, G. R. Khachatryan^{2, 3}, A. G. Savilova¹

¹ Center of Expertize and Quality Control of Medical Care, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

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

³ Research Financial Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow, Russia

An approach is proposed to find reference values of incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for the assessment of pharmacoeconomic effectiveness of drugs for lists of vital and essential drugs. The essence is to use a unified simple method of calculation of ICER for drugs within the therapeutic groups already included into the list. The criteria of effectiveness should be separately defined for each area. The method was developed on the example of antineoplastic drugs. The numerator in the formula of ICER is the difference in costs between compared drugs, and the denominator is the difference in saved life years or life years without tumor progression obtained from the overall survival rate or progression-free survival in randomized clinical trials (RCT). RCT that form the basis for ICER calculation should demonstrate statistically significant advantages of the proposed drug compared to the drug already included into the list. The calculation considers the cost of drugs only.

KEYWORDS: incremental cost-effectiveness ratio (ICER), list of vital and essential drugs, antineoplastic drugs.

For citations: Omelyanovsky V. V., Avxentyeva M. V., M. V. Sura M. V., Khachatryan G. R., Savilova A. G. Approaches to the Creation of a Unified Method of Calculation of Incremental Cost-Effectiveness Ratio for the Re-Consideration of Lists of Medical Drugs; an Example of Antineoplastic Drugs. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2018; 1(31): 10–20.

В 2014 г. в качестве правовой нормы в Российской Федерации было введено понятие «комплексная оценка лекарственного препарата», в рамках которой должна проводиться оценка зарегистрированного лекарственного препарата, включающая в себя анализ информации о его сравнительной клинической эффективности и безопасности, оценку экономических и дополнительных последствий его применения в целях принятия решений о возможности включения препарата в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (перечень ЖНВЛП), нормативные правовые акты и иные документы, определяющие порядок оказания медицинской помощи, или исключения его из указанных перечня, актов и документов. Организация проведения комплексной оценки лекарственных препаратов (ЛП) относится к полномочиям федеральных органов исполнительной власти при обращении лекарственных средств [1].

Введение единых правил формирования перечней ЛП для медицинского применения (утв. Постановлением Правительства РФ № 871 от 28.08.2014 г. [2]) было важным шагом на пути к объективизации решений по включению препаратов в перечни. Однако экспертиза экономических последствий применения ЛП, в том числе интегральная шкала, на основании которой она проводится, нуждается в доработке. Несмотря на то, что в действующей версии правил формирования перечней указано на необходимость учета клинко-экономической эффективности лекарств, интегральная шкала отдает очевидное предпочтение экономии ресурсов, в то время как сущность клинко-экономического обоснования заключается в оценке приемлемости дополнительных расходов, позволяющих получить дополнительную пользу от лечения. Кроме того, действующие правила не обеспечивают возможность дифференциро-

ванного анализа лекарственного препарата по разным показаниям и не регулируют выбор препаратов сравнения. Итоговая оценка преимуществ препарата по клинко-экономической эффективности производится на основе деления суммы баллов, полученных по каждому исследованию, на количество исследований, что может привести к ошибочным выводам, поскольку при этом не учитывается методологическое качество исследований.

Предлагаемые для внесения в Постановление Правительства РФ № 871 изменения в части оценки экономических последствий применения ЛП заключаются во введении нового этапа экспертизы – анализа методологического качества клинко-экономических исследований (КЭИ) и исследований с использованием анализа влияния на бюджет. Очевидно, что для проведения такой экспертизы необходимо сформировать требования к методологическому качеству исследований и новую шкалу оценки клинко-экономической эффективности ЛП. Вместо одной шкалы мы предлагаем ввести три: шкалу оценки стоимости курса (года) лечения лекарственным препаратом, шкалу его клинко-экономической оценки и шкалу оценки влияния на бюджет (табл. 1–3). При этом стоимость курса (года) лечения лекарственным препаратом не влияет на итоговую оценку, а баллы по двум другим шкалам суммируются. Если полученный итоговый балл составляет не менее 6 (хотя бы по одному из заявленных показаний), то он является «проходным» и позволяет вынести вопрос о включении препарата на обсуждение комиссии по формированию перечней ЛП. Проект постановления с указанными изменениями в декабре 2017 г. был представлен для общественного обсуждения (<http://regulation.gov.ru>) и на момент написания настоящей статьи находился на этапе согласования.

Таблица 1. Шкала оценки стоимости курса (года) лечения лекарственным препаратом [3]

№ п/п	Результат оценки	Процент отклонения	Балл
1	Стоимость курса или годового лечения предлагаемым лекарственным препаратом ниже, чем стоимость лечения препаратом сравнения	более 20%	+ 2
		от 10% до 20%	+ 1
2	Стоимость курса или годового лечения предлагаемым лекарственным препаратом сопоставима со стоимостью лечения препаратом сравнения	до 10%	0
3	Стоимость курса или годового лечения предлагаемым лекарственным препаратом выше, чем стоимость лечения препаратом сравнения	от 10% до 20%	– 1
		более 20%	– 2

Таблица 2. Шкала клинико-экономической оценки лекарственного препарата [3]

№ п/п	Результат оценки	Процент отклонения	Балл
1	Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата статистически значимо выше ¹ клинической эффективности препарата сравнения, при этом применение лекарственного препарата характеризуется меньшими затратами, чем применение препарата сравнения	более 60%	+ 10
		от 40% до 60%	+ 9
		от 20% до 40%	+ 8
		от 10% до 20%	+ 7
2	Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата статистически значимо выше ¹ клинической эффективности препарата сравнения, при этом применение лекарственного препарата характеризуется незначительными различиями с затратами на применение препарата сравнения	до 10%	+ 6
3	Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата сопоставима клинической эффективности препарата сравнения (статистически значимые различия отсутствуют) ²		
3.1	применение лекарственного препарата характеризуется меньшими затратами, чем применение препарата сравнения	более 60%	+ 8
		от 40% до 60%	+ 6
		от 20% до 40%	+ 4
		от 10% до 20%	+ 2
3.2	Применение лекарственного препарата характеризуется незначительными различиями с затратами на применение препарата сравнения	до 10%	0
3.3	Применение лекарственного препарата характеризуется большими затратами, чем применение препарата сравнения	от 10% до 20%	–2
		от 20% до 40%	–4
		от 40% до 60%	–6
		более 60%	–8
4	Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата статистически значимо выше ¹ клинической эффективности препарата сравнения, при этом применение лекарственного препарата характеризуется большими затратами, чем применение препарата сравнения ³		
4.1	Инкрементный показатель «затраты/эффективность» для предлагаемого лекарственного препарата ниже, чем инкрементный показатель «затраты/эффективность» препарата сравнения	более 60%	+9
		от 40 до 60%	+8
		от 20 до 40%	+7
		от 10 до 20%	+6
4.2	Инкрементный показатель «затраты/эффективность» предлагаемого лекарственного препарата сопоставим с инкрементным показателем «затраты/эффективность» препарата сравнения	до 10%	+5
4.3	Инкрементный показатель «затраты/эффективность» предлагаемого лекарственного препарата выше инкрементного показателя «затраты/эффективность» препарата сравнения	более 60%	+1
		от 40 до 60%	+2
		от 20 до 40%	+3
		от 10 до 20%	+4
5	Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата статистически значимо ниже ¹ клинической эффективности препарата сравнения, при этом применение лекарственного препарата характеризуется меньшими затратами, чем применение препарата сравнения	более 60%	+1
		от 40 до 60%	0
		от 20 до 40%	–1
		от 10 до 20%	–2
6	Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата статистически значимо ниже ¹ клинической эффективности препарата сравнения, при этом затраты на применение лекарственного препарата характеризуется незначительными различиями по сравнению с затратами на препарат сравнения	до 10%	–3
7	Клиническая эффективность предлагаемого лекарственного препарата статистически значимо ниже ¹ клинической эффективности препарата сравнения, при этом применение лекарственного препарата характеризуется большими затратами по сравнению с затратами на препарат сравнения	от 10 до 20%	–4
		от 20 до 40%	–5
		от 40 до 60%	–6
		более 60%	–7

Примечание:

¹ При оценке статистической значимости различий в эффективности доверительный интервал не включает 1 (для относительного риска, отношения шансов, отношения угроз) и/или показатель статистической значимости $P < 0,05$.

² При оценке статистической значимости различий в эффективности доверительный интервал включает 1 (для относительного риска, отношения шансов, отношения угроз) и/или показатель статистической значимости $P \geq 0,05$.

³ В случае если предлагаемый лекарственный препарат не имеет аналогов в перечнях ЛП для медицинского применения (представляет собой новый подход к лечению), его инкрементный показатель «затраты/эффективность» сравнивается с инкрементным показателем «затраты/эффективность» для ЛП, уже включенных в анализируемый перечень и применяющихся при заболеваниях того же класса по Международной классификации болезней 10-го пересмотра. При этом сравниваются инкрементные показатели «затраты/эффективность», рассчитанные на одинаковый клинический эффект (достижение выздоровления, ремиссии, год сохраненной жизни, год сохраненной качественной жизни и др.).

Таблица 3. Шкала оценки влияния на бюджет лекарственного препарата [3]

№	Результат оценки	Процент отклонения	Балл
1	Применение предлагаемого лекарственного препарата приводит к снижению прямых медицинских затрат ¹	более 60%	+ 8
		от 40% до 60%	+ 6
		от 20% до 40%	+ 4
		от 10% до 20%	+ 2
2	Применение предлагаемого лекарственного препарата приводит к незначительному изменению прямых медицинских затрат ¹	до 10%	0
3	Применение предлагаемого лекарственного препарата приводит к увеличению прямых медицинских затрат ¹	от 10% до 20%	– 2
		от 20% до 40%	– 4
		от 40% до 60%	– 6
		более 60%	– 8

Примечание:

¹ Затраты, связанные с процессом оказания медицинской помощи (затраты на ЛП, изделия медицинского назначения, медицинские услуги, лабораторные и инструментальные методы исследования, расходные материалы, содержание пациента в лечебном учреждении или медицинские услуги на дому, транспортировку санитарным транспортом и др.).

Наиболее существенное изменение, которое предлагается внести в действующую шкалу оценки клинико-экономической эффективности ЛП, – введение оценки инкрементного показателя «затраты/эффективность» (incremental cost-effectiveness ratio, ICER). Потребность в этом изменении обусловлена упомянутым выше противоречием между указанием на обязательность учета клинико-экономической эффективности ЛП и фактическим приоритетом экономии расходов. Необходимость рассчитывать в итоге КЭИ именно инкрементный показатель, а не соотношение «затраты/эффективность» отдельно для каждой из рассматриваемых технологий неоднократно отмечалась ведущими специалистами в области экономической оценки [4–6]. Об использовании ICER как основы для принятия решений о применении ЛП по результатам КЭИ говорилось и в России [7, 8], но до сих пор этот показатель не используется при формировании перечней лекарств.

Исходя из смысла проведения КЭИ, ICER должен рассчитываться только в случае, если клиническая эффективность рассматриваемого лекарственного препарата выше клинической эффективности препарата сравнения, а затраты на терапию рассматриваемым препаратом выше затрат на терапию препаратом сравнения. В этом случае ICER выполняет свою роль: показывает, каких дополнительных затрат требует достижение одной дополнительной единицы эффективности при применении более эффективного и более дорогого лекарственного препарата.

Согласно проекту изменений, при проведении оценки экспертными организациями результатов КЭИ следует сравнивать значения ICER для лекарственного препарата, предложенного к включению в перечень, и для ЛП, уже включенных в перечень и применяющихся по аналогичным показаниям. Если предложенный препарат не имеет аналогов в перечне (представляет

собой новый подход к лечению), то нужно сравнивать ICER с аналогичным показателем для ЛП, уже включенных в анализируемый перечень и применяющихся при заболеваниях того же класса по Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Естественно, сравниваться друг с другом могут только инкрементные показатели, рассчитанные на одинаковый клинический эффект – достижение выздоровления, ремиссии, увеличение продолжительности жизни (годы сохраненной жизни), годы сохраненной качественной жизни и др.

Таким образом, предлагается расценивать ICER препаратов, уже включенных в перечни, как референтные значения – эталоны для сравнения. С одной стороны, это соответствует логике принятия решений с учетом клинико-экономического обоснования: если какие-то ЛП уже включены в перечень, логично считать, что они признаны приемлемыми и, соответственно, их ICER может расцениваться как приемлемый. С другой стороны, до настоящего времени расчет ICER не требовался, а методологическое качество КЭИ не оценивалось, поэтому у включенных препаратов ICER может оказаться любым.

С точки зрения методологии клинико-экономического анализа ЛП можно было бы предложить проводить анализ «затраты-полезность» и рассчитывать во всех КЭИ дополнительные затраты на дополнительно сохраненный год качественной жизни (quality-adjusted life year, QALY). Именно так предлагает поступать Институт здоровья и совершенствования медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) в Великобритании: для обоснования клинико-экономической целесообразности применения любых технологий необходимо в модели проводить анализ «затраты-полезность», в итоге которого должен быть рассчитан ICER, определено влияние вариативности исходных значений модели на его величину и постро-

ена кривая приемлемости затратной эффективности (cost-effectiveness acceptability curve) [9]. Следует отметить, что NICE не принимает анализа минимизации затрат и требует обязательного расчета ICER, основывая свой подход на положении о том, что не бывает абсолютно одинаковых результатов применения разных технологий, и отсутствие доказательств различий в эффективности не есть отсутствие различий [10].

Однако предъявление аналогичного требования ко всем КЭИ в РФ представляется преждевременным: в связи с крайне ограниченным объемом отечественных данных о качестве жизни пациентов в различных состояниях здоровья и недостаточным опытом как исследователей, так и лиц, принимающих решения, в области трактовки таких результатов. Аргументом против обязательного расчета ICER на QALY служит и опыт других организаций, занимающихся оценкой технологий в здравоохранении. Совсем не все они устанавливают такие же требования, как NICE, – ни в части запрета на применение анализа минимизации затрат, ни в части использования исключительно QALY как критерия эффективности. В той же Великобритании Шотландское агентство по лекарствам (Scottish Medicines Consortium, SMC) оговаривает ситуации, когда могут применяться другие виды анализа вместо «затраты-полезность», в том числе – анализ минимизации затрат [11].

Если не рассматривать установление согласованного порога готовности платить за QALY, то оптимальным подходом представляется установление для типовых клинических ситуаций единых согласованных значений референтных ICER, которые дали бы ясный ориентир исследователям и производителям, что считается приемлемым. В любом случае, с нашей точки зрения, для определения таких референтных значений имеет смысл оценить ICER препаратов, уже включенных в перечни.

Извлечь значения ICER из публикаций КЭИ, использованных для обоснования включения ЛП в пе-

речни, кажется, на первый взгляд, приемлемым подходом, простым и ресурсосберегающим. Однако, поскольку до настоящего времени ICER рассчитывать не требовалось, его зачастую нет в публикациях. Так, в КЭИ, представленных в составе предложений о включении ЛП в перечни в 2017 г., ICER был рассчитан для 17% ЛП, причем в разных исследованиях использовалась разная методика определения затрат и оценки эффекта от применения ЛП.

Важным аргументом против извлечения ICER из уже проведенных КЭИ и расчета на них основе референтных значений является отсутствие единой методики исследований. Прежде всего, до настоящего времени нет однозначного требования проводить КЭИ предложенных к включению препаратов в сравнении с уже включенными в перечень. По результатам оценки предложений по включению в перечень ЖНВЛП противоопухолевых лекарств в 2017 г. альтернатива для сравнения, не включенная в перечень, использовалась более чем в 30% случаев. Эти исследования, на наш взгляд, не следует использовать для определения референтного значения ICER, так как сравнение с препаратом, не включенным в перечень (при наличии в нем лекарств, применяющихся по аналогичным показаниям) противоречит логике принятия решения по формированию перечней.

Кроме того, КЭИ различаются подходами к оценке затрат и эффективности ЛП. В Постановлении Правительства РФ № 871 от 28.08.2014 г. отсутствуют требования к дизайну КЭИ, а другие документы (например, ГОСТ Р 56044-2014 «Оценка медицинских технологий. Общие положения» [12]) дают исследователям большую свободу в выборе критериев эффективности, видов учитываемых затрат и источников информации о ценах.

В таблице 4 приведены результаты анализа методик определения затрат при расчете ICER на примере нескольких КЭИ, представленных в качестве обоснования включения противоопухолевых ЛП в перечни в 2017 г.

Таблица 4. Анализ методик определения затрат для расчета ICER, используемых в клинко-экономических исследованиях, представленных в качестве обоснования включения противоопухолевых лекарственных препаратов в перечни в 2017 г.

№, ссылка	Рассматриваемый препарат (комбинация препаратов) и препарат (комбинация препаратов) сравнения ¹	Показание	Виды затрат, включаемые в анализ	Источники информации о ценах лекарств и услуг
1. Колбин А. С., 2015 г. [13]	Афлиберцепт + FOLFIRI vs FOLFIRI	Метастатический колоректальный рак	Прямые медицинские затраты: на сравниваемые схемы лекарственной терапии, коррекцию нежелательных явлений (НЯ), лабораторные и инструментальные методы исследования, госпитализацию и амбулаторное лечение, лечение при прогрессировании	Лекарственные препараты: – аптеки Москвы (данные «Медлюкс» о наличии ЛС в аптеках Москвы), предельные отпускные цены производителей. Медицинские услуги: нормативы финансовых затрат Программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи, тарифы системы ОМС – генеральное тарифное соглашение по г. Санкт-Петербург на 2015 г. и др.

№, ссылка	Рассматриваемый препарат (комбинация препаратов) и препарат (комбинация препаратов) сравнения ¹	Показание	Виды затрат, включаемые в анализ	Источники информации о ценах лекарств и услуг
2. Игнатъева В. И., 2016 г. [14]	Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел vs трастузумаб + доцетаксел	Неoadъювантная терапия местно–распространенного или первично операбельного HER2 + рака молочной железы (РМЖ)	Прямые медицинские затраты: на сравниваемые схемы лекарственной терапии: неoadъювантную и адъювантную химиотерапию после постановки диагноза и химиотерапию при прогрессировании РМЖ	Для препаратов, включенных в перечень ЖНВЛП – предельные отпускные цены производителей 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.
3. Куликов А. Ю., 2015 г. [15]	Пертузумаб + трастузумаб + доцетаксел vs трастузумаб + доцетаксел	HER2 + метастатический рак молочной железы	Прямые медицинские затраты: на сравниваемые схемы лекарственной терапии; на введение сравниваемых ЛП; на коррекцию НЯ; на поддерживающую терапию	Нет данных
4. Куликов А. Ю., 2015 г. [16]	Трастузумаб эмтанзин vs лапатиниб + капецитабин, трастузумаб + капецитабин, капецитабин	HER2 + метастатический рак молочной железы	Прямые медицинские затраты: на сравниваемые схемы лекарственной терапии; на введение сравниваемых ЛП; на коррекцию НЯ	Нет данных
5. Рудакова А. В., 2015 г. [17]	Акситиниб vs сорафениб	Метастатический почечно–клеточный рак	Прямые медицинские затраты: на сравниваемые схемы лекарственной терапии; на коррекцию НЯ от применения назначаемых ЛП; на госпитализацию	Лекарственные препараты: сорафениб – средневзвешенные цены аукционов по результатам 2013–2014 гг.; акситиниб – прайс–лист производителя с учетом НДС и 10% торговой надбавки. Медицинские услуги: госпитализация – тарифы ОМС по Санкт–Петербургу в 2014 г.
6. Куликов А. Ю., 2014 г. [18]	Сорафениб + акситиниб+ vs сунитиниб+ акситиниб vs сорафениб+ эверолимус vs сунитиниб+ эверолимус	Метастатический почечно–клеточный рак	Прямые медицинские затраты: на сравниваемые схемы лекарственной терапии; на коррекцию НЯ; на паллиативную помощь, включая проведение обезболивающей и поддерживающей терапии, а также на госпитализацию больного длительностью до 7 дней; на лабораторную и инструментальную диагностику	Лекарственные препараты: предельные отпускные цены производителей; прайс–лист производителя (для акситиниба). Медицинские услуги: тарифы ОМС (источник не указан)
7. Плавинский С. Л., 2017 г. [19]	Палбоциклиб + фулвестрант vs плацебо + фулвестрант	Метастатический рак молочной железы	Прямые медицинские затраты: на сравниваемые схемы лекарственной терапии	В зависимости от препаратов – предельные отпускные цены производителей, минимальная цена ассортимента аптек г. Санкт–Петербург, для последующей химиотерапии – тарифы генерального тарифного соглашения по г. Санкт–Петербургу на 2016 г. (коды «ОНК Злокачественные новообразования молочной железы I–IV стадии (химиотерапия)» и «Рак молочной железы IV стадии (с метастазами в кости и др.)»)
8. Хачатрян Г. Р., 2016 г. [20]	Брентуксимаб ведотин vs с химиотерапия ± лучевая терапия или химиотерапия ± лучевая терапия с дальнейшей аллогенной трансплантацией стволовых клеток	Рецидивирующая или рефрактерная CD30–позитивная лимфома Ходжкина	Прямые медицинские затраты: на сравниваемые схемы лечения	Цены на ЛП, зарегистрированные в РФ: данные анализа госпитальных закупок в 2015 г. Цены на ЛП, не зарегистрированные в РФ (брентуксимаб ведотин на момент проведения исследования): цена заявленная производителем с учетом НДС 10%

Примечание:

¹ Все препараты (комбинации препаратов) сравнения на момент проведения экспертных процедур в 2017 г. были включены в перечень ЖНВЛП (Распоряжение Правительства РФ от 26 декабря 2015 г. № 2724-р).

Все проанализированные КЭИ были основаны на построении марковской («полумарковской») модели и/или модели анализа решения, во всех учитывались только прямые медицинские затраты. Однако остальные характеристики дизайна различались в разных исследованиях. В зависимости от КЭИ учитывались затраты либо только на сравниваемые схемы противоопухолевой терапии, либо также и на лабораторные и инструментальные методы исследования, госпитализацию и амбулаторное лечение, коррекцию нежелательных явлений, паллиативную помощь и др. Источники информации об указанных видах затрат тоже существенно различались: в отношении расчета затрат на лекарственную терапию использовались предельные отпускные цены производителей (с или без 10% НДС), прайс-листы производителей, цены государственных закупок, аптечные цены и др.; в отношении услуг – тарифы системы ОМС различных регионов, нормативы финансовых затрат на оказание медицинской помощи. В некоторых публикациях источники информации, использованные для расчета затрат, не указаны или указаны не полностью. В части КЭИ при определении затрат в перспективном периоде были использованы ставки дисконтирования, которые также различались: 3% [19], 3,5% [14–16] или 5% [18]. Существенно различались и временные горизонты моделирования – от 2,5 лет [13] до 40 лет [20]. Тщательный анализ методик отдельных исследований обнаруживает огромное разнообразие в деталях расчетов, таких как источники данных о длительности лечения, выбор единицы учета потребления лекарственного препарата, в расчете на которую определяется цена (мг, таблетка, упаковка и пр.), и т. д.

Эффективность применения ЛП в проанализированных КЭА при расчете ICER оценивалась по трем основным критериям: общая выживаемость и/или выживаемость без прогрессирования и/или число QALY. При этом эффект от применения ЛП выражался в месяцах или годах сохраненной жизни или жизни без прогрессирования опухоли. Кроме того, для построения моделей в качестве источника информации о клинической эффективности для последующего расчета ICER использовались разноплановые клинические исследования: как РКИ и мета-анализы, так и когортные проспективные и ретроспективные несравнительные исследования, а также результаты опроса экспертов.

В результате, по нашему мнению, использование извлеченного из публикаций ICER в качестве основы для определения референтного значения – не оптимальный подход. Альтернативный вариант – по единой методике рассчитать ICER для уже включенных в перечни препаратов и потом по результатам этих расчетов согласовать приемлемое референтное

значение для каждой фармакотерапевтической группы ЛП.

Единая методика расчета – ключевое условие сравнения ICER для разных ЛП, при этом одинаковыми должны быть не только критерии оценки эффективности, но и подходы к оценке затрат. Если устранить разнообразие в подходах к расчету затрат на услуги по объективным причинам сложно (в здравоохранении РФ отсутствуют единые нормативы финансирования и тарифы на оказание медицинской помощи), то унифицировать расчет стоимости лекарств – вполне решаемая задача. Необходимо достичь согласованного мнения специалистов в области клинико-экономического анализа по важным элементам методики расчета и в дальнейшем использовать унифицированный подход для всех КЭИ, результаты которых вносятся в предложения о включении ЛП в перечни.

Ниже описана предложенная нами единая методика расчета ICER для препаратов, уже включенных в перечни (в первую очередь – в перечень ЖНВЛП). Она представляет собой упрощенный подход, направленный не на проведение комплексной оценки клинико-экономических последствий применения конкретных лекарств, а на получение представления о цене добавленного эффекта для ЛП, включенных в перечень, т. е. уже оцененных комиссией как жизненно необходимые и важнейшие.

Методика разрабатывалась нами на примере противоопухолевых препаратов. Они отличаются зачастую чрезвычайно высокой ценой, формируют значительное финансовое бремя для системы здравоохранения, а обосновать их клинико-экономическую эффективность по действующим правилам весьма затруднительно, что и определило их выбор в качестве модели для разработки методики.

В связи со всем вышесказанным мы положили в основу разработанной нами методики упрощенного расчета ICER следующие подходы:

1. Оценка разницы в эффективности, заложенной в расчет ICER, производится только на основе прямых сравнительных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) рассматриваемого лекарственного препарата и препарата, уже включенного ранее в российский перечень, при условии, что в этих РКИ продемонстрирована статистически значимая разница между препаратами по показателю общей выживаемости (ОВ) или выживаемости без прогрессирования (ВБП).

2. Расчет ICER производится на основе только затрат на ЛП – из-за сложности определения стоимости медицинских услуг в российском здравоохранении. В оценке дорогостоящих противоопухолевых препаратов такой подход, на наш взгляд, не приводит к значимой ошибке, поскольку эти лекарства занимают основную долю в структуре расходов.

В соответствии с разработанной методикой расчет ICER осуществляется в 3 этапа:

На первом этапе проводится систематический поиск и анализ данных о клинической эффективности рассматриваемых ЛП в базах данных PubMed, ClinicalTrials.gov. Источниками информации о клинической эффективности ЛП служат результаты опубликованных РКИ. Однако данные такого исследования могут быть использованы для расчета ICER только в случае, если в нем рассматриваемый лекарственный препарат сравнивался с препаратом, уже включенным в российский перечень ЖНВЛП, и было показано, что клиническая эффективность рассматриваемого препарата (комбинации препаратов) статистически значимо выше (показатель статистической значимости $P < 0,05$) клинической эффективности препарата (комбинации препаратов) сравнения.

При наличии нескольких публикаций результатов одного РКИ, являющихся продолжением друг друга (например, первичная оценка данных, затем окончательная), выбирается только одна, последняя по дате публикация. При наличии нескольких самостоятельных РКИ, в которых рассматриваемый препарат изучался в одной и той же клинической ситуации, выбирается одно из них по следующим критериям: препарат (комбинация препаратов) сравнения включен в перечень ЖНВЛП, РКИ имеет удовлетворительное методологическое качество.

Для расчета ICER отбирают РКИ, в которых исходом служат общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП). Эффективность лечения оценивается по числу лет сохраненной жизни или числу лет жизни без прогрессирования опухоли; эти показатели, в свою очередь, принимаются равными медиане ОВ и ВБП, полученными в РКИ; данные об ОВ и ВБП, представленные в РКИ в месяцах, переводятся в годы. Для ЛП, в РКИ которых медиана ОВ недостигнута, ICER рассчитывается на основе данных о ВБП.

На втором этапе рассчитываются затраты – только на лекарственную терапию рассматриваемым препаратом и препаратом сравнения. Если рассматриваемый препарат и/или препарат сравнения в рамках выбранного РКИ назначается в составе комбинированной терапии, то рассчитываются затраты также на другие ЛП, включенные в комбинацию.

Расчет затрат на лекарственную терапию осуществляется на основании данных о режиме дозирования препарата, указанных в инструкции по медицинскому применению и применявшихся в выбранном клиническом исследовании. Затраты на рассматриваемый препарат рассчитываются на основании цены, указанной заявителем в предложении о включении препарата в перечень ЖНВЛП, т. е. цены препарата, планируемой

к регистрации. Для препаратов сравнения стоимость лекарственной терапии рассчитывается на основании предельных отпускных цен производителей в соответствии с данными Государственного реестра предельных отпускных цен (<http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>) с учетом НДС 10%.

Затраты на лекарственную терапию оцениваются в расчете на 1 больного следующим образом:

- 1) рассчитывается стоимость единицы активного вещества (мг, мл и др.) для каждого торгового наименования ЛП с рассматриваемым МНН;
- 2) определяется медиана стоимости единицы активного вещества;
- 3) рассчитываются затраты на количество лекарственного препарата, необходимое для проведения терапии в течение определенного временного периода (см. ниже);
- 4) при необходимости полученное значение затрат округляется до стоимости целых упаковок.

Временной период, в течение которого осуществляется терапия (длительность лекарственной терапии) для расчета ICER определяется исходя из сведений о медиане числа циклов лечения или медиане длительности терапии в выбранном РКИ. Предпочтение при этом следует отдавать медиане числа циклов. Если в РКИ длительность терапии не указана, ее принимают равной либо медиане ВБП (для ЛП, применяющихся при распространенном опухолевом процессе до прогрессирования опухоли), либо рекомендованной длительности терапии согласно инструкции по медицинскому применению (для ЛП, применяющихся по определенному алгоритму с фиксированным числом циклов или временем лечения).

На третьем этапе рассчитывается ICER по формуле:

$$ICER = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_1 - C_2}{E_1 - E_2}, \text{ где:}$$

ICER – инкрементный показатель «затраты/эффективность»; показывает, каких дополнительных затрат требует достижение одной дополнительной единицы эффективности (года сохраненной жизни, года сохраненной жизни без прогрессирования) при применении более эффективного ЛП;

C_1 и C_2 – затраты на лекарственную терапию рассматриваемым препаратом (схемой) и препаратом сравнения (на 1 пациента), руб.;

E_1 и E_2 – клиническая эффективность рассматриваемого препарата (схемы) и препарата сравнения (число лет сохраненной жизни или число лет жизни без прогрессирования опухоли).

На основании разработанной методики планируется рассчитать ICER противоопухолевых препаратов, включенных в перечень ЖНВЛП в 2017 г., и, проанализировав и обобщив полученные данные, определить референтное значение инкрементного показате-

ля. По согласованию с экспертами, это может быть, например, среднее значение из всех рассчитанных. В дальнейшем, определившись с критериями оценки эффективности лекарств других фармакотерапевтических групп, можно будет рассчитать ICER и для других ЛП, включенных в перечень ЖНВЛП, в первую очередь – предназначенных для лечения заболеваний, характеризующиеся наибольшим социально-экономическим бременем.

Разумеется, предлагаемая методика не подменяет собой полноценные КЭИ. Зачастую ЛП, предложенные к включению в перечень, не сравниваются в РКИ с теми препаратами, которые служат для них оптимальной альтернативой для сравнения в экономическом анализе. В этих случаях исследователи могут строить модели с использованием не прямых сравнений. Кроме того, в рамках проведения КЭИ исследователи могут учитывать не только прямые медицинские, но и прямые немедицинские и косвенные (косвенные) затраты. Вместе с тем, мы убеждены, что для целей формирования единого перечня референтных ICER необходима единая методика расчета, которая на первом этапе реализации поставленной цели может быть основана на упрощенном подходе, что, впрочем, не искажает ключевые принципы расчета ICER.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлагаемые поправки в Постановление Правительства РФ № 871, заключающиеся во введении показателя ICER в шкалу клинко-экономической эффективности ЛП, наряду с обязательной экспертизой методологического качества КЭИ должны способствовать унификации подходов к экономическому обоснованию включения ЛП в перечень и установлению ясных требований к его подготовке.

Результаты анализа КЭИ противоопухолевых ЛП, поданных на включение в перечень в 2017 г., в рамках которых проводился расчет ICER, продемонстрировали различные подходы к анализу затрат и оценке эффекта от применения ЛП, что не позволяет извлекать полученные значения из проведенных КЭИ для определения референтного значения ICER.

Формирование единой методики расчета ICER является важным условием сравнения ICER для разных ЛП и включает разработку единых подходов к оценке эффекта и затрат. Разработанная единая методика расчета ICER направлена не на проведение комплексной оценки клинко-экономических последствий применения конкретных лекарств, а представляет собой упрощенный подход к получению сведений о цене добавленного эффекта для ЛП, включенных в перечень, и последующему определению референтных значений инкрементного показателя «затраты/эффективность».

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об обращении лекарственных средств» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/.
2. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 (ред. от 12.06.2017) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_167999/.
3. Проект Постановления Правительства РФ «О внесении изменений в Правила формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». URL: <http://regulation.gov.ru/projects#npa=66891>.
4. Drummond M., Sculpher M. Common methodological flaws in economic evaluations. *Med Care*. 2005 Jul; 43(7 Suppl): 5–14.
5. Briggs A., Fenn P. Trying to do better than average: a commentary on «statistical inference for cost-effectiveness ratios». *Health Econ*. 1997 Sep-Oct; 6(5): 491–495.
6. Hoch J. S., Dewa C. S. A clinician's guide to correct cost-effectiveness analysis: think incremental not average. *Can J Psychiatry*. 2008 Apr; 53(4): 267–274.
7. Воробьев П. А. Горихова С. Г., Авксентьева М. В., Герасимов В. Б. Проект отраслевого стандарта «Фармакоэкономические исследования. Общие положения». Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2000; № 4: 42–54.
8. Клинко-экономический анализ. Под ред. П. А. Воробьева. М. Ньюдиамед. 2008: 778 с.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the methods of technology appraisal 2013. Process and methods. Published: 4 April 2013. URL: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781>.
10. Briggs A. H., O'Brien B. J. The death of cost-minimization analysis? *Health Econ*. 2001 Mar; 10(2): 179–184.
11. Scottish Medicines Consortium. Guidance to Manufacturers for Completion of New Product Assessment Form (NPAF). November 2017. URL: http://www.scottishmedicines.org.uk/Submission_Process/Submission_guidance_and_forms/Templates-Guidance-for-Submission.
12. ГОСТ Р 56044–2014 «Оценка медицинских технологий». Москва. Стандартинформ. 2014 г.
13. Колбин А. С., Виллом И. А., Балыкина Ю. Е., Проскурин М. А. Оценка медицинской технологии химиотерапии колоректального рака с использованием афлиберцепта. Качественная клиническая практика. 2015; № 4: 3–14.
14. Игнатъева В. И., Хачатрян Г. Р. Фармакоэкономический анализ двойной таргетной неоадьювантной терапии у пациенток с HER2 позитивным раком молочной железы. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2016; 1(23): 45–57.
15. Куликов А. Ю., Комаров И. А. Фармакоэкономический анализ лекарственного средства Бейодайм (пертузумаб + трастузумаб [набор]) в лечении метастатического рака молочной железы у больных с HER2+ формой заболевания. Фармакоэкономика. Теория и практика. 2015; 2(3): 32–35.
16. Куликов А. Ю., Комаров И. А. Фармакоэкономический анализ лекарственного средства Кадсила (трастузумаб эмтанзин) в лечении рака молочной железы у больных с HER2+ формой заболевания. Фармакоэкономика. Теория и практика. 2015; 2(3): 24–27.
17. Рудакова А. В. Эффективность затрат на акситиниб у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком после цитотоксической терапии. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2015; 1(19): 50–54.
18. Куликов А. Ю. Фармакоэкономический анализ внедрения лекарственного средства акситиниб в схемы лечения метастатического почечно-клеточного рака. Фармакоэкономика. Теория и практика. 2014; 3(2): 71–76.

19. Плавинский С. Л., Шабалкин П. И. Использование ингибитора циклин-зависимых киназ 4/6 (палбоциклиб) в терапии гормон-зависимого метастатического рака молочной железы. Анализ затраты–последствия. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16(4): 19–25. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-19-25.
20. Хачатрян Г. Р., Федяев Д. В., Авксентьева М. В., Домбровский В. С. Клинико-экономическое исследование применения брентуксимаба ведотина у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой Ходжкина. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016; 9(1): 3–14.

REFERENCES

1. Federal'nyy zakon ot 12.04.2010 № 61-FZ (red. ot 03.07.2016) «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv» (s izm. i dop., vstup. v silu s 01.01.2017). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/.
2. Postanovleniye Pravitel'stva RF ot 28.08.2014 № 871 (red. ot 12.06.2017) «Ob utverzhdenii Pravil formirovaniya perechney lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobkhodimyykh dlya okazaniya meditsinskoy pomoshchi». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_167999/.
3. Projekt Postanovleniya Pravitel'stva RF «O vnesenii izmeneniy v Pravila formirovaniya perechney lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobkhodimyykh dlya okazaniya meditsinskoy pomoshchi». URL: <http://regulation.gov.ru/projects#npa=66891>.
4. Drummond M., Sculpher M. Common methodological flaws in economic evaluations. Med Care. 2005 Jul; 43(7 Suppl): 5–14.
5. Briggs A., Fenn P. Trying to do better than average: a commentary on «statistical inference for cost-effectiveness ratios». Health Econ. 1997 Sep-Oct; 6(5): 491–495.
6. Hoch J. S., Dewa C. S. A clinician's guide to correct cost-effectiveness analysis: think incremental not average. Can J Psychiatry. 2008 Apr; 53(4): 267–274.
7. Vorob'yev P. A., Gorokhova S. G., Avksent'yeva M. V., Gerasimov V. B. Projekt otraslevogo standarta «Farmakoekonomicheskiye issledovaniya. Obshchiye polozheniya». Problemy standartizatsii v zdravookhraneni. 2000; № 4: 42–54.
8. Kliniko-ekonomicheskiy analiz. Pod red. P. A. Vorob'yeva. M. N'yudiamed. 2008: 778 s.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the methods of technology appraisal 2013. Process and methods. Published: 4 April 2013. URL: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/resources/guide-to-the-methods-of-technology-appraisal-2013-pdf-2007975843781>.
10. Briggs A. H., O'Brien B. J. The death of cost-minimization analysis? Health Econ. 2001 Mar; 10(2): 179–184.
11. Scottish Medicines Consortium. Guidance to Manufacturers for Completion of New Product Assessment Form (NPAF). November 2017. URL: http://www.scottishmedicines.org.uk/Submission_Process/Submission_guidance_and_forms/Templates-Guidance-for-Submission.
12. GOST R56044–2014 «Otsenka meditsinskikh tekhnologiy». Moskva. Standartinform. 2014 g.
13. Kolbin A. S., Vilum I. A., Balykina U. E., Proskurin M. A. Health technology assessment of colorectal cancer chemotherapy with aflibercept. Good clinical practice. 2015; № 4: 3–14.
14. Ignatyeva V. I., Khachatryan G. R. A Pharmacoeconomic Analysis of Dual-Targeted Neoadjuvant Therapy in Female Patients with HER2-Positive Breast Cancer. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2016; 1(23): 45–57.
15. Kulikov A. Y., Komarov E. A. Pharmacoeconomic analysis of be- yodyme (pertuzumab + trastuzumab [set]) in the treatment of patients with her2- positive metastatic breast cancer. Pharmacoeconomics: theory and practice. 2015; 2(3): 32–35.
16. Kulikov A. Y., Komarov E. A. Pharmacoeconomic analysis of kad- cycla (trastuzumab emtansine) in the treatment of patients with her2-

positive breast cancer. Pharmacoeconomics: theory and practice. 2015; 2(3): 24–27.

17. Rudakova A. V. Cost-Effectiveness of Axitinib in Metastatic Renal Cell Cancer Patients after Cytokine Treatment. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2015; 1(19): 50–54.
18. Kulikov A. Y. Pharmacoeconomic evaluation of axitinib introduction in metastatic renal cell carcinoma treatment scheme. Pharmacoeconomics: theory and practice. 2014; 3(2): 71–76.
19. Pavlinsky S. L., Shabalkin P. I. The use of palbociklib, a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor, in the treatment of metastatic breast cancer. A cost-consequence analysis. Siberian journal of oncology. 2017; 16(4): 19–25 (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-4-19-25.
20. Khachatryan G. R., Fedyaev D. V., Avksentyeva M. V., Dombrovskiy V. S. Cost-effectiveness analysis of brentuximab vedotin in adults with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoeconomics. 2016; 9(1): 3–14 (in Russian).

Сведения об авторах:

Омельяновский Виталий Владимирович

директор лаборатории оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований РАНХиГС, руководитель Центра финансов здравоохранения НИФИ Минфина РФ, д-р мед. наук, профессор.

Адрес для переписки:

Настасьинский пер., д. 3, стр. 2, Москва 127006, Российская Федерация
Тел.: +7 (495) 699-8965
E-mail: vitvladam@gmail.com

Авксентьева Мария Владимировна

советник руководителя ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России, ведущий научный сотрудник Центра финансов здравоохранения НИФИ Минфина РФ, д-р мед. наук

Адрес для переписки:

Хохловский переулок, вл. 10, стр. 5, Москва 109028, Российская Федерация
Тел.: + 7 (495) 783-1905
E-mail: avksent@yahoo.com

Сура Мария Владимировна

начальник отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований РАНХиГС, канд. мед. наук.

Адрес для переписки:

Хохловский переулок, вл. 10, стр. 5, Москва 109028, Российская Федерация
Тел.: + 7 (495) 783-1905
E-mail: mariasoura@yandex.ru

Хачатрян Георгий Рубенович

научный сотрудник лаборатории оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований РАНХиГС, младший научный сотрудник Центра финансов здравоохранения НИФИ Минфина РФ.

Адрес для переписки:

Пр-т Вернадского, д. 82, стр. 1, Москва 119571, Российская Федерация
Тел.: +7 (499) 956-9528
E-mail: khachatryan@rosmedex.ru

Савилова Анастасия Григорьевна

ведущий научный сотрудник отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России.

Адрес для переписки:

Хохловский переулок, вл. 10, стр. 5, Москва 109028, Российская Федерация

Tel.: + 7 (495) 783-1905

E-mail: savilova@rosmedex.ru

Authors:**Omelyanovsky Vitaly Vladimirovich**

Head of the Research Department of Health Technology Assessment, Institute for Applied Economic Research, RANEPА, Head of the Center for Healthcare Funding of the Financial Research Institute at the Ministry of Finance of Russia, PhD, Professor

Address for correspondence:

Nastasyenskiy per. 3, str. 2, Moscow 127006, Russian Federation

Tel.: +7 (495) 699-8965

E-mail: vitvladom@gmail.com

Avxentyeva Maria Vladimirovna

Advisor of the General Director of the Center of Expertise and Quality Control of Medical Care, Ministry of Health of the Russian Federation, Leading Research Fellow at the Center of Finance in Health Care of the Financial Research Institute, PhD

Address for correspondence:

Khoklovsky pereulok 10, str. 5, Moscow 109028, Russian Federation

Tel.: + 7 (495) 783-1905

E-mail: avksent@yahoo.com

Sura Maria Vladimirovna

Head of the Department of Methodological Support of Complex Health Technology Assessment in the Center of Expertize and Quality Control of Medical Care, Leading Research fellow at the Laboratory of Health Technology Assessment in the Institute of Applied Economic Studies, Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, PhD.

Address for correspondence:

Khoklovsky pereulok 10, str. 5, Moscow 109028, Russian Federation

Tel.: + 7 (495) 783-1905

E-mail: mariasoura@yandex.ru

Khachatryan Georgii Rubenovich

Researcher at the Laboratory for HTA at the Institute of Applied Economic Research of the Presidential Academy, Junior Researcher of the Center for Healthcare Funding of the Financial Research Institute.

Address for correspondence:

Prospekt Vernadskogo, 82, str.1, Moscow 119571, Russian Federation

Tel.: +7 (499) 956-9528

E-mail: khachatryan@rosmedex.ru

Savilova Anastasia Grigorievna

Leading Research Fellow at the Department of Methodological Support of Complex Health Technology Assessment in the Center of Expertize and Quality Control of Medical Care.

Address for correspondence:

Khoklovsky pereulok 10, str. 5, Moscow 109028, Russian Federation

Tel.: + 7 (495) 783-1905

E-mail: savilova@rosmedex.ru

Исследования рутинной клинической практики: от получения данных к оценке медицинских технологий и принятию решений в здравоохранении

Т. А. Гольдина, Н. И. Суворов

ООО «Такеда Фармасьютикалс», Москва, Россия

В последнее десятилетие значительно возрос интерес российского и международного научно-медицинского сообществ и фармацевтических компаний к исследованиям рутинной клинической практики. В дополнение к уже ставшему привычным термину «неинтервенционное исследование» приходят такие термины, как «real world data» (данные рутинной клинической практики) и «real world evidence» (совокупность доказательств в рутинной клинической практике); чаще и активнее подчеркивается роль оценки медицинских технологий, всё больше внимания уделяется пациент-ориентированному подходу в системе здравоохранения. Целями данной статьи являются обновление информации в области исследований рутинной клинической практики, обсуждение новых для российской научно-медицинской литературы терминов и роли исследований рутинной клинической практики в оценке медицинских технологий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неинтервенционное исследование, исследование рутинной клинической практики, оценка медицинских технологий.

Библиографическое описание: Гольдина Т. А., Суворов Н. И. Исследования рутинной клинической практики: от получения данных к оценке медицинских технологий и принятию решений в здравоохранении. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2018; 1(31): 21–29.

Real-World Data Studies: from Data to Health Technology Assessment and Decision-Making in Healthcare

T. A. Goldina, N. I. Suvorov

Takeda Pharmaceuticals, LLC, Moscow, Russia

In the last decade, the interest of the Russian and international scientific and medical communities and pharmaceutical companies in the research of routine clinical practice has increased significantly. In addition to the already usual term «non-intervention study», «real world data» and «real world evidence» came; role of health technology assessment is being emphasized more often and more actively, more attention is being paid to patient-oriented approach. The objectives of this article are: updating information in the field of routine clinical practice, discussing new terms for the Russian-language scientific literature and the role of real world data in health technology assessment.

KEYWORDS: non-interventional study, real-world data study, health technology assessment.

For citations: Goldina T. A., Suvorov N. I. Real-World Data Studies: from Data to Health Technology Assessment and Decision-Making in Healthcare. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2018; 1(31): 21–29.

ВВЕДЕНИЕ

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) лекарственных средств в настоящее время считаются золотым стандартом получения доказательств действенности лекарственного средства, необходимых для принятия решений регуляторными органами и позволяющих в полной мере отразить информацию об эффективности препарата в рутинной клинической практике. Однако данных доказательной медицины в виде результатов РКИ далеко не всегда достаточно для решения вопроса

о предпочтительности одного препарата перед другим. Причина этого проста и заключается обычно в отсутствии РКИ, посвященных прямому сравнению таких препаратов между собой. Поскольку различия между близкими по свойствам препаратами могут быть минимальными, для выявления этих различий может потребоваться включение в РКИ огромного количества больных, причем успех в выявлении таких различий вовсе не гарантирован [1, 2].

Отметим также, что долгосрочные результаты терапии, сравнения различных вариантов лечения, дан-

ные о приверженности терапии, выявление редких нежелательных явлений и прочие важные показатели не в полной мере находят свое отражение в результатах клинических исследований.

Более того, если говорить о препарате с точки зрения комплексной оценки, включающей не только данные о действенности препарата, но и анализ выгоды, рисков и соотношения цены и качества, то очевидно, что в настоящее время не обойтись без оценки экономической эффективности и анализа затрат и результатов. Понимание этой ситуации, а также стремительное увеличение количества данных и их доступности, обусловленное ростом потребности в качественной эпидемиологической информации, привели в последнее время к заинтересованности в проведении неинтервенционных исследований.

НЕИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ноябре 2016 г. были утверждены Правила надлежащей практики фармаконадзора и Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза (ЕАЭС), в которых впервые в российском законодательстве использовался термин «неинтервенционные исследования» [3, 4]. Неинтервенционное исследование (non-interventional study) – исследование, выполняемое с соблюдением следующих условий: лекарственный препарат назначается в соответствии с общей его характеристикой; решение о назначении пациенту определенного лечения принимается не заранее, т. е. не согласно протоколу исследования, но в соответствии с рутинной клинической практикой, причем назначение лекарственного препарата четко отделено от решения о включении пациента в исследование; к пациентам не применяются какие-либо дополнительные диагностические или контрольные процедуры; наконец, для анализа полученных данных используются эпидемиологические методы.

Неинтервенционные исследования определяются применяемым методологическим подходом, а не научными целями, и включают в себя исследования базы данных или пересмотр медицинских карт, в которых уже описаны все рассматриваемые явления (в частности исследования «случай-контроль», поперечные и когортные исследования), а также исследования, подразумевающие сбор первичных данных (в частности проспективные неинтервенционные исследования и реестры, в которых фиксируются полученные данные рутинного лечебного процесса), при выполнении вышеизложенных условий. В данном контексте могут проводиться интервью, опросы и отбираться пробы крови в рамках обычной клинической практики [3]. Особый интерес представляет определение клинического исследования, представленное в Правилах надлежащей клинической практи-

ки ЕАЭС: «клиническое исследование (испытание)» (clinical trial) – клиническое изучение, удовлетворяющее хотя бы одному из следующих условий: назначение субъекту исследования конкретной терапевтической стратегии (вмешательства) происходит заранее и не является рутинной клинической практикой во входящем в ЕАЭС государстве, исследовательские центры которого принимают участие в данном клиническом исследовании; решение о назначении исследуемого лекарственного препарата принимается совместно с решением о включении субъекта в клиническое изучение; субъектам исследования, помимо процедур рутинной клинической практики, выполняются дополнительные процедуры диагностики или мониторинга». Фактически, впервые в российском законодательстве проводится четкое разграничение между клиническими и неинтервенционными исследованиями, основанное на понятии «рутинная клиническая практика» (routine clinical practice), означающем шаблонные (однотипные) медицинские диагностические и лечебные процедуры, технологии или мероприятия, которые выполняются для данной группы пациентов на основе данного стандарта оказания медицинской помощи» [4].

Положения данных Правил ЕАЭС регулируют проведение исследований с участием человека в качестве субъекта исследований и определяют правила сообщения о нежелательных явлениях, но не являются достаточными для организации и проведения неинтервенционных исследований в целом.

Таким образом, отсутствие каких-либо иных официальных регламентирующих документов, правил или стандартов приводит к тому, что со стороны фармацевтической отрасли неинтервенционные исследования регулируются: 1) кодексом Ассоциации международных фармацевтических производителей (АИРМ), применимым для компаний-членов АИРМ, [5], 2) внутренними правилами фармацевтических компаний и контрактных исследовательских организаций, 3) собственными представлениями участников. По сложившейся практике, неинтервенционные исследования проходят экспертизу в локальных и междисциплинарных Этических комитетах. Данный подход обеспечивает независимую оценку этических аспектов, однако не регламентирует юридическую и правовую стороны исследований.

Так, Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», регулирующий деятельность в области клинических исследований, не предусматривает требований к неинтервенционным исследованиям. Фактически для проведения неинтервенционных исследований не требуется разрешения регулирующих органов и страхования пациентов, хотя отдельные фармацевтические компании в своей практике уведомляют министерство здравоохранения о

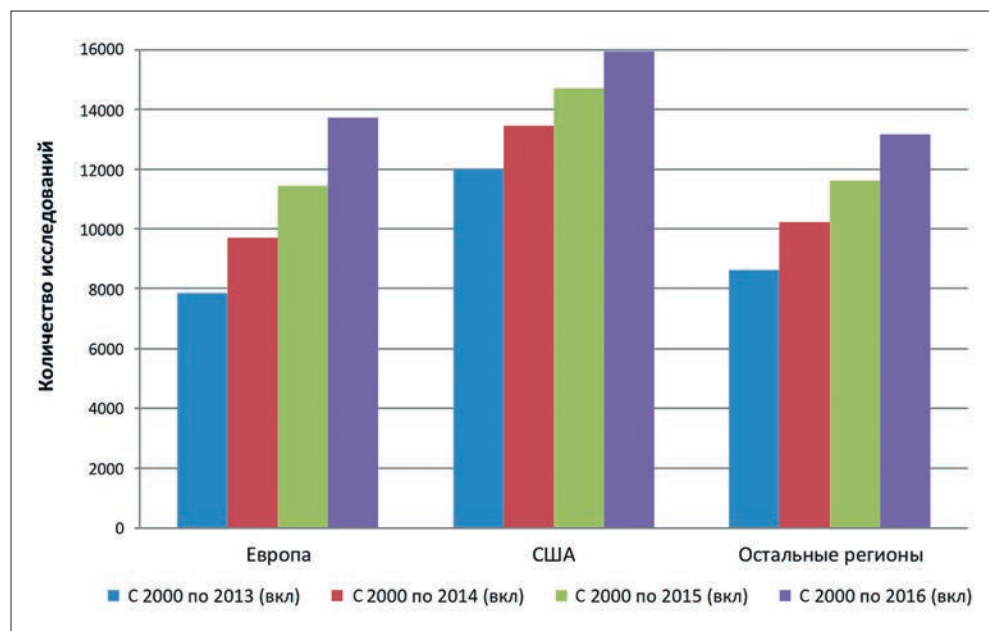


Рис. 1. Количество наблюдательных исследований в период с 2000 по 2016 гг.

начале такого рода проектов. В случае если спонсором исследования является фармацевтическая компания, в больницах и поликлиниках такие исследования проводятся на договорной основе. Договор, как правило, заключается между фармацевтической компанией или контрактной исследовательской организацией, действующей от ее имени, и исследователями (учреждение здравоохранения и врачи, принимающие участие в исследовании).

К сожалению, в настоящее время нет единого мнения и относительно самого термина «неинтервенционные исследования». При анализе публикаций в отечественных журналах можно увидеть использование таких терминов, как наблюдательные программы, неинтервенционные исследования, обсервационные исследования, регистры пациентов и заболеваний и пр. Анализ самого крупного международного реестра клинических исследований – Национального института здоровья США (www.clinicaltrials.gov) – показывает, что и в этой базе данных используются в основном два синонимичных термина: неинтервенционные исследования и наблюдательные исследования (observational study).

Тем не менее, несмотря на существующие противоречия в области регуляции проведения рассматриваемых исследований и в их терминологии, оценка динамики регистрации таких исследований на сайте www.clinicaltrials.gov показывает постоянный рост их числа за последние годы (рис. 1). Поиск в Интернете был сделан с использованием запроса «observational studies, first received 01.01.2000-01.01.2014/2015/2016/2017»; оценивалась суммарное количество зарегистрированных исследований в указанный период времени. Значительная часть наблюда-

тельных исследований проводится в США и странах Европейского Союза.

В России, по данным сайта www.clinicaltrials.gov, наблюдательные исследования появились около 10 лет назад. В период с 01.01.2007 по 01.01.2017 было зарегистрировано 228 наблюдательных исследований; их результаты регулярно публикуются как в отечественных, так и в западных журналах [6, 7, 8, 9, 10]. Нужно отметить, что подавляющее большинство исследований, проводимых в РФ и зарегистрированных на сайте www.clinicaltrials.gov, инициированы и спонсируются фармацевтическими компаниями или крупными федеральными учреждениями [11, 12]. Исследования, которые проводятся по инициативе врачебного сообщества и соответствуют критериям как неинтервенционных, так и клинических исследований, зачастую не попадают в общедоступные базы исследований [13].

Таким образом, анализ ситуации с неинтервенционными исследованиями в России, с одной стороны, говорит о возрастающем интересе научно-медицинского сообщества и фармацевтических компаний к данной теме, но, с другой стороны, свидетельствует о недостаточном понимании, а зачастую и о полном непонимании базовых принципов, правил и стандартов проведения подобного рода исследований.

Однако развитие глобализации и информационных технологий, увеличивающийся с каждым днем поток информации повлияли и на область исследований. Так, за последние 10 лет все чаще в иностранных публикациях встречается термины «real world data (RWD)» и «real world evidence (RWE)». К сожалению, мы не нашли в отечественной литературе аналогичных устоявшихся терминов. Поэтому

в данной статье мы попытаемся не только ввести эквивалентные русскоязычные понятия, но и разобраться в особенностях, классификации и роли данных рутинной клинической практики и построенных на их основании исследованиях и доказательной базе.

ДАННЫЕ РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ

Международное общество фармакоэкономических исследований и оценки исходов (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, ISPOR) представляет следующее определение: **данные рутинной клинической практики (real world data)** – это данные, собираемые вне традиционных рандомизированных клинических исследований и используемые в здравоохранении для принятия решений [14].

Но, несмотря на долгосрочность употребления данного термина, он до сих пор трактуется по-разному. Makady и соавт. провели анализ литературы, а также опросили вовлечённых в данную проблематику лиц и разделили существующие определения данных рутинной клинической практики на 4 группы: 1) данные, собираемые в нерандомизированных контролируемых исследованиях, 2) данные, собираемые в отсутствие вмешательства (интервенции) и контроля, 3) данные, собираемые в неэкспериментальной обстановке, т. е. в условиях, когда исследователь не влияет на проведение исследования и сбор данных de novo происходит на основе заранее установленного протокола исследования, 4) другое – случаи, не вошедшие в предыдущие 3 группы [15]. Вероятно, неоднозначное понимание термина связано с продолжающимся интенсивным развитием данного направления в мире. Тем не менее, 53% выявленных определений относятся к 1-й группе и в большей степени соответствуют определению RWD (данные рутинной клинической практики), представленному ISPOR.

Существует несколько способов классификации данных рутинной клинической практики: 1) по типу

исходов (клинические, экономические, представленные пациентами данные), 2) по уровню доказательности, в зависимости от дизайна исследования, 3) по источнику данных (регистры, неинтервенционные исследования, электронные медицинские карты и т. п.), 4) по первоначальной цели сбора данных [16].

Наибольшее распространение получила классификация по первоначальной цели сбора данных [17,18]. Выделяют два основных типа данных рутинной клинической практики (RWD): первичные данные и вторичные данные (табл. 1).

Подобный подход в настоящее время используется не только в научной литературе, но и, в частности, в Правилах надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС, определяющих требования к сбору и сообщению сведений о безопасности [3].

Сбор первичных данных позволяет полнее ответить на вопросы, поставленные исследователем; этот процесс можно контролировать, а также следить за качеством сбора информации, однако проспективный дизайн сбора, который хотя и считается своего рода золотым стандартом эпидемиологических исследований, оказывается наиболее затратным с точки зрения использования ресурсов организатора и бюджета, необходимого для его осуществления.

В исследованиях, основанных на вторичных данных, используется информация, уже собранная ранее для других целей и задач. Подобные исследования требуют меньших затрат временных и финансовых ресурсов, но тоже имеют определенные ограничения. Очевиден ряд недостатков вторичной информации: она может не в полной мере соответствовать цели предполагаемого исследования, может быть собрана некачественно, часть необходимых данных может отсутствовать (missing data), что снижает научную ценность исследования. Однако использование данных такого типа не только является относительно малозатратным, но и позволяет оценить процессы в динамике (например, провести оценку тренда каких-либо событий в течение нескольких лет и даже десятилетий) [19].

Таблица 1. Типы данных рутинной клинической практики

Данные рутинной клинической практики (RWD)		
Тип	первичные данные	вторичные данные
Определение	Данные, собираемые непосредственно с целью проведения исследования	Данные, изначально собираемые для иных целей, без исходного фокуса на исследовательские аспекты
Примеры исследований на основе типа данных	Проспективные неинтервенционные исследования; регистры; исследования исходов; часть данных из клинических исследований фаз IIb и IV; прагматические клинические исследования	Ретроспективные неинтервенционные исследования; существующие регистры; данные электронных медицинских карт (electronic health records; EHR); данные ранее проведенного неинтервенционного или клинического исследования, используемые в целях проведения суб-анализа; административные, лабораторные и прочие базы данных; исследования большого объема данных (big data studies)

ИССЛЕДОВАНИЯ РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Существующее разнообразие источников данных и потенциальных форматов дизайна исследований, наличие различных целей сбора данных не могли привести к развитию и значительному росту числа научных исследований, проводимых на основе рутинной клинической практики. Наиболее распространенный сейчас их тип – это неинтервенционные исследования, которые, в свою очередь, могут быть проспективными, ретроспективными и амбиспективными. Также всё больший интерес проявляется к изучению большого объема данных (big data), причем такие исследования постепенно переходят в практическую плоскость и трансформируются во множество различных технологических направлений [20].

Необходимость изучения клинической практики обусловлена ограничивающими факторами, которые присущи клиническим исследованиям. К таким факторам относятся:

- невозможность определить ряд данных и/или сформулировать конечные точки, которые можно оценить только в рутинной клинической практике (например, данные по приверженности терапии, редко встречающиеся нежелательные реакции, причины смены терапии и пр.);
- большое количество критериев включения/невключения пациентов в исследование, что значительно ограничивает изучаемую популяцию пациентов;
- недостаточный объем выборки, вследствие чего не удастся выявить подгруппы пациентов, которые могли бы показать большую или меньшую эффективность терапии, и невозможно оценить эффективность и безопасность препарата в определенных подгруппах пациентов (например, пожилые пациенты, пациенты с определенными значимыми сопутствующими заболеваниями и т. п.);
- поведение пациентов, включенных в клинические исследования (возможно несоблюдение рекомендаций и указаний врача, режима приема препарата, ведения дневников и записей и т. д.);
- поведение врачей, которое в реальной жизни отличается от поведения в клинических исследованиях в части строгого следования протоколу при назначении терапии;
- отсутствие возможности/незначительная возможность получить данные рутинной клинической практики для фармакоэкономического анализа;
- редкая возможность длительных (свыше 5 лет) исследований;
- высокая стоимость клинических исследований.

Безусловно, исследования рутинной клинической практики тоже имеют ограничения, а именно:

- невозможность быстро провести исследование эффективности нового зарегистрированного препарата, т. к. необходимо время для формирования рутинной практики;
- различия в ответах сравниваемых групп пациентов на проведенную терапию могут определяться не самой терапией, а исходной гетерогенностью популяции;
- обнаружение роли какого-либо фактора всегда остается предположением из-за возможного влияния сопутствующих заболеваний, совместно принимаемых препаратов или особенностей назначения конкретного препарата в реальных условиях;
- трудности валидации конечных точек и высокий риск потери данных, особенно в случае ретроспективного дизайна исследования.

Использование данных рутинной клинической практики – значимый инновационный тренд в системе здравоохранения. Развитие информационных технологий активно способствует этому. Неудивительно, что в последнее десятилетие всё большую распространенность в англоязычной литературе получает еще один термин – real world evidence. Оказалось, что довольно трудно подобрать четкий эквивалентный термин на русском языке [21, 22, 23]. Так, в России термин «real world evidence» часто трактуют как исследования реальной клинической практики или исследования рутинной клинической практики хотя в англоязычной литературе для этого используются прямые термины – «real world data studies» или «real world evidence studies».

ISPOR определяет англоязычный термин «real world evidence» как результат анализа данных рутинной клинической практики (real world data) [24]. В рекомендациях FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) от 31 августа 2017 г. real world evidence определяется как клиническое доказательство (evidence) в отношении использования, потенциальных преимуществ и рисков медицинского продукта, полученное на основе анализа данных рутинной клинической практики [25].

Таким образом, «real world evidence» – по своей сути, это интегрированный термин, и мы полагаем, что наиболее точным его аналогом в русском языке будет: совокупность доказательств рутинной клинической практики.

Учитывая разнородность типов, источников и степени доступности данных, проблема выбора типа исследования представляется не менее значимой для ответов на вопросы о долгосрочной безопасности препарата, эффективности его применения, анализе потребностей и врачей и пациентов. Важно особо подчеркнуть, что независимо от того, какой тип исследования был выбран, процессы сбора и анализа

данных в рутинной клинической практики регулярно вызывают одни и те же вопросы как среди организаторов такого рода исследований, так и среди врачей-исследователей:

- как следует разрабатывать дизайн исследования;
- каким образом и с кем заключать договор на проведение исследования;
- как проводить анализ данных;
- каким образом результаты исследований будут объединены с другими типами доказательств;
- будут ли полученные результаты приняты во внимание при принятии решений по регистрации и применению препарата;
- как эти результаты будут использоваться в рутинной клинической практике.

СОВОКУПНОСТЬ ДОКАЗАТЕЛЬСТВ РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ (REAL WORLD EVIDENCE) И ОЦЕНКА МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ

В многочисленных публикациях подчеркивается растущая потребность в использовании совокупности доказательств рутинной клинической практики при принятии решений в области оценки медицинских технологий с целью оценки параметров эффективности лечения, течения заболеваний, приверженности терапии, качества жизни, а также фармакоэкономических данных. [26, 27, 28].

Оценка медицинской технологии, ОМТ (Health Technology Assessment, HTA) – всесторонний процесс обобщения информации о медицинской технологии, направленный на оптимизацию принятия решений и включающий открытый, непредвзятый, систематический анализ как ближайших, так и отсроченных медицинских, социальных, экономических и этических проблем, связанных с разработкой и применением медицинской технологии [29]. К медицинским технологиям относят методы диагностики, лекарственного и нелекарственного лечения, профилактики и реабилитации, системы охраны и укрепления здоровья, использующиеся в здравоохранении; сюда входит и применение лекарств, включая биологические препараты (вакцины, сыворотки, препараты биотехнологического производства) при определенном заболевании, синдроме или клинической ситуации.

Общепризнано, что в условиях отсутствия научных доказательств применение той или иной медицинской технологии, выбор стратегии лечения, лекарственных препаратов, как и характер расходования ограниченных финансовых средств, принимают непрозрачный, мало структурированный и несистемный характер. Роль субъективных факторов в этом случае повышается, и решения начинают зависеть от случайных социальных, финансовых, профессионально-ориентированных и организаци-

онных факторов, искажающих объективную оценку эффективности новых технологий. Также очевидно, что использование ОМТ перед широким внедрением новых технологий не только способствует повышению доступности эффективных подходов к лечению различных заболеваний, но и должно рассматриваться как элемент сдерживания затрат на здравоохранение [30].

Таким образом, на основе оценки медицинских технологий можно выбрать лучшие среди безопасных и качественных лекарственных препаратов как по клиническим, так и по экономическим параметрам. Необходимо особо отметить тот факт, что на сегодняшний день данные исследований рутинной клинической практики уже входят в отчеты по оценке медицинских технологий и способствуют включению препаратов в финансируемые государством перечни [31]. Так, по данным А. Jaksa и J. Но, при анализе 1840 решений агентств по ОМТ из различных стран (Великобритания, Канада, Франция, Германия, Австралия) было выявлено около 6% решений, при принятии которых использовались данные наблюдательных исследований. При этом было показано, что учет таких данных достоверно повышает процент принятия позитивного решения [32].

Проведение исследований рутинной клинической практики и последующий их анализ, является, на наш взгляд, многообещающим подходом как с точки зрения накопления научно-медицинских данных, так и с точки зрения формирования комплексной оценки медицинских технологий. Решение о регистрации препарата, анализ экономической эффективности, формирование ограничительных перечней препаратов должны обязательно учитывать данные, собранные в условиях рутинной клинической практики [рис. 2].

Можно с уверенностью сказать, что интерес к клиническим исследованиям, как и осознание возможностей и выгод их широкого проведения и использования собранных результатов, в дальнейшем будет только увеличиваться. Наступает время новой парадигмы: только **совокупность доказательств, полученных как в клинических исследованиях, так и в исследованиях рутинной клинической практики представляет собой единую доказательную базу** и основу для оценки медицинских технологий, и принятия решений в здравоохранении. Только комбинация таких доказательств совместно с непрерывным совершенствованием алгоритмов анализа будет способствовать, в конечном итоге, удовлетворению потребностей общества в своевременной, качественной и доступной медицинской помощи.

Совместная работа регуляторных органов, государственных и частных учреждений здравоохра-

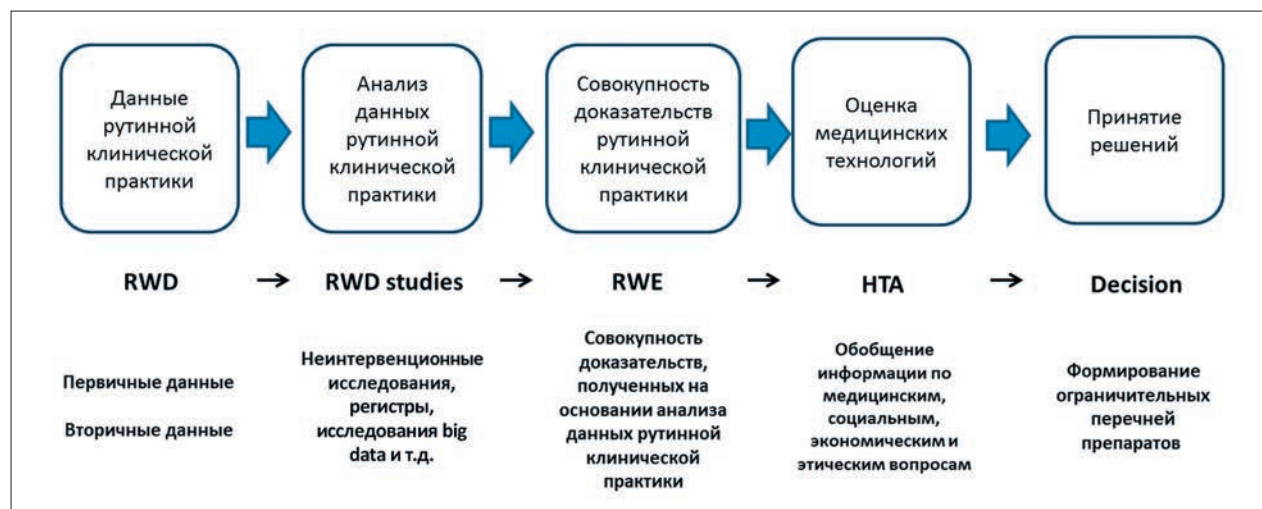


Рис. 2. От данных рутинной клинической практики к принятию решений.

ния, врачей-исследователей, профессиональных сообществ, биофармацевтических компаний и пациентов должна стать источником данных, аналитических методов и методологий исследований рутинной клинической практики, необходимых для получения новых знаний и, в конечном итоге, для оптимизации доступа пациентов к современным лекарственным препаратам и медицинским технологиям.

Требуются дальнейшие совместные усилия со стороны регуляторных органов, фармацевтического бизнеса (как фармацевтических компаний, так и контрактных исследовательских организаций) и научно-медицинского сообщества, направленные на развитие исследований рутинной клинической практики. Принимаемые меры должны обеспечить:

- разработку методологий исследований, в том числе в зависимости от типа данных, дизайна и терапевтической области;
- законодательное утверждение этических и юридических принципов проведения исследований;
- разработку стандартов качества исследований рутинной клинической практики, особенно в области управления данными;
- обучение всех ключевых участников данных исследований.

Дальнейшее внедрение принципов анализа данных рутинной клинической практики в сочетании с развитием информационных технологий станет одним из важных шагов на пути к внедрению и развитию концепции результат-ориентированного здравоохранения. Данные рутинной клинической практики (real world data) и совокупность доказательств, полученных на основе их анализа (real world evidence), играют значимую роль в получении, накоплении и анализе практики лечения больных, повышении открытости результатов лечения, а также в формировании и развитии пациент-ориентированного подхода; кроме того, эти данные позволяют

проанализировать финансовые затраты и получить их комплексную оценку. Изложенный подход должен привести к повышению доступности и улучшению качества медицинской помощи, а также к значительному повышению эффективности затрат на здравоохранение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П. Еще раз об иерархии доказательств в медицине, или можно ли с помощью наблюдательных исследований решить вопрос о выборе наиболее эффективного и безопасного препарата. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2017; 13(2): 270-274. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-270-274>.
2. Галанкин Т. Л., Колбин А. С. Роль рандомизированных исследований в фармакоэпидемиологии. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014; 7(1): 3-7.
3. Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г., № 87.
4. Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г., № 79.
5. Кодекс надлежащей практики Ассоциации международных фармацевтических производителей (AIPM) от 30.11.2015 г. URL: <http://www.aipm.org/etics/>.
6. Ruda M. Y., Averkov O. V., Khomitskaya Y. V. Long-term follow-up of antithrombotic management patterns in patients with acute coronary syndrome in Russia: an observational study (EPICOR-RUS study). Curr. Med. Res. Opin. 2017; 33(7): 1269-1276.
7. Жернакова Ю. В., Чазова И. Е. Возможности нового блокатора рецепторов к ангиотензину в улучшении контроля артериальной гипертензии. Международное многоцентровое наблюдательное неинтервенционное проспективное исследование применения азилсартана медоксомила у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела или ожирением в Российской Федерации и республике Казахстан. Системные гипертензии. 2016; 13(3): 6-12.
8. Karpov Y., Khomitskaya Y. PROMETHEUS: an observational, cross-sectional, retrospective study of hypertriglyceridemia in Russia. Cardiovasc. Diabetol. 2015; 14(1): 115-129.
9. Баланова Ю. А., Концевая А. В., Шальнова С. А., Деев А. Д., Капустина А. В., Евстифеева С. Е., Муромцева Г. А., Имаева А. Э., Бойцов С. А. Качество жизни лиц с артериальной гипертензией в России – есть ли связь со статусом лечения (по данным популяционного исследования ЭСЦЕ-РФ). Российский кардиологический журнал. 2016; 9(137): 7-13. DOI:10.15829/1560-4071-2016-9-7-13.

10. Шальнова С. А., Деев А. Д., Метельская В. А., Евстифеева С. Е. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15(4): 29–37.
11. Исследование «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ)». 2012; NCT02449460. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02449460?term=NCT02449460&rank=1>.
12. Исследование Атриовентрикулярная абляция у пациентов с фибрилляцией предсердий и умеренной хронической сердечной недостаточностью (VISTA). 2010. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01512381?term=NCT01512381&rank=1>.
13. Реброва О. Ю., Домбровский В. С. К вопросу о регистрации и опубликовании результатов клинических испытаний, проводимых в Российской Федерации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2014; 2(16): 8–10.
14. Garrison L. P., Neumann P. J., Erickson P., et al. Using Real World Data for Coverage and Payment Decisions: the ISPOR Real World Data Task Force Report. Value Heal. 2007; 10(5): 326–335.
15. Makady A., de Boer A., Hillege H., et al. What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews. Value Heal. Elsevier Inc. 2017; 20(7): 858–865.
16. Garrison LP, Jr, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR real-world data task force report. Value Health. 2007; 10(5): 326–335.
17. Mack C., Lang K., New Use For Real-World Data? Drug discovery and development. URL: www.ddmag.com.
18. Cziraky M., Pollock M. Real-World Evidence Studies: Methodology options for Optimal Research. Applied Clinical Trials. October, 12, 2015. URL: <http://www.appliedclinicaltrialsonline.com/real-world-evidence-studies?pageID=1>.
19. Холматова К. К., Харьковская О. А., Гржибовский А. М. Классификация научных исследований в здравоохранении. Экология человека. 2016; 1: 57–64.
20. Цветкова Л. А., Черненко О. В. Внедрение технологий Big Data в здравоохранение: оценка технологических и коммерческих перспектив. Экономика науки. 2016; 2(2): 138–150. URL: http://www.veb.ru/press/news/index.php?id_19=103885&filter_year_19=2017&filter_month_19=8&from_19=2.
21. Блинов Д. В., Зимовина У. В., Ушакова Т. И. Фармакоэпидемиологическая оценка гепатотропной терапии в условиях реальной клинической практики. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2015; 8(1): 31–38. DOI: 10.17749/2070-4909.2015.8.1.031-038.
22. Гомон Ю. М., Колбин А. С., Сидоренко С. В., Кужель А. М., Репина А. В., Лобзин Ю. В., Балыкина Ю. Е. Клинико-экономическая оценка эффективности и безопасности существующей практики проведения периперационной антибиотикопрофилактики на основе фармакоэпидемиологического исследования в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2017; 10(2): 3–11. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.003-011.
23. Унанян А. Л., Алимов В. А., Аракелов С. Э., Афанасьев М. С., Бабурин Д. В., Блинов Д. В., Гуриев Т. Д., Зимовина У. В., Кадьрова А. Э., Коссович Ю. М., Полонская Л. С. Фармакоэпидемиология использования оригинального дотаверина при дисменорее: результаты международного многоцентрового исследования. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2014; 7(3): 44–50.
24. Berger M. L., Sox H., Willke RJ, et al. Good Practices for Real-World Data Studies of Treatment and/or Comparative Effectiveness: Recommendations from the Joint ISPOR-ISPE Special Task Force on Real-World Evidence in Health Care Decision Making. Value Heal. 2017; 20(8): 1003–1008.
25. Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, issued 31 August 2017. URL: <https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/%40fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm513027.pdf>.
26. Makady A., Ham R. T., de Boer A., et al. Policies for Use of Real-World Data in Health Technology Assessment (HTA): A Comparative Study of Six HTA Agencies. Value Heal. 2017; 20(4): 520–532.
27. Vassall A., Mangham-Jefferies L., Gomez G. B., et al. Incorporating Demand and Supply Constraints into Economic Evaluations in Low-Income and Middle-Income Countries. Health Econ. Wiley-Blackwell. 2016; 25 (Suppl 1): 95–115.
28. Romio S., Sturkenboom M., Corrao G. Real-world data from the health decision maker perspective. What are we talking about? Epidemiol. Biostat. Public Heal. 2013; 10: e8979-1–9.
29. ГОСТ Р 56044. Национальный стандарт Российской Федерации. 2014. Оценка медицинских технологий. Утвержден и введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии Российской Федерации от 14 июня 2014 г. № 568-ст.
30. Авксентьева М. В., Омеляновский В. В. Международный опыт оценки технологий в здравоохранении. Педиатрическая фармакология. 2011; 8(2): 6–13.
31. Bell H., Wailoo A. J., Hernandez M., et al., The use of real world data for the estimation of treatment effects in NICE decision making. Report by the decision support unit. URL: <http://scharr.dept.shef.ac.uk/nicedsu/wp-content/uploads/sites/7/2017/05/RWD-DSU-REPORT-Updated-DECEMBER-2016.pdf>.
32. Liden D., Jaksa A., Ho Y. Does real world evidence matter in Health Technology Assessments? Pharmaphorum.com, 27.01.2015. URL: <https://pharmaphorum.com/articles/does-real-world-evidence-matter-in-health-technology-assessments/>.

REFERENCES

1. Martsevich S. Yu., Lukina Yu. V., Kutishenko N. P. Once again about the Hierarchy of Evidences in Medicine or whether it is Possible to Choose the Most Effective and Safe Drug with the Help of Observational Studies. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2017; 13(2): 270–274. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-2-270-274.
2. Galankin T. L., Kolbin A. S. Role of randomized trials in pharmacoepidemiology. PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoecconomics and pharmacoepidemiology. 2014; 7(1): 3–7.
3. Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union, approved by the Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of November 3, 2016, № 87.
4. Rules for Good Clinical Practice of the Eurasian Economic Union, approved by the Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of November 3, 2016, № 79.
5. The Code of Practice of the Association of International Pharmaceutical Manufacturers (AIPM) от 30.11.2015 г. URL: <http://www.aipm.org/etics/>.
6. Ruda M. Y., Averkov O. V., Khomitskaya Y. V. Long-term follow-up of antithrombotic management patterns in patients with acute coronary syndrome in Russia: an observational study (EPICOR-RUS study). Curr. Med. Res. Opin. 2017; 33(7): 1269–1276.
7. Zhernakova Yu. V., Chazova I. E. The possibility of a new receptor blocker to angiotensin in improving control of hypertension. Non-intervention international multicenter observational prospective study of the use azilsartan medoxomil in patients with arterial hypertension and overweight or obesity in the Russian Federation and the Republic of Kazakhstan. Systemic Hypertension. 2016; 13 (3): 6–12.
8. Karpov Y., Khomitskaya Y. PROMETHEUS: an observational, cross-sectional, retrospective study of hypertriglyceridemia in Russia. Cardiovasc. Diabetol. 2015; 14(1): 115–129.
9. Balanova Y. A., Kontsevaya A. V., Shalnova S. A., Deev A. D., Kapustina A. V., Evstifeeva S. E., Muromtseva G. A., Imaeva A. E., Boytsov S. A. Life quality of persons with arterial hypertension in Russia — is there relation to treatment? (by data from population study ESSE-RF). Russian Journal of Cardiology. 2016; 9(137): 7–13. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2016-9-7-13.
10. Shalnova S. A., Deev A. D., Metelskaya V. A. et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. J. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016; 15(4): 29–37.

11. Study Cardiovascular Epidemiology in Russian Federation (ESSE-RF). 2012; NCT02449460. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02449460?term=NCT02449460&rank=1>.
12. Study Atrioventricular Node Ablation in Patients With Atrial Fibrillation and Moderate Chronic Heart Failure (VISTA). 2010. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01512381?term=NCT01512381&rank=1>.
13. Rebrova O. Yu., Dombrovsky V. S. On the Registration of Clinical Trials Conducted in the Russian Federation and Publication of Their Results. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2014; 2(16): 8–10.
14. Garrison L. P., Neumann P. J., Erickson P., et al. Using Real World Data for Coverage and Payment Decisions: the ISPOR Real World Data Task Force Report. Value Heal. 2007; 10(5): 326–335.
15. Makady A., de Boer A., Hillege H., et al. What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews. Value Heal. Elsevier Inc. 2017; 20(7): 858–865.
16. Garrison LP, Jr, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR real-world data task force report. Value Health. 2007; 10(5): 326–335.
17. Mack C., Lang K., New Use For Real-World Data? Drug discovery and development. URL: www.dddmag.com.
18. Cziraky M., Pollock M. Real-World Evidence Studies: Methodology options for Optimal Research. Applied Clinical Trials. October, 12, 2015. URL: <http://www.appliedclinicaltrialsonline.com/real-world-evidence-studies?pageID=1>.
19. Kholmatova K. K., Kharkova O. A., Grijbovski A. M. Types of Research in Health Sciences. Ekologiya cheloveka [Human Ecology]. 2016; 1: 57–64.
20. Tsvetkova L. A., Cherchenko O. V. Implementation of big data technologies in the healthcare system: evaluation of technological and commercial perspectives. The Economics of Science. 2016; 2(2):138–150. (In Russ.). URL: http://www.vsb.ru/press/news/index.php?id_19=103885&filter_year_19=2017&filter_month_19=8&from_19=2.
21. Blinov D. V., Zimovina U. V., Ushakova T. I. Pharmacoepidemiological evaluation of hepatotropic therapy in real clinical practice. PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2015; 8(1): 31–38 (in Russian). DOI:10.17749/2070-4909.2015.8.1.031-038.
22. Gomon Y. M., Kolbin A. S., Sidorenko S. V., Kuzhel' A. M., Repina A. V., Lobzin Y. V., Balykina Y. E. Economic assessment of the effectiveness and safety of the commonly practiced perioperative antibiotic prophylaxis (based on an earlier epidemiological survey of multidisciplinary hospitals). PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2017; 10(2): 3–11. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.003-011.
23. Unanyan A. L., Alimov V. A., Arakelov S. E., Afanasyev M. S., Baburin D. V., Blinov D. V., Guriyev T. D., Zimovina U. V., Kadyrova A. E., Kossovich Y. M., Polonskaya L. S. Pharmacoepidemiology of original drotaverine use in dysmenorrhea: results of an international multicenter study. PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2014; 7(3): 44–50.
24. Berger M. L., Sox H., Willke RJ, et al. Good Practices for Real-World Data Studies of Treatment and/or Comparative Effectiveness: Recommendations from the Joint ISPOR-ISPE Special Task Force on Real-World Evidence in Health Care Decision Making. Value Heal. 2017; 20(8): 1003–1008.
25. Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, issued 31 August 2017. URL: <https://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/%40fdagov-meddev-gen/documents/document/ucm513027.pdf>.
26. Makady A., Ham R. T., de Boer A., et al. Policies for Use of Real-World Data in Health Technology Assessment (HTA): A Comparative Study of Six HTA Agencies. Value Heal. 2017; 20(4): 520–532.
27. Vassall A., Mangham-Jefferies L., Gomez G. B., et al. Incorporating Demand and Supply Constraints into Economic Evaluations in Low-Income and Middle-Income Countries. Health Econ. Wiley-Blackwell. 2016; 25 (Suppl 1): 95–115.
28. Romio S., Sturkenboom M., Corrao G. Real-world data from the health decision maker perspective. What are we talking about? Epidemiol. Biostat. Public Heal. 2013; 10: e8979-1–9.
29. GOST R 56044. Natsional'nyy standart Rossiyskoy Federatsii. 2014. Otsenka meditsinskikh tekhnologiy. Utverzhden i vveden v deystviye Prikazom Federal'nogo agentstva po tekhnicheskemu regulirovaniyu i metrologii Rossiyskoy Federatsii ot 14 iyunya 2014 g. № 568-st.
30. Avksent'eva M., Omel'yanovskii O. Health technology assessment: international experience. Pediatric pharmacology. 2011; 8(2): 6–13.
31. Bell H., Wailoo A. J., Hernandez M., et al., The use of real world data for the estimation of treatment effects in NICE decision making. Report by the decision support unit. URL: <http://scharr.dept.shef.ac.uk/nicedsu/wp-content/uploads/sites/7/2017/05/RWD-DSU-REPORT-Updated-DECEMBER-2016.pdf>.
32. Liden D., Jaksa A., Ho Y. Does real world evidence matter in Health Technology Assessments? Pharmaphorum.com, 27.01.2015. URL: <https://pharmaphorum.com/articles/does-real-world-evidence-matter-in-health-technology-assessments/>.

Сведения об авторах

Гольдина Татьяна Александровна

руководитель группы по медицинским проектам, медицинский отдел ООО «Такеда Фармасьютикалс», канд. биол. наук

Адрес для переписки:

Ул. Усачева, д. 2, стр. 1, Москва 119408, Российская Федерация
Тел.: 7 (495) 933-5511, доб. 5539.

E-mail: Tatiana.Goldina@takeda.com

Суворов Николай Иванович

менеджер по операционной эффективности, медицинский отдел ООО «Такеда Фармасьютикалс», канд. мед. наук

Адрес для переписки:

Ул. Усачева, д. 2, стр. 1, Москва 119408, Российская Федерация
Тел.: 7 (495) 933-5511, доб. 5307

E-mail: Nikolay.Suvorov@takeda.com

Authors:

Goldina Tatiana Alexandrovna

Head of Medical Project Group, Takeda Pharmaceuticals LLC, Medical department, PhD.

Address for correspondence:

2 bld. 1, Usatchyova Str., Moscow 119048, Russian Federation
Tel.: 7 (495) 933-5511, ext. 5539.

E-mail: Tatiana.Goldina@takeda.com

Suvorov Nikolay Ivanovich

Medical Excellence Manager, Takeda Pharmaceuticals LLC, Medical department, PhD.

Address for correspondence:

2 bld. 1, Usatchyova Str., Moscow 119048, Russian Federation
Tel.: 7 (495) 933-5511, ext. 5307

E-mail: Nikolay.Suvorov@takeda.com

Лекарственное обеспечение и оценка медицинских технологий в системе здравоохранения Канады

В. А. Лемешко, Т. С. Тепцова

Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава России, Москва, Россия
Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава РФ, Москва, Россия

Сильная децентрализация системы здравоохранения Канады, в условиях которой регионы самостоятельно определяют объем необходимой медицинской помощи (МП), является причиной неравномерного распределения медицинских услуг и лекарственного обеспечения. Ключевым механизмом оптимизации расходов бюджетных средств и обеспечения необходимого объема лекарственной помощи является оценка технологий здравоохранения (ОТЗ), которая осуществляется независимым агентством – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Предусмотрены две процедуры оценки: общий обзор препаратов (common drug review, CDR) и обзор противоопухолевых препаратов (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR). Оба обзора включают в себя оценку клинической и экономической эффективности препарата с последующим вынесением рекомендаций о статусе возмещения его стоимости. Несмотря на рекомендательный характер этих документов, практически все решения о включении препаратов в льготные перечни принимаются в соответствии с результатами проведенной ОТЗ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: оценка технологий здравоохранения, система возмещения, система здравоохранения Канады, лекарственное обеспечение.

Библиографическое описание: Лемешко В. А., Тепцова Т. С. Лекарственное обеспечение и оценка медицинских технологий в системе здравоохранения Канады. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2018; 1(31): 30–39.

Drug Supply and Health Technology Assessment in Canada's Health Care System

V. A. Lemeshko, T. S. Teptsova

Center of Expertize and Quality Control of Medical Care, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Canada's health care system is strongly decentralized. Regions independently define the amount of necessary medical care, which causes unequal distribution of medical services and drug supply. The key mechanism of the optimization of public funds and providing appropriate drug care is health technology assessment (HTA) performed independently by the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) using Common Drug Review (CDR) or pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR) procedures. Both reviews include the assessment of clinical and economic effectiveness of drugs and recommendations on reimbursement. Despite the advisory nature of these documents, almost all decisions on the inclusion into the lists of refunded drugs are based on the results of the conducted HTA.

KEYWORDS: health technology assessment, reimbursement system, Canada's health care system, drug supply.

For citations: Lemeshko V. A., Teptsova T. S. Drug Supply and Health Technology Assessment in Canada's Health Care System. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2018; 1(31): 30–39.

Здравоохранение Канады представляет собой двухуровневую систему (федеральный и региональный уровни), основные принципы работы которой установлены Актом здравоохранения Канады [1]. Органы здравоохранения федерального уровня определяют общие принципы функционирования системы и

контролируют их соблюдение, финансируют региональные страховые программы, обеспечивают медицинской помощью особые группы граждан (коренных жителей Канады, инуитов, служащих вооруженных сил Канады, ветеранов, а также заключенных федеральных пенитенциарных учреждений и лиц, подав-

ших прошение о защите в качестве беженца) и т. д. Местные органы здравоохранения разрабатывают региональные страховые программы, в рамках которых населению предоставляется в необходимом объеме медицинская помощь [2, 3]. Медицинские услуги, которые не входят в государственные страховые программы, могут быть оплачены пациентами самостоятельно либо покрываться за счет системы частного страхования в рамках индивидуального или коллективного страхового соглашения по месту работы [2].

Система здравоохранения Канады финансируется преимущественно за счет государственных источников – в общих затратах на здравоохранение в 2017 г. на них приходилось 70%, тогда как на частный сектор – 30% [4]. Согласно отчету Канадского института информации в области здравоохранения, расходы на здравоохранение в 2017 г. составили 242 млрд канадских долларов или 6604 канадских долларов на 1 жителя, что соответствует 11,5% валового внутреннего продукта (ВВП) [4]. Бюджет системы здравоохранения формируется за счет доходов от сбора налогов (в том числе налогов на продажу), отчислений из фонда заработной платы и других источников. Правительство регионов тоже может взимать дополнительные страховые сборы с населения, однако их неуплата не ограничивает доступ к медицинской помощи [2].

В 2017 г. 16,4% всех расходов на здравоохранение было потрачено на лекарственные препараты (ЛП) [4]. Затраты на рецептурные ЛП, применяющиеся в условиях стационара, покрываются за счет государственной страховой системы Medicare, в то время как безрецептурные ЛП оплачиваются только за счет пациента [2, 4]. Расходы на рецептурные ЛП, применяемые в амбулаторных условиях, могут возмещаться за счет государственного бюджета в рамках федеральных или региональных льготных программ для определенных категорий граждан, покрываться частными страховыми программами или оплачиваться пациентом [5]. В каждом регионе формируются собственные перечни ЛП, закупаемых за счет государственного бюджета. Программы льготного лекарственного обеспечения предназначены, в первую очередь, для пожилых людей, получателей государственных пособий и других групп граждан, для которых расходы на препараты представляют собой значительное финансовое бремя. Частные страховые фонды и стационары, в свою очередь, формируют собственные перечни [6–8].

После получения регистрационного удостоверения в Министерстве здравоохранения Канады лекарственный препарат проходит процедуру регистрации предельной отпускной цены, установленной производителем, в Федеральной комиссии по регистрации цен на запатентованные ЛП. Данная процедура включает в себя этап проведения научного обзора, на котором оценивается терапевтическая ценность пре-

парата, и, в зависимости от полученного результата, препарату присваивается соответствующая категория. Далее следует этап оценки предлагаемой к регистрации цены с использованием методов, соответствующих каждой категории ЛП [9, 10]. После регистрации цены препарат может быть рассмотрен независимым агентством – Канадским агентством по лекарствам и технологиям в здравоохранении (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH). CADTH готовит два типа обзоров: общий обзор (common drug review, CDR) или обзор противоопухолевых препаратов (pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR) для вынесения рекомендаций о возмещении стоимости [11]. Окончательное решение относительно включения препарата в льготные перечни соответствующие комитеты каждого региона принимают самостоятельно, при этом переговорный процесс по цене может проводиться как на уровне пан-Канадского фармацевтического альянса, так и на уровне отдельно взятого региона.

CADTH играет одну из ключевых ролей в процессе принятия решений о включении ЛП в систему возмещения. Это независимая некоммерческая организация, ответственная за предоставление лицам, принимающим решения в области здравоохранения Канады, объективных данных об оптимальном использовании ЛП и медицинских изделий в системе здравоохранения. Основными источниками финансирования CADTH являются федеральные и региональные органы власти. К основным направлениям работы данного агентства относятся [11]:

1. Формирование рекомендаций по возмещению (проведение общего обзора ЛП и обзора противоопухолевых ЛП).

2. Реализация вспомогательных программ по управлению здравоохранением, например:

- *Служба быстрого реагирования* – ускоренная оценка технологий здравоохранения для обеспечения своевременного принятия решений в области здравоохранения;
- *Оценка технологий здравоохранения (ОТЗ)* – всесторонняя оценка клинических и/или экономических данных о технологиях здравоохранения; может включать анализ этических, юридических и социальных последствий;
- *Прогнозирование* – обзор новых и перспективных технологий здравоохранения, которые могут значительно повлиять качество на предоставления медицинских услуг в Канаде и др. странах.

3. Научное консультирование – консультации фармацевтических компаний на ранних этапах разработки ЛП с точки зрения оценки технологий здравоохранения.

Согласно ежегодному отчету CADTH, за 2016–2017 гг. было завершено 19 обзоров противоопухоле-

вых препаратов и 52 обзора прочих ЛП, 272 оценки в рамках службы быстрого реагирования, 4 ОТЗ, 4 отчета по оптимальному использованию медицинских технологий, 6 отчетов по результатам анализа клинической практики, 10 отчетов по прогнозированию [12]. Активное участие в деятельности CADTH принимают различные федеральные агентства и государственные организации, которые вносят свой вклад в процесс принятия решений в области здравоохранения [11].

Процесс подготовки общего обзора включает в себя первичную и повторную оценку ЛП, а также консультирование комиссий по перечням препаратов. В рамках данного обзора могут рассматриваться новые ЛП, новое показание к применению, новая комбинация используемых препаратов, биоаналоги [13].

Для ЛП, обладающих важными клиническими характеристиками (препарат показан для лечения жизнеугрожающих заболеваний, не имеет аналогов или по эффективности значительно превосходит аналоги) либо значительными экономическими преимуществами, предусмотрен приоритетный статус проведения общего обзора, что подразумевает проведение первичной или повторной оценки, рассмотрение Канадским экспертным комитетом вне очереди, а также строгое соблюдение временного регламента.

Инициатором первичной или повторной оценки, проводимой в формате общего обзора, может выступать как компания-производитель препарата, так и непосредственно комитеты по перечням. Основанием для проведения повторной оценки ЛП является предоставление новой информации, которая не была представлена или известна при проведении предыдущих оценок. К такой информации относятся [13]:

- новые данные о клинической эффективности (результаты рандомизированных клинических исследований, РКИ) и о безопасности препарата (результаты РКИ, а также когортных исследований и исследований «случай-контроль», если отсутствуют соответствующие РКИ), свидетельствующие об улучшении данных показателей;
- новая информация о затратах, оказывающая значительное влияние на оценку затратной эффективности препарата.

При подаче заявки на проведение общего обзора компания-производитель должна представить несколько пакетов документов, в частности: пакет документов, предоставляемых в CADTH (общая информация, документы, подтверждающие регистрацию ЛП, полученные в министерстве здравоохранения Канады, информация об эффективности, действенности и безопасности препарата, эпидемиологические и экономические данные, информация о цене и дистрибуции и т. д.); пакет документов, предоставляемых комитетам по перечням (сопроводительное письмо,

анализ влияния на бюджет, документы о сертификации и т. д.), а также при необходимости заявка на приоритетный статус рассмотрения и дополнительная информация [14].

Согласно принятой процедуре (рис. 1), после приема поступившей заявки на выполнение общего обзора эксперты проводят оценку клинической и экономической эффективности. Оценка клинической эффективности предполагает анализ данных, представленных компанией-производителем, и проведение собственного систематического поиска. При оценке клинической эффективности препарата экспертами рассматриваются только результаты РКИ, при оценке безопасности – результаты РКИ либо, в случае их отсутствия, данные когортных исследований и исследований «случай-контроль». Оценка экономической эффективности проводится на основании предоставленных компанией клинико-экономических исследований (КЭИ), которые должны соответствовать разработанным CADTH методологическим требованиям [13]. Обобщенный алгоритм выбора дизайна КЭИ представлен на рисунке 2.

Методология проведения оценки сравнительной затратной эффективности определяется в первую очередь позиционированием оцениваемого препарата, а именно, является ли он инновационным, т. е. соответствует ли одному из следующих критериев [13]:

- эффективен при заболеваниях, для лечения которых в Канаде не было зарегистрированных ЛП, или является первым препаратом в фармакологической группе;
- представляет собой новое химическое соединение;
- обладает новым механизмом действия.

В зависимости от используемых критериев эффективности выбирается соответствующий метод анализа. Для конечных исходов применяют анализ «затраты-эффективность» и «затраты-полезность», для промежуточных исходов – анализ «затраты-последствия». В случае если есть данные, доказывающие связь между суррогатным и конечным исходом, возможно также использование методов «затраты-эффективность» и «затраты-полезность» (табл. 1) [15].

Согласно рекомендациям CADTH, при планировании дизайна КЭИ следует учитывать позицию предстоящего исследования: в нем должны быть рассмотрены расходы государственной системы здравоохранения, других государственных систем, системы частного страхования, а также глобальные последствия для общества (снижение производительности труда, расходы работодателей и т. д.). Представление КЭИ с позиции системы здравоохранения является обязательным, но и другие экономические сценарии тоже могут быть отражены в отчете КЭИ [15].

По результатам оценки клинической и экономической эффективности препарата эксперты составляют

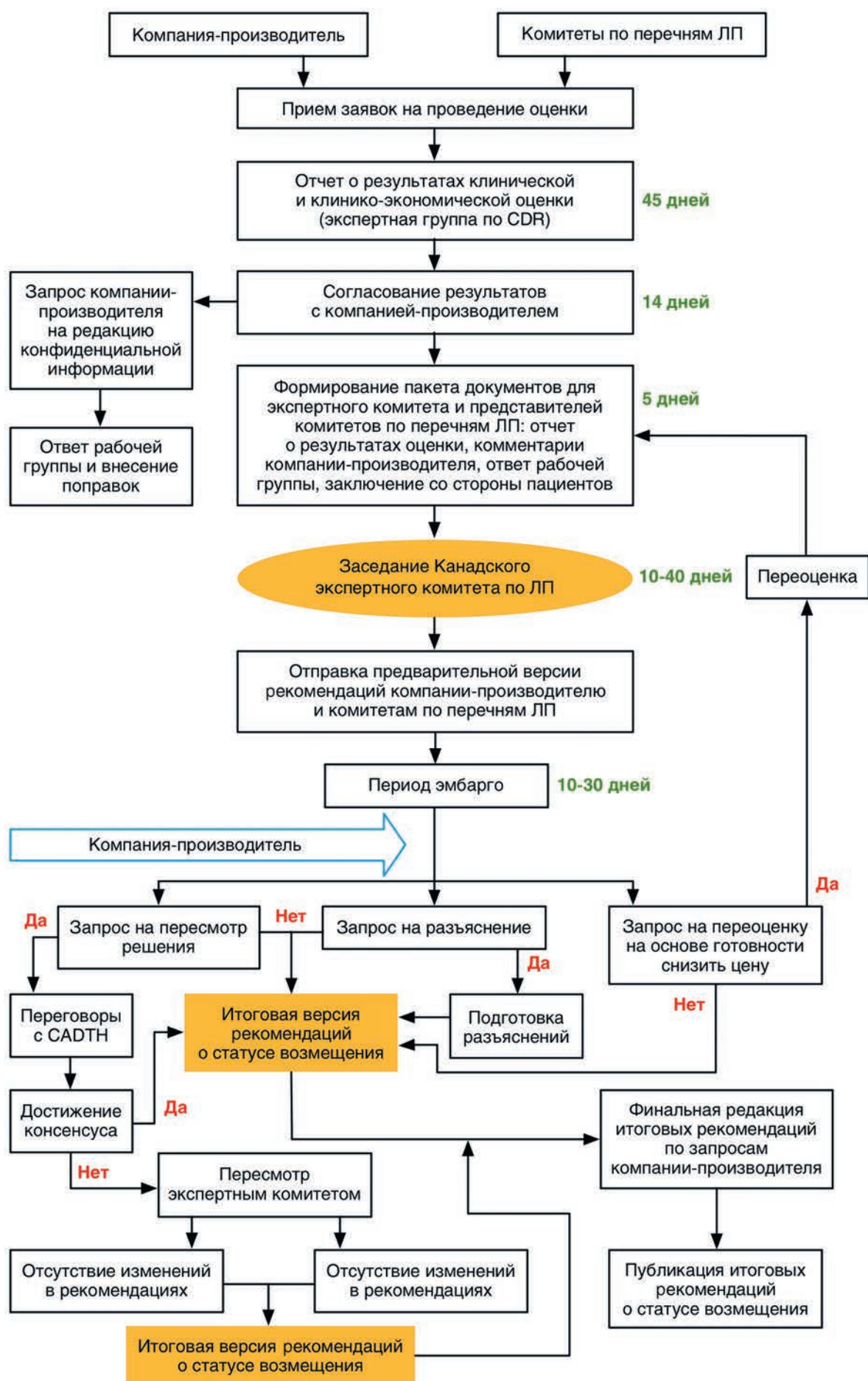


Рис. 1. Организационная структура общего обзора лекарственных препаратов.

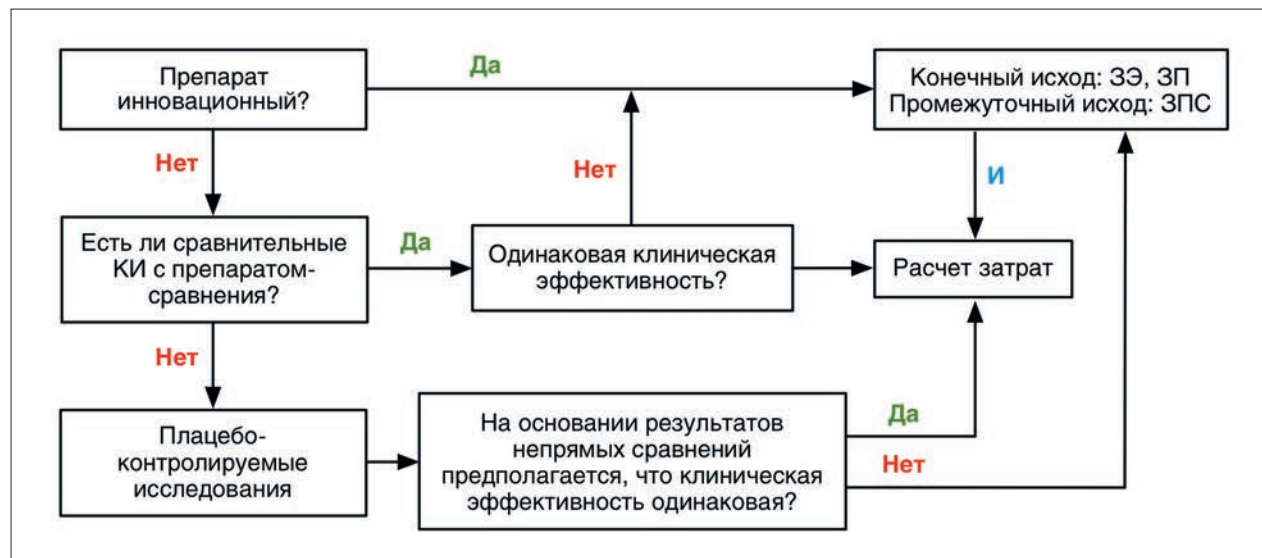


Рис. 2. Алгоритм выбора дизайна клиничко-экономического исследования [12].

Примечание. ЗЭ – анализ «затраты-эффективность»; ЗП – анализ «затраты-полезность»; ЗПС – анализ «затраты-последствия»

Таблица 1. Рекомендации по проведению клиничко-экономического исследования лекарственных препаратов [15]

Параметры исследования	Клинические исходы	
	Конечные	Промежуточные
Первичный анализ	Затраты–эффективность Затраты–полезность	Затраты–эффективность Затраты–полезность Затраты–последствия
Возможные фармакоэкономические исходы	- Затраты на 1 сохраненный год жизни - Затраты на 1 год сохраненной качественной жизни - Затраты на 1 предотвращенный случай	Затраты–последствия: - Анализ затрат - Затраты на 1 предотвращенный случай - Затраты на дополнительный ответ Только при доказанной связи между суррогатным и конечным исходом: - Затраты на 1 год жизни или сохраненной качественной жизни
Препарат сравнения	Текущая (стандартная) терапия или препарат–аналог	
Затраты	Прямые медицинские Прямые немедицинские Непрямые (косвенные)	

предварительную версию отчета, которая проходит согласование с компанией-производителем на предмет содержания конфиденциальной информации и затем направляется на рассмотрение в Канадский экспертный комитет в составе следующего пакета документов [13]:

- заключение целевой группы пациентов о препарате;
- история рассмотрения аналогичных ЛП в рамках общего обзора;
- отчет о результатах клинической и клиничко-экономической оценки препарата;
- комментарии компании-производителя после ознакомления с отчетом о результатах оценки и ответ рабочей группы;
- статус препарата и препаратов сравнения, включенных в льготные перечни ЛП;
- справочные материалы (для отчета по результатам общего обзора);
- представленные производителем резюме, таблицы с данными исследований и др.

По результатам заседания Канадский экспертный комитет разрабатывает проект рекомендаций о статусе возмещения стоимости препарата и затем направляет его представителям комитетов по перечням, а также компании-производителю для согласования. После отправки проекта рекомендаций наступает так называемый период эмбарго, в течение которого компания-производитель может подать запрос на пересмотр решения, на разъяснение причин принятия того или иного решения или на переоценку препарата при условии готовности производителя снизить на него цену. В случае достижения консенсуса на офи-

Таблица 2. Основания для вынесения рекомендаций Канадским экспертным советом относительно включения лекарственного препарата в льготные перечни [14]

Вид рекомендаций	Основание для вынесения рекомендаций
Рекомендован к включению	Препарат демонстрирует сравнимую или добавленную клиническую пользу и приемлемую стоимость либо затратную эффективность по сравнению с одним или несколькими препаратами сравнения
Рекомендован к включению с ограничениями	• Препарат демонстрирует сравнимую или добавленную клиническую пользу и приемлемую стоимость либо затратную эффективность в подгруппе пациентов в пределах конкретного показателя (клинический критерий – данные, полученные в подгруппе пациентов) • Препарат демонстрирует сравнимую или добавленную клиническую пользу, но при этом его стоимость или затратная эффективность неприемлемы (условие включения – снижение цены) • Препарат демонстрирует сравнимую или добавленную клиническую пользу и приемлемую стоимость либо затратную эффективность по сравнению с одним или несколькими препаратами сравнения (условие – включение аналогично одному или нескольким компараторам)
Не рекомендован к включению по заявленной цене	• Препарат не обладает дополнительной клинической пользой, а его стоимость или экономическая эффективность неприемлемы • Препарат демонстрирует добавленную клиническую пользу, однако его стоимость или инкрементный показатель отношения затрат к эффективности намного превышает таковые для существующих аналогов, что препятствует вынесению рекомендаций о его включении с ограничениями
Не рекомендован к включению	Препарат не продемонстрировал сравнимую клиническую пользу по сравнению с одним или несколькими ЛП

циальном сайте экспертного комитета публикуется итоговая версия рекомендаций о статусе возмещения, а также отчет о результатах клинической и клинико-экономической оценки.

В результате проведения общего обзора могут быть вынесены следующие рекомендации: препарат рекомендован к включению в льготные перечни ЛП, рекомендован к включению с ограничениями, не рекомендован к включению по заявленной цене, не рекомендован к включению (основания для вынесения данных рекомендаций представлены в табл. 2).

Рекомендации Канадского экспертного комитета не носят обязательный характер. Как уже говорилось выше, органы здравоохранения регионов самостоятельно принимают решения о включении ЛП в перечни, руководствуясь в основном собственными потребностями, приоритетами и финансовыми возможностями.

В отношении Канадского экспертного комитета по ЛП или вынесенных им рекомендаций о статусе возмещения конкретного препарата может поступить запрос на консультативную помощь со стороны комитетов по перечням ЛП [13]. В случае получения такого запроса CADTH формирует рабочую группу, а также уведомляет компанию-производителя о начале проведения повторной оценки препарата (с объяснением причин). Кроме того, компании дается возможность в течение 10 рабочих дней высказать свои комментарии и предоставить необходимую информацию о препарате. После этого рабочая группа разрабатывает протокол действий и приступает к сбору данных. Вся информация, найденная в результате систематического поиска, а также представленная компанией, направляется группе, которая будет проводить дальнейшую оценку согласно описанному выше алгоритму. Результатом оказания консультативной помощи могут быть [13]:

- замена действующих рекомендаций;

- публикация отчета о проведенной консультации, содержащего дополнительную информацию и/или разъяснения в отношении предыдущих итоговых рекомендаций экспертного совета.

Для того чтобы ускорить доступ пациентов к инновационным ЛП, в 2007 г. была разработана процедура общей оценки противоопухолевых препаратов, которая в 2010 г. была преобразована в обзор противоопухолевых препаратов (pCODR). Новая процедура предусматривает возможность подачи заявки на проведение обзора за 6 месяцев до предполагаемой даты выдачи регистрационного удостоверения. Благодаря этому время между получением свидетельства о регистрации и публикацией итоговых рекомендаций о статусе возмещения составляет в среднем 55–182 дня в сравнении с 194–386 днями для ЛП, заявка на которые подана после регистрации. С учетом того, что итоговое решение о включении или не включении препарата в перечни остается за провинциями и территориями, требуется также время для принятия ими этого решения – в среднем это занимает 5–11 месяцев [16].

Организационно процедура обзора противоопухолевых препаратов имеет ряд отличий от общего обзора (рис. 2). Инициаторами первичной или повторной оценки противоопухолевого препарата могут быть: компания-производитель, утвержденные провинциями ассоциации врачей по различным клиническим группам онкологических заболеваний, а также консультативные группы провинций. Кроме того, консультативные группы провинций, ассоциации врачей-онкологов и Консультативный комитет по подготовке обзора противоопухолевых препаратов могут подать заявку в CADTH на консультацию о статусе возмещения.

Рабочая группа, ответственная за обзор противоопухолевых препаратов, начинает свою работу с заявителем заранее – не менее чем за 120 дней до подачи ос-

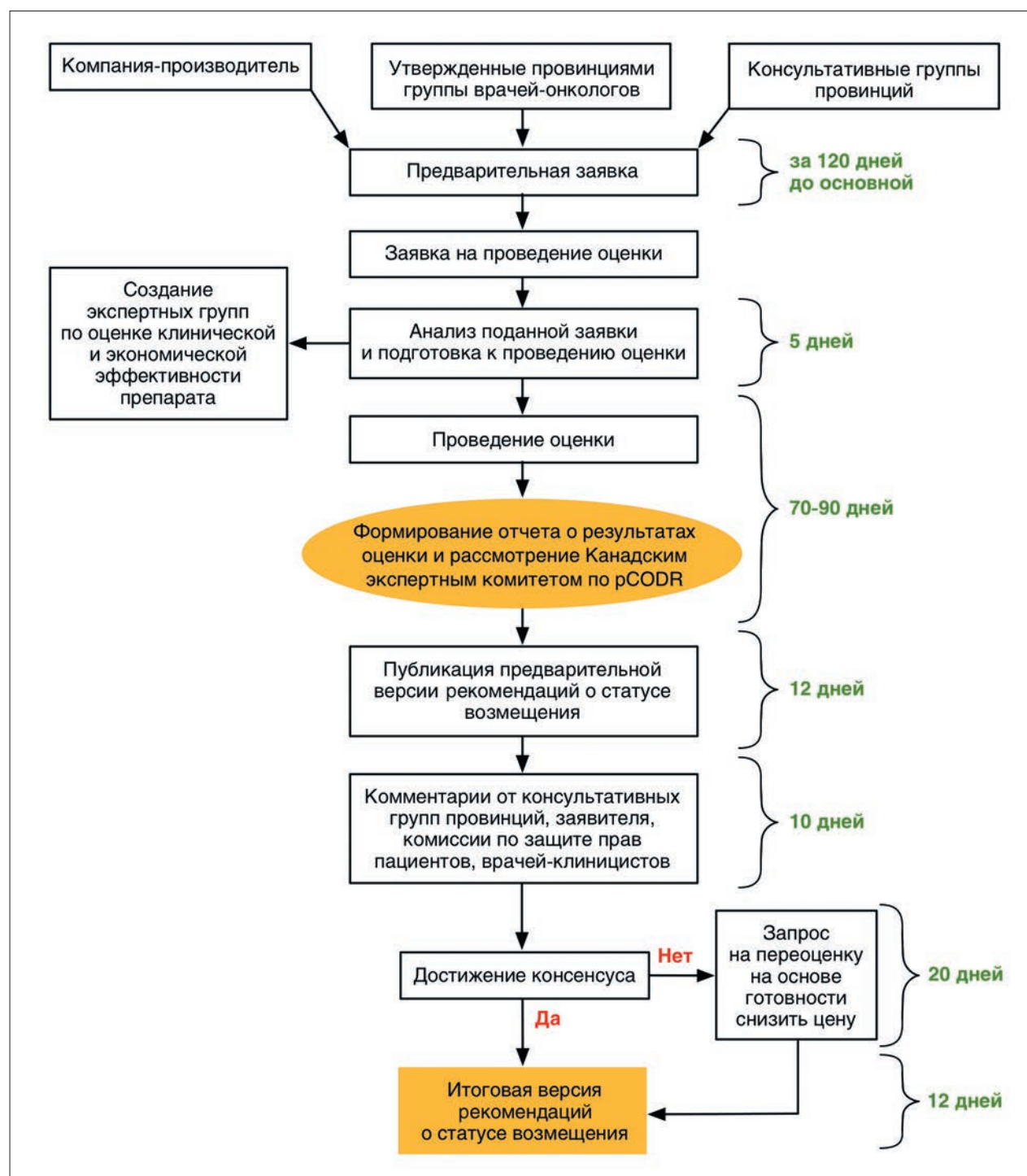


Рис. 3. Организационная структура обзора противоопухолевых лекарственных препаратов (pCODR).

новой заявки он обязан выслать предварительную информацию. Далее запрашивается информация от консультативных групп провинций, все заинтересованные группы лиц уведомляются о начале проведения оценки, определяются члены экспертных групп по оценке клинической и экономической эффективности, а также составляется план проведения дополнительных экспертиз или привлечения дополнительных ресурсов [16, 17].

По окончании этого подготовительного этапа проводится собственный систематический обзор клинической

эффективности препарата и оцениваются предоставленные в заявке данные о его экономической эффективности. Для оценки терапевтической ценности и экономической эффективности противоопухолевых ЛП был разработан специальный перечень критериев (табл. 3), которые можно разделить на 4 основные группы [16]:

- клиническая польза;
- ценность для пациентов;
- экономическая оценка;
- возможность внедрения в клиническую практику.

Таблица 3. Критерии оценки противоопухолевых лекарственных препаратов [17]

Групповые критерии	Критерии	Характеристика критериев
Общая клиническая польза	Эффективность	Оценка эффективности ЛП по сравнению с альтернативными схемами лекарственной и нелекарственной терапии на основе релевантных клинических исходов: смерть, болезнь, повышение качества жизни. При этом учитывают величину, направление или неопределенность эффекта.
	Безопасность	Оценка частоты и тяжести побочных эффектов по сравнению с альтернативными схемами терапии.
	Бремя заболевания	Анализ заболеваемости, прямых и косвенных затрат на лечение и др.
	Потребность	Анализ доступности эффективных альтернатив терапии
Соотнесение с пользой для пациентов	Польза для пациентов	Изучение инструкций, описывающих способ применения препарата и его влияние на организм пациента
Экономическая эффективность	● Экономическая оценка ● Затраты: на 1 QALY, на год сохраненной жизни, на 1 предотвращенный случай ● Неопределенность общего экономического эффекта	Анализ стоимости или анализ «затраты/эффективность» препарата и сопутствующей технологии по сравнению с другими схемами терапии. Необходимо учитывать дисконтирование во времени.
Возможность внедрения в клиническую практику	Экономическая возможность	Анализ влияния нового препарата на бюджет и на снижение расходов системы здравоохранения на альтернативные способы лечения
	Организационная возможность	Анализ возможности внедрения препарата с учетом факторов, влияющих на систему здравоохранения и препятствующих включению.

По итогам оценки экспертной группой готовится обобщенный отчет, который вместе с заключением организации по защите прав пациентов направляется на рассмотрение в Канадский экспертный комитет по обзорам противоопухолевых препаратов для разработки предварительных рекомендаций о статусе возмещения. После согласования с компанией-производителем, консультативными группами провинций, группами врачей-онкологов и организацией по защите прав пациентов публикуется итоговая версия рекомендаций о статусе возмещения на официальном сайте [16, 17].

Процедурой подготовки обзора противоопухолевых препаратов, так же, как и общего обзора, предусмотрена возможность получения препаратом приоритетного статуса оценки. Для этого он должен соответствовать одному из следующих критериев [17]:

- При использовании в качестве адъювантной терапии препарат улучшает общую выживаемость.
- Препарат снижает или предотвращает развитие нежелательных явлений, возникающих при стандартной терапии.
- Препарат сопоставимо с другими ЛП или в большей степени улучшает качество жизни.
- Препарат не имеет аналогов, зарегистрированных в Канаде.

Таким образом, вынесение оценки противоопухолевых ЛП в отдельную процедуру позволило не только ускорить доступ пациентов к указанным препаратам, но и оптимизировать методологию оценки их клинической и экономической эффективности.

Последнее позволяет учесть особенности онкологических заболеваний и клинические и экономические характеристики противоопухолевой терапии, а именно: специфичность основных исходов (показатели выживаемости, качество жизни), разделение пациентов на узкие популяции (в зависимости от формы и стадии заболевания, особенностей генотипа), трудности выбора препарата сравнения (отсутствие стандартной терапии, распространенность паллиативной помощи, «недорогой» химиотерапии), низкий прирост клинической эффективности новых ЛП (за исключением «прорывных» ЛП), высокая стоимость единицы дополнительной эффективности, значительное влияние на бюджет, высокая социально-экономическая значимость онкологических заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для системы здравоохранения Канады характерна высокая степень децентрализации. Региональные органы здравоохранения самостоятельно определяют необходимый объем медицинской помощи, оказываемой населению в рамках государственных страховых и льготных программ, а также самостоятельно принимают решения о включении ЛП в систему возмещения. Следствием этого является неравномерное распределение оказываемых медицинских услуг и лекарственного обеспечения по регионам.

Одним из ключевых механизмов оптимизации расходов бюджетных средств в системе здравоохранения Канады является ОТЗ. С целью повышения согласованности методологических подходов ОТЗ

осуществляется централизованно независимым агентством CADTH. Оценка противоопухолевых ЛП проводится отдельно. В проведении оценки принимают участие не только эксперты CADTH, но другие консультативные органы и комитеты, компания-производитель, представители со стороны пациентов и врачей-клиницистов. В процессе обзора эксперты оценивают клиническую и экономическую эффективность ЛП в соответствии с разработанными CADTH критериями. Результатом проведения обоих обзоров являются рекомендации о статусе возмещения оцениваемого препарата, которые не носят обязательный характер, но учитываются комитетами каждого региона при принятии решения о включении препарата в льготные перечни.

Согласно ежегодному отчету CADTH, в 2016-2017 г. решения комитетов по перечням совпали с рекомендациями общих обзоров в 89% случаев, а с рекомендациями обзоров противоопухолевых препаратов – в 96% [12], что подтверждает значимость процесса ОТЗ в системе здравоохранения Канады. Возможность начала проведения ОТЗ до получения регистрационного одобрения, а также наличие приоритетного статуса рассмотрения для ЛП с наиболее значимыми клиническими и экономическими характеристиками существенно сокращают сроки внедрения новых эффективных ЛП в клиническую практику. Дифференцированный подход к оценке ЛП также позволяет повысить качество и эффективность лекарственного обеспечения пациентов

ЛИТЕРАТУРА

1. Canadian Health Care. URL: <http://www.canadian-healthcare.org/> (дата обращения: 08.11.2017).
2. International Health Care System Profiles. The Canadian Health Care System. URL: <http://international.commonwealthfund.org/countries/canada/> (дата обращения: 03.10.2017).
3. Canada's Health Care System. URL: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/health-care-system/reports-publications/health-care-system/canada.html> (дата обращения: 03.10.2017).
4. Canadian Institute for Health Information. National Health Expenditure Trends, 1975 to 2017. Ottawa, ON: CIHI; 2017. URL: <https://www.cihi.ca/sites/default/files/document/nhex2017-trends-report-en.pdf> (дата обращения: 09.11.2017).
5. Morgan S. G., Boothe K. Universal prescription drug coverage in Canada: Long-promised yet undelivered. *Healthc Manage Forum*. 2016 Nov; 29(6): 247–254. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5094297/> (дата обращения: 20.10.2017).
6. International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Canada – Pharmaceutical. URL: <https://www.ispor.org/htaroadmaps/canadapharm.asp> (дата обращения: 03.10.2017).
7. Домбровский В. С., Хачатрян Г. Р. Сравнение рекомендуемых скрининговых программ в США, Канаде, Нидерландах и Германии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2016; 9(4): 46–53. DOI:10.17749/2070-4909.2016.9.4.046-053.
8. Зарубина О. А., Сисигина Н. Н. Факторы и значение частных расходов в здравоохранении. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2016; 9(4): 24–30. DOI:10.17749/2070-4909.2016.9.4.024-030.
9. Government of Canada. URL: <https://www.canada.ca/en.html> (дата обращения: 08.11.2017).
10. Patented Medicine Prices Review Board. URL: <http://pmprb-cepmb.gc.ca/home> (дата обращения: 08.11.2017).
11. CADTH. Evidence driven. URL: <https://www.cadth.ca/> (дата обращения: 20.10.2017).
12. Annual Performance Infographic 2016-2017. URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/CADTH_2016_2017_at_a_glance_infographic_e.pdf (дата обращения: 11.10.2017).
13. Procedure for the CADTH Common Drug Review, 2014. URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/process/Procedure_for_CADTH_CDR.pdf (дата обращения: 08.10.2017).
14. Submission Guidelines for the CADTH Common Drug Review, 2014. URL: https://www.cadth.ca/media/cdr/process/CDR_Submission_Guidelines.pdf (дата обращения: 08.10.2017).
15. Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada, 4th Edition, 2017. URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/guidelines_for_the_economic_evaluation_of_health_technologies_canada_4th_ed.pdf (дата обращения: 10.10.2017).
16. Rawson N. Has pCODR Improved Access to Oncology Drugs? Timeliness and provincial acceptance of pan-Canadian Oncology Drug Review recommendations. URL: <https://www.fraserinstitute.org/sites/default/files/has-pCODR-improved-access-to-oncology-drugs-rev.pdf> (дата обращения: 11.10.2017).
17. pCODR Procedures, 2017. URL: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pCODR%27s%20Drug%20Review%20Process/pcodr-procedures.pdf> (дата обращения: 11.10.2017).

REFERENCES

1. Canadian Health Care. URL: <http://www.canadian-healthcare.org/> (дата обращения: 08.11.2017).
2. International Health Care System Profiles. The Canadian Health Care System. URL: <http://international.commonwealthfund.org/countries/canada/> (date of access: 03.10.2017).
3. Canada's Health Care System. URL: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/health-care-system/reports-publications/health-care-system/canada.html> (дата обращения: 03.10.2017).
4. Canadian Institute for Health Information. National Health Expenditure Trends, 1975 to 2017. Ottawa, ON: CIHI; 2017. URL: <https://www.cihi.ca/sites/default/files/document/nhex2017-trends-report-en.pdf> (date of access: 09.11.2017).
5. Morgan S. G., Boothe K. Universal prescription drug coverage in Canada: Long-promised yet undelivered. *Healthc Manage Forum*. 2016 Nov; 29(6): 247–254. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5094297/> (date of access: 20.10.2017).
6. International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research. Canada – Pharmaceutical. URL: <https://www.ispor.org/htaroadmaps/canadapharm.asp> (date of access: 03.10.2017).
7. Dombrovskiy V. S., Khachatryan G. R. Comparison of Recommended Screening Programs in the United States, Canada, the Netherlands and Germany. *PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics*. 2016; 9(4): 46–53. DOI:10.17749/2070-4909.2016.9.4.046-053.
8. Zarubina O. A., Sisigina N. N. Factors and Effects of Private Health Spending. *PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics and Pharmacoeconomics*. 2016; 9(4): 24–30. DOI:10.17749/2070-4909.2016.9.4.024-030.
9. Government of Canada. URL: <https://www.canada.ca/en.html> (дата обращения: 08.11.2017).
10. Patented Medicine Prices Review Board. URL: <http://pmprb-cepmb.gc.ca/home> (date of access: 08.11.2017).
11. CADTH. Evidence driven. URL: <https://www.cadth.ca/> (date of access: 20.10.2017).
12. Annual Performance Infographic 2016-2017. URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/CADTH_2016_2017_at_a_glance_infographic_e.pdf (date of access: 11.10.2017).
13. Procedure for the CADTH Common Drug Review, 2014. URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/process/Procedure_for_CADTH_CDR.pdf (date of access: 08.10.2017).
14. Submission Guidelines for the CADTH Common Drug Review, 2014. URL: https://www.cadth.ca/media/cdr/process/CDR_Submission_Guidelines.pdf (date of access: 08.10.2017).

15. Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada, 4th Edition, 2017. URL: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/guidelines_for_the_economic_evaluation_of_health_technologies_canada_4th_ed.pdf (date of access: 10.10.2017).
16. Rawson N. Has pCODR Improved Access to Oncology Drugs? Timeliness and provincial acceptance of pan-Canadian Oncology Drug Review recommendations. URL: <https://www.fraserinstitute.org/sites/default/files/has-pCODR-improved-access-to-oncology-drugs-rev.pdf> (date of access: 11.10.2017).
17. pCODR Procedures, 2017. URL: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pCODR%27s%20Drug%20Review%20Process/pcodr-procedures.pdf> (date of access: 11.10.2017).

Сведения об авторах:

Лемешко Валерия Александровна

специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ ЦЭКМП, аспирант кафедры фармакологии, Образовательный департамент Института фармации и трансляционной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова»

Адрес для переписки:

Хохловский переулок, д. 10, стр. 5, Москва 109028, Российская Федерация

Тел.: +7 (495) 783-1905

E-mail: lera.lemeschko@yandex.ru

Тепцова Татьяна Сергеевна

специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ ЦЭКМП, аспирант кафедры фармакологии, Образовательный департамент Института фармации и трансляционной медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И. М. Сеченова»

Адрес для переписки:

Хохловский переулок, д. 10, стр. 5, Москва 109028, Российская Федерация

Тел.: +7 (495) 783-1905

E-mail: tatteptsova@gmail.com

Authors:

Lemeshko Valeriya Aleksandrovna

Specialist at the Department of Methodological Support of Comprehensive Technology Assessment in Health Care, Center of Expertize and Quality Control of Medical Care, Ministry of Health of the Russian Federation, Post-graduate fellow at the Department of Pharmacology, Educational Department of the Institute of Pharmacy and Translational Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Address for correspondence:

Khoklovsky pereulok 10, str. 5, Moscow 109028, Russian Federation

Tel.: +7 (495) 783-1905

E-mail: lera.lemeschko@yandex.ru

Teptsova Tatyana Sergeyevna

Specialist at the Department of Methodological Support of Comprehensive Technology Assessment in Health Care, Center of Expertize and Quality Control of Medical Care, Ministry of Health of the Russian Federation, Post-graduate fellow at the Department of Pharmacology, Educational Department of the Institute of Pharmacy and Translational Medicine, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

Address for correspondence:

Khoklovsky pereulok 10, str. 5, Moscow 109028, Russian Federation

Tel.: +7 (495) 783-1905

E-mail: tatteptsova@gmail.com

Использование результатов экспертной деятельности при оценке качества управления ресурсами в медицинской организации

С. С. Бударин, Е. В. Смирнова

Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

В статье рассматриваются предложения по включению результатов экспертной деятельности страховых медицинских организаций и фондов обязательного медицинского страхования в систему оценки эффективности деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в рамках программ обязательного медицинского страхования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: экспертная деятельность, медицинская организация, критерии оценки, ОМС, аудит эффективности, стандарт качества управления ресурсами.

Библиографическое описание: Бударин С. С., Смирнова Е. В. Использование результатов экспертной деятельности при оценке качества управления ресурсами в медицинской организации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2018; 1(31): 40–47.

Using the Results of Expert Activities in Assessing the Quality of Resource Management in a Medical Organization

S. S. Budarin, E. V. Smirnova

Scientific research institute of healthcare organization and medical management the Department of health of Moscow city, Moscow, Russia

The article discusses the proposals for the inclusion of the results of the expert activities of insurance companies and funds of obligatory medical insurance in the system of estimation of efficiency activities of medical organizations, providing medical assistance in programs of obligatory medical insurance.

KEYWORDS: expert activities, medical organization, evaluation criteria, OMS, performance audit, quality standard resource management.

For citations: Budarin S. S., Smirnova E. V. Using the Results of Expert Activities in Assessing the Quality of Resource Management in a Medical Organization. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2018; 1(31): 40–47.

Оптимизация системы здравоохранения и реализация проектов, направленных на совершенствование процесса предоставления населению доступной и качественной медицинской помощи в условиях ограниченных финансовых ресурсов требует наличия и обработки разносторонней объективной информации о деятельности медицинских организаций. Анализ полученной информации позволяет своевременно выявлять проблемы и зоны риска в работе медицинских организаций и принимать корректирующие меры в целях устранения возможных или обнаруженных недостатков.

Следует иметь в виду, что для формирования системы оценки эффективности деятельности медицинских организаций, необходимо учитывать различные показатели (система сбалансированных показателей), каждый из которых имеет свой уровень важности и влияния на функционирование медицинской организации. При этом в системе показателей должны быть предусмотрены интересы и потребители медицинских услуг, и управляющих организаций, разрабатывающих требования о порядках и объемах оказания медицинской помощи, и организаций, финансирующих оказание медицинских услуг.

Выбор показателей, характеризующих деятельность медицинской организации, базируется на различных данных, предусмотренных в утвержденных формах отчетности (бухгалтерская, статистическая). Однако для создания системы сбалансированных показателей могут использоваться и другие источники информации, которые позволяют оценивать деятельность медицинской организации с другого ракурса. Кроме того, информационные технологии в настоящее время позволяют обеспечивать сбор и обработку целого ряда параметров, которые ранее не могли быть использованы для оценки деятельности медицинских организаций.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ДОСТУПНОСТИ И КАЧЕСТВА МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

В действующих нормативных правовых актах используются различные подходы к оценке эффективности деятельности медицинских организаций и определения критериев оценки доступности и качества медицинской помощи, оказываемой в медицинских организациях.

Критериями качества медицинской помощи, включенными в IX раздел Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (далее – Программа), утвержденной Правительством Российской Федерации на 2017 год, являются показатели демографического благополучия и здоровья человека (уровень смертности различных категорий граждан, доля пациентов с отдельными социально значимыми заболеваниями, удовлетворенность населения медицинской помощью). В число критериев доступности медицинской помощи входят показатели обеспеченности населения медицинскими кадрами, доля расходов на оказание отдельных видов медицинской помощи, процент охвата профилактическими медицинскими осмотрами некоторых возрастных групп детей и пр. Целевые значения критериев доступности и качества медицинской помощи, на основе которых проводится комплексная оценка их уровня и динамики в субъектах Российской Федерации устанавливаются Территориальной Программой [1, 2].

В свою очередь, «критерии качества, применяемые в целях оценки своевременности оказания медицинской помощи, правильности выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, степени достижения запланированного результата», утверждаются на уровне Министерства здравоохранения Российской Федерации. Наиболее подробный их перечень введен Приказом Минздрава России от 10.05.2017 № 203н [3].

Федеральным законодательством декларируется обязательность наличия единых критериев, формируемых по группам заболеваний или состояний на основе соответствующих порядков оказания медицинской

помощи, стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций (протоколов лечения) по вопросам оказания медицинской помощи (ст. 64 Федерального закона от 29.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации») [4].

Кроме того, в медицинских организациях, осуществляющих деятельность в сфере обязательного медицинского страхования (а это большинство организаций, предоставляющих бесплатную первичную и специализированную медицинскую помощь) и включенных в соответствующий реестр, контроль объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи осуществляется в соответствии с «Порядком организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию» (далее – Порядок Контроля), утвержденным приказом Федерального фонда ОМС от 01.12.2010 № 230 на основании ч. 1 ст. 40 Федерального закона от 29.11.2010 № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» (далее – Федеральный закон) [5, 6].

КОНТРОЛЬ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПО ОКАЗАНИЮ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Страховые медицинские организации (далее – СМО) осуществляют контрольные мероприятия (далее – Контроль) путем организации медико-экономического контроля (далее – МЭК), медико-экономической экспертизы (далее – МЭЭ) и экспертизы качества медицинской помощи (далее – ЭКМП) с учетом представленных медицинскими организациями счетов и реестров счетов. Порядок взаимодействия СМО и медицинских организаций установлен Правилами обязательного медицинского страхования, утвержденными приказом Минздравсоцразвития России от 28.02.2011 № 158н (далее – Правила ОМС) [7].

При наличии отклоненных от оплаты счетов на оплату медицинской помощи, по результатам МЭК проведенного СМО, медицинская организация вправе доработать и представить в СМО отклоненные ранее от оплаты счета на оплату медицинской помощи и реестры счетов не позднее 25 рабочих дней с даты получения акта от СМО, сформированного по результатам МЭК (Правила ОМС, п. 128). Таким образом, законодательно предусмотрена возможность «доработки» первично представленного медицинской организацией счета на оплату медицинской помощи.

Важность анализа частоты «доработок» и качества «исправительной работы ЛПУ», а также размера «сбереженных после исправления» (или потерянных?) финансовых средств иногда медицинскими организациями недооценивается, хотя это **один из наиболее объективных показателей оценки эффективности использования средств.**

В случае установленного по результатам контроля экспертами страховых медицинских организаций превышения в отчетном месяце объема средств, направленных в медицинскую организацию в соответствии с заявкой на авансирование медицинской помощи, над суммой счета на оплату медицинской помощи, в следующем месяце размер заявки на авансирование медицинской помощи уменьшается на сумму средств указанного превышения (Правила ОМС, п. 129) [7].

Исключением, с точки зрения законодателя, являются случаи, связанные с повышенной заболеваемостью и увеличением тарифов на оплату медицинской помощи, рост количества застрахованных лиц и (или) изменение их структуры по полу и возрасту (ч. 6 ст. 38 Федерального закона) [5]. Все прочие или не подтвержденные документально вышеуказанные причины, не являются основанием для принятия территориальным фондом решения о предоставлении из своего нормированного страхового запаса недостающих средств для оплаты медицинской помощи.

Таким образом, **учет периодичности случаев, при которых без объективных причин превышаются объемы оказания гражданам медицинской помощи** (то есть значение показателей «неуважительные превышения» и мотивированные отказы в дополнительном финансировании за отчетный период) может быть еще одним из направлений оценки финансовой и организационной деятельности медицинской организации.

По результатам контроля применяются меры, предусмотренные ст. 41 Федерального закона и условиями договора на оказание и оплату медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию, в соответствии с порядком оплаты медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию, установленным Правилами ОМС и Перечнем оснований для отказа в оплате медицинской помощи (уменьшения оплаты медицинской помощи) (далее – Перечень).

Перечень является неотъемлемой частью Порядка контроля и приводится в приложении 8 [6].

Согласно п. 66 Порядка контроля к медицинским организациям по результатам контроля в соответствии с Перечнем применяются следующие санкции:

а) неоплата или уменьшение оплаты медицинской помощи в виде:

- исключения позиции из реестра счетов, подлежащих оплате объемов медицинской помощи;
- уменьшения сумм, представленных к оплате, в процентах от стоимости оказанной медицинской помощи по страховому случаю;
- возврата сумм, не подлежащих оплате, в страховую медицинскую организацию;

б) уплата медицинской организацией штрафов за неоказание, несвоевременное оказание либо оказание медицинской помощи ненадлежащего качества.

В соответствии с ч. 2 ст. 41 Федерального закона (5) взаимные обязательства медицинских организаций и страховых медицинских организаций, следствием которых является возможность неоплаты или неполной оплаты затрат на оказание медицинской помощи, а также уплаты медицинской организацией штрафа за неоказание, несвоевременное оказание либо оказание медицинской помощи ненадлежащего качества, предусматриваются договором на оказание и оплату медицинской помощи.

Размеры неоплаты, неполной оплаты затрат на оказание медицинской помощи и штрафов, исчисленных и установленных в соответствии с ч. 2 ст. 41 Федерального закона, устанавливаются в тарифном соглашении, заключаемом в соответствии с ч. 2 ст. 30 Федерального закона (п. 130 Правил ОМС).

Приказом Минздрава России от 06.08.2015 № 536н в Правила ОМС внесены изменения и утверждены единые коэффициенты, ранжирующие размер неоплаты и штрафов в зависимости от тяжести нарушения, и формулы для расчета санкций, которые обязательны для всех субъектов Российской Федерации [8].

Таким образом, **за выявление конкретного дефекта при организации и оказании медицинской помощи предусмотрены конкретные финансовые санкции.**

Неоплата или уменьшение размера оплаты счета за оказание медицинской помощи и уплата медицинской организацией штрафов в зависимости от вида выявленных дефектов медицинской помощи и/или нарушений при оказании медицинской помощи могут применяться отдельно или одновременно. При наличии в одном и том же случае оказания медицинской помощи двух и более оснований для отказа в оплате медицинской помощи или уменьшения оплаты медицинской помощи к медицинской организации применяется одно - наиболее существенное основание, влекущее больший размер неоплаты, или отказ в оплате. Суммирование размера неполной оплаты медицинских услуг по одному страховому случаю не производится (п. 67, 70 Порядка контроля) [6].

То есть, суммарный размер санкций является критерием эффективности работы медицинской организации как поставщика медицинских услуг.

Так, например, демонстрирующий снижение доступности для граждан, необоснованный отказ застрахованным лицам в оказании медицинской помощи в соответствии с территориальной программой ОМС (п. 1.2. Перечня) – основание для штрафных санкций в размере от 100% до 300% (в зависимости от тяжести последствий) суммы подушевого норматива финансирования за счет средств обязательного медицинского страхования, установленного в соответствии с законодательством Российской Федерации на дату отказа в оказании медицинской помощи.

Случаи, по которым выявлено взимание платы с застрахованных лиц за оказанную медицинскую помощь, предусмотренную территориальной программой ОМС, не только на 100% снимаются с оплаты, но и подлежат дополнительно 100% штрафу [8].

Таким образом, **учет размеров примененных санкций и причины, которыми они вызваны (анализ «дефектуры»)** это реальные показатели оценки как **финансовой эффективности и грамотности медицинской организации, так и обеспечения доступности и качества медицинской помощи для населения.**

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЙ

Внедряемый в соответствии с приказом Департамента здравоохранения города Москвы (далее – ДЗМ) от 15.07.2016 № 622 Стандарт качества управления ресурсами (далее – СКУР) позволяет оценивать в первую очередь экономическую эффективность деятельности медицинских организаций [9, 14].

Проведение оценки эффективности работы медицинской организации на основе показателей финансово-хозяйственной деятельности, управления кадровым и имущественным ресурсом, качества организации процесса закупок, являющихся основой СКУР, не может быть самоцелью. СКУР является инструментом оценки достижения с одной стороны – более оптимальных условий в медицинской организации для выполнения профессиональной деятельности медицинского персонала, а с другой – возможности повышения практического уровня доступности и качества медицинской помощи при выполнении территориальной программы государственных гарантий (далее – ТПГГ) [15].

В рамках научно-исследовательской работы в ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы» разрабатывается методика проведения аудита эффективности деятельности учреждений здравоохранения, которая предполагает наряду с прочими, использовать показатели, отражающие результаты экспертной деятельности страховых медицинских организаций (МЭК, МЭЭ и ЭКМП) и Московского городского фонда обязательного медицинского страхования (далее – МГФОМС) (реэкспертиза или повторные МЭК и ЭКМП).

Согласно ч. 9 ст. 40 Федерального закона результаты медико-экономического контроля, медико-экономической экспертизы, экспертизы качества медицинской помощи оформляются соответствующими актами по формам, установленным Федеральным фондом ОМС. Результаты контроля в форме актов в течение 5 рабочих дней передаются в медицинскую организацию (п. 56 Порядка контроля). При согласии

медицинской организации с актом и мерами, применяемыми к медицинской организации, все экземпляры актов подписываются руководителем медицинской организации, заверяются печатью, и один экземпляр с планом мероприятий по устранению нарушений в оказании медицинской помощи, выявленных по результатам экспертизы качества медицинской помощи, направляется в страховую медицинскую организацию/территориальный фонд обязательного медицинского страхования (п. 58 Порядка контроля в ред. Приказа ФФОМС от 22.02.2017 № 45) [10].

При несогласии медицинской организации с актом, подписанный акт возвращается в страховую медицинскую организацию с протоколом разногласий [6].

Приказом ФФОМС от 22.02.2017 № 45 в данный пункт Порядка Контроля введено следующее дополнение: «страховая медицинская организация рассматривает протокол разногласий в течение 10 рабочих дней с момента его получения и направляет в медицинскую организацию результаты рассмотрения протокола».

В то же время, в соответствии со ст. 42 Федерального закона, медицинская организация (далее – МО) имеет право обжаловать заключение страховой медицинской организации по результатам контроля в течение 15 рабочих дней со дня получения актов СМО путем направления претензии в территориальный фонд обязательного медицинского страхования по рекомендуемому образцу.

То есть, у МО есть два варианта действий: направить в СМО акт и ждать результатов, но тогда останется только 5 дней для обращений в ТФОМС или сразу, одновременно с направлением акта и протокола в СМО, направить претензию в ТФОМС (в случае г. Москвы – МГФОМС).

Причем, согласно п. 73 Порядка Контроля «медицинская организация обязана предоставить в территориальный фонд обязательного медицинского страхования: обоснование претензии; перечень вопросов по каждому оспариваемому случаю; материалы внутреннего контроля по оспариваемому случаю. К претензии прилагаются результаты ведомственного контроля качества медицинской помощи (при наличии)». Интересно, что последний абзац о ведомственном контроле в Порядке контроля был изменен только весной 2017 г. – приказом ФФОМС от 22.02.2017 № 45 [10]. В старой же редакции результаты ведомственного контроля по спорным вопросам были обязательны при направлении пакета документов в ТФОМС.

То есть, говоря об использовании результатов проверок со стороны СМО при оценке эффективности деятельности медицинской организации следует учитывать помимо «дефектности/без дефектности», отраженной в актах и **степень активности и профессионализма работы медицинской организации по обжалованию данных результатов.**

Дополнительный интерес представляет сопоставление: насколько изменения в части исключения обязательности представления результатов контроля со стороны ДЗМ, повлияли на активность претензионной работы конкретных медицинских организаций? Насколько возросло число поданных медицинскими организациями претензий и доля из них выигранных как по городу Москве в целом, так и по отдельным учреждениям в частности.

Кроме того, согласно п. 59 Порядка контроля на основе анализа результатов контроля органу исполнительной власти субъекта Российской Федерации в сфере здравоохранения (в г. Москве – Департаменту здравоохранения г. Москвы) территориальными фондами обязательного медицинского страхования (МГ ФОМС) должны направляться предложения, способствующие повышению качества медицинской помощи и эффективности использования ресурсов обязательного медицинского страхования.

В свою очередь страховые медицинские организации на основании актов экспертизы качества медицинской помощи готовят предложения по улучшению качества медицинской помощи и направляют в территориальный фонд обязательного медицинского страхования с приложением планов мероприятий по устранению нарушений в оказании медицинской помощи, выявленных по результатам экспертизы качества медицинской помощи, представленных медицинскими организациями (п. 37 Порядка контроля) [6].

То есть, результаты экспертной деятельности – необходимый элемент повышения качества медицинской помощи, предоставляемой медицинскими организациями, подведомственными ДЗМ и весомый аргумент в оценочной иерархии. Формирование адекватной системы критериев оценки, аккумулирующей индикаторы качества медицинской помощи и показатели финансовой эффективности – важнейшая практическая проблема отраслевого менеджмента.

О необходимости анализа «эффективности контроля предоставления медицинской помощи в системе обязательного медицинского страхования» с целью как «оценки соответствия направлений расходования средств ОМС их целевому назначению, так и обеспечения интересов застрахованных лиц в получении качественной и своевременной медицинской помощи», говорит ряд авторов [11].

Аудит же, проводимый посредством определения какой-либо одной группы показателей, недостаточно достоверен, чтобы иметь практическую значимость, и требует полиморфизма в используемых критериях оценки.

Причем, достаточно важен вопрос наличия корреляции показателей из различных «оценочных шкал» между собой.

Например, показателей отражающих благоприятные/неблагоприятные клинические исходы (уровень смертности, госпитализации, инвалидизации контингента) с показателями, характеризующими обеспечение медицинской организацией выполнения стандартов и порядков оказания медицинской помощи в полном объеме, оцениваемое по выявлению в ходе экспертной деятельности дефектов, связанных с невыполнением диагностических и (или) лечебных мероприятий, оперативных вмешательств в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, стандартами медицинской помощи и (или) клиническими рекомендациями (протоколами лечения) по вопросам оказания медицинской помощи (п. 3.2 – 3.8 Перечня).

В свою очередь, показатели, отражающие исходы лечения, тесно связаны с показателями, отражающими оценку качества и доступности предоставляемой медицинской организацией помощи – наличие жалоб со стороны граждан (или их законных представителей) на необоснованный отказ в оказании медицинской помощи в соответствии с территориальной программой ОМС (п. 1.2, 1.3 Перечня).

Безусловно, выбор критериев оценки деятельности медицинской организации определяется в первую очередь выполняемыми ею функциями.

Учитывая, что важнейшими современными характеристиками медицинской помощи, оказываемой амбулаторно, наряду с массовостью и доступностью являются ее универсальность и экономичность, при выборе критериев, характеризующих эффективность медицинских организаций, предоставляющих данный вид помощи, делается акцент на показателях, отражающих характеристики объема, доступности и качества медицинской помощи предоставляемой населению [12, 16].

Причем, без учета и анализа деятельности медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь амбулаторно, невозможно оценивать деятельность и стационара как самостоятельной структуры, и деятельность медицинских организаций, оказывающих экстренную и неотложную медицинскую помощь.

Грамотно (с участием СМО) составленный маршрут при плановой госпитализации является одним из факторов, способных с одной стороны оптимизировать расходы медицинских организаций, предоставляющих медицинскую помощь в стационарных условиях, а с другой обеспечить доступность и качество медицинской помощи для населения.

Этапность и преемственность при оказании медицинской помощи пациенту (поликлиника-стационар) требуют проведения анализа случаев госпитализации по следующим параметрам: уровень госпитализации прикрепленного к врачебному участку населения;

удельный вес плановых и экстренных госпитализаций; число необоснованных госпитализаций; своевременность госпитализации; расхождение диагнозов; удельный вес дефектов при плановой госпитализации; число случаев экстренной госпитализации пациентов, состоящих на диспансерном учете.

Так, например, недостаточный уровень организации диспансерного наблюдения может привести к внезапному росту у населения числа обострений хронических заболеваний. Вследствие необходимости лечения таких «запущенных» пациентов может подняться уровень показателя кратности посещений по поводу заболеваемости в поликлиниках и ухудшиться показатели коечного фонда, так как увеличивается средняя длительность лечения и снижается показатель оборота койки.

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОЦЕНКИ

Рассмотрение выявленных по результатам контроля нарушений, связанных с взиманием платы с застрахованных лиц за оказанную медицинскую помощь, предусмотренную территориальной программой обязательного медицинского страхования и приобретение пациентом или лицом, действовавшим в интересах пациента, лекарственных препаратов и/или медицинских изделий в период пребывания в стационаре по назначению врача, включенных в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств», (п. 1.4 и 1.5 Перечня), дает возможность более объективно оценить – является ли высокая доля показателя внебюджетных поступлений в медицинской организации свидетельством ее «рациональности», например, от сдачи в аренду свободных помещений или обеспечивается за счет роста платных услуг, в том числе, тех, что включены в ТППГ, и может быть реализовано только после ознакомления с результатами экспертной деятельности. Так, нарушения, ограничивающие доступность медицинской помощи для застрахованных лиц (разд. 1 Перечня), зафиксированные в актах планового контроля, тем более неоднократно, или результаты целевого контроля по жалобам на отказ в предоставлении помощи, взимание платы, несоблюдение сроков предоставления медицинской помощи и прочим поводам – прямое основание для уточнения отчетных результатов о деятельности медицинской организации.

Представляет интерес анализ корреляции показателей, отражающих наличие жалоб на доступность медицинской помощи (отказ), и показателей СКУР, характеризующих структурно-кадровую ситуацию в медицинской организации.

Впрочем, рост показателя, отражающего число жалоб на доступность и качество медицинской помощи,

могут вызывать объективные причины, вследствие которых врачи не всегда могут соблюсти указанные права пациентов: ограниченность времени врачебного приема, большое количество прикрепленных на участке и т. п.

Данная ситуация требует проведения более глубокого анализа с целью выявления и поиска решений для устранения всех причин, ограничивающих права пациентов/застрахованных при получении медицинской помощи в медицинских организациях, работающих по территориальным программам ОМС.

Так, с целью анализа нагрузки могут быть учтены показатели нагрузки врачей и показатель степени выполнения функции врачебной должности (ФВД), которые анализируются по каждому специалисту с учетом факторов, влияющих на величину ФВД (нормативы функции основных врачебных должностей). При этом ФВД зависит не столько от нагрузки врача на приеме или на дому, сколько от числа проработанных дней в течение года, занятости и укомплектованности врачебных должностей.

Таким образом, наличие случаев жалоб на доступность и качество медицинской помощи, в том числе, нарушений, связанных с несоблюдением норм этики и деонтологии может быть непосредственно связано с нарушениями показателей, характеризующих структурно-кадровую ситуацию в медицинской организации (Область СКУР «Управление персоналом», показатели № 3 «Удельный вес фонда оплаты труда в начисленных расходах учреждения за отчетный период» и № 4 «Доля фонда оплаты труда административно – управленческого персонала в общих расходах на оплату труда учреждения») [9].

В свою очередь, может быть интересным сравнение результатов по показателю № 21 «Отношение среднемесячной заработной платы среднего медицинского персонала к среднемесячной заработной плате врачей за отчетный период» и п. 3.1 Перечня – «доказанные в установленном порядке случаи нарушения врачебной этики и деонтологии работниками медицинской организации» [9].

Результаты экспертной деятельности могут в той или иной степени «откорректировать» статистику, предоставляемую ЛПУ по формам ведомственной отчетности, например, форме № 30, демонстрирующей число посещений [13].

Например, наличие в актах проверок СМО и МГФОМС п. 3.5. Перечня – «нарушения при оказании медицинской помощи (в частности, дефекты лечения, преждевременная выписка), вследствие которых, при отсутствии положительной динамики в состоянии здоровья, потребовалось повторное обоснованное обращение застрахованного лица за медицинской помощью по поводу того же заболевания в течение 15 дней со дня завершения амбулаторного лечения; повторная госпитализация в течение 30 дней со дня заверше-

ния лечения в стационаре; повторный вызов скорой медицинской помощи в течение 24 часов от момента предшествующего вызова» – является поводом для анализа уровня доступности и качества медицинской помощи, оказываемой в медицинской организации.

При этом размер сумм неоплаты и штрафов по результатам контроля, дополненный итогами анкетирования населения, позволит более объективно оценить сложившуюся ситуацию с оказанием медицинской помощи.

Включение в «паспорт оценки медицинской организации» критериев, основанных на анализе результатов экспертной деятельности – существенный шаг к более объективной оценке показателей финансовой и организационной работы медицинской организации, который может быть сделан уже сегодня. Причем, этот шаг не потребует изменений в нормативном регулировании, поскольку будет основан на количественном учете норм и позиций, уже нашедших отражение в Порядке организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию и, при необходимости, может корректироваться в соответствии с изменениями, вносимыми в последний.

РЕЗЮМЕ

1. Качество медицинской помощи, оказываемой гражданам в медицинской организации, может быть оценено на основе результатов экспертной деятельности страховых медицинских организаций и территориальных фондов ОМС (МЭК, МЭЭ и ЭКМП).

2. Количество выявленных в медицинской организации «дефектов» и сумма штрафов, выставленных страховой медицинской организацией и территориальным фондом ОМС, свидетельствует об уровне управления качеством медицинской помощи и является одним из показателей эффективности деятельности медицинской организации.

3. Степень активности и профессионализм работы медицинской организации по обоснованному обжалованию результатов МЭК, МЭЭ и ЭКМП способствует повышению финансовой эффективности деятельности медицинской организации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Правительства Российской Федерации от 19.12.2016 № 1403 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов».
2. Постановление Правительства Москвы от 23.12.2016 № 935-пп «О территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в городе Москве на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов».
3. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
4. Федеральный закон от 29.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

5. Федеральный закон от 29.11.2010 № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» от в ред. Федерального закона от 30.12.2015 № 432-ФЗ.
6. Приказ Федерального фонда ОМС от 01.12.2010 № 230 «Об утверждении Порядка организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию».
7. Приказ Минздравсоцразвития России от 28.02.2011 № 158н «Об утверждении Правил обязательного медицинского страхования».
8. Приказ Минздрава России от № 536н «О внесении изменений в Правила обязательного медицинского страхования, утвержденные приказом министерства здравоохранения и социального развития российской федерации от 28 февраля 2011 г. № 158н».
9. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 15.07.2016 № 622 «О внедрении Стандарта качества управления ресурсами в государственных учреждениях Департамента здравоохранения города Москвы».
10. Приказ Федерального фонда ОМС от 22.02.2017 № 45 «О внесении изменений в порядок организации и проведения контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию, утвержденный приказом федерального фонда обязательного медицинского страхования от 1 декабря 2010 г. № 230».
11. Рошепко Н. В., Эртель Л. А. К вопросу о совершенствовании контроля предоставления медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию. Социальное и пенсионное право. 2015; № 1: 35–40.
12. Смирнова Е. Н., Радаева А. Б., Мальковец М. В., Межуева Т. И., Плахотя Л. П. Организация первичной медико-санитарной помощи населению (амбулаторно-поликлиническая помощь): [учебно-методическое пособие]. Белорусский государственный университет, Гуманитарный факультет, Кафедра менеджмента и организации здравоохранения. URL: www.bs.by/sm.aspx?guid=168403.
13. Приказ Росстата от 27.12.2016 № 866 «Об утверждении статистического инструментария для организации министерством здравоохранения Российской Федерации федерального статистического наблюдения в сфере охраны здоровья».
14. Бойченко Ю. Я., Бударин С. С., Мелик-Гусейнов Д. В., Никонов Е. Л. Результаты внедрения Стандарта качества управления ресурсами в учреждениях государственной системы здравоохранения города Москвы в 2014–2016 гг. Московская медицина. 2017; 5(20): 60–67.
15. Федяев Д. В., Лукьянцева Д. В., Игнатьева В. И. Предложения и рекомендации по оптимизации Программы государственных гарантий РФ бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016; 9(4): 31–37. DOI:10.17749/2070-4909.2016.9.4.031-037.
16. Герасимова К. В., Федяев Д. В., Сура М. В., Тихонова А. А., Омеляновский В. В., Авксентьева М. В. Анализ международного опыта планирования объемов и оплаты стационарной медицинской помощи. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016; 9(1): 69–78. DOI:10.17749/2070-4909.2016.9.1.069-078.

REFERENCES

1. Postanovleniye Pravitel'stva Rossiyskoy Federatsii ot 19.12.2016 № 1403 «O programme gosudarstvennykh garantiy besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoy pomoshchi na 2017 god i na planovyy period 2018 i 2019 godov».
2. Postanovleniye Pravitel'stva Moskvy ot 23.12.2016 № 935-pp «O territorial'noy programme gosudarstvennykh garantiy besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoy pomoshchi v gorode Moskve na 2017 god i na planovyy period 2018 i 2019 godov».
3. Prikaz Minzdrava Rossii ot 10.05.2017 № 203n «Ob utverzhdenii kriteriyev otsenki kachestva meditsinskoy pomoshchi».
4. Federal'nyy zakon ot 29.11.2011 № 323-FZ «Ob osnovakh okhrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii».

5. Federal'nyy zakon ot 29.11.2010 № 326-FZ «Ob obyazatel'nom meditsinskom strakhovanii v Rossiyskoy Federatsii» ot v red. Federal'nogo zakona ot 30.12.2015 № 432-FZ.
6. Prikaz Federal'nogo fonda OMS ot 01.12.2010 № 230 «Ob utverzhdenii Poryadka organizatsii i provedeniya kontrolya ob'yemov, srokov, kachestva i usloviy predostavleniya meditsinskoy pomoshchi po obyazatel'nomu meditsinskomu strakhovaniyu».
7. Prikaz Minzdravsotsrazvitiya Rossii ot 28.02.2011 № 158n «Ob utverzhdenii Pravil obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya».
8. Prikaz Minzdrava Rossii ot № 536n «O vnesenii izmeneniy v Pravila obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya, utverzhennyye prikazom ministerstva zdravookhraneniya i sotsial'nogo razvitiya rossiyskoy federatsii ot 28 fevralya 2011 g. № 158n».
9. Prikaz Departamenta zdravookhraneniya g. Moskvy ot 15.07.2016 № 622 «O vnedrenii Standarta kachestva upravleniya resursami v gosudarstvennykh uchrezhdeniyakh Departamenta zdravookhraneniya goroda Moskvy».
10. Prikaz Federal'nogo fonda OMS ot 22.02.2017 № 45 «O vnesenii izmeneniy v poryadok organizatsii i provedeniya kontrolya ob'yemov, srokov, kachestva i usloviy predostavleniya meditsinskoy pomoshchi po obyazatel'nomu meditsinskomu strakhovaniyu, utverzhennyy prikazom federal'nogo fonda obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya ot 1 dekabrya 2010 g. № 230».
11. Roshchepko N. V., E'rtel' L. A. On the issue of improvement of control of provision of medical assistance under compulsory medical insurance. *Social and Pension Law*. 2015; № 1: 35–40.
12. Smirnova Ye. N., Radayeva A. B., Mal'kovets M. V., Mezhuyeva T. I., Plakhotya L. P. Organizatsiya pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi naseleniyu (ambulatorno-poliklinicheskaya pomoshch'): [uchebno-metodicheskoye posobiye]. Belorusskiy gosudarstvennyy universitet, Gumanitarnyy fakul'tet, Kafedra menedzhmenta i organizatsii zdravookhraneniya. URL: www.bsu.by/sm.aspx?guid=168403.
13. Prikaz Rosstata ot 27.12.2016 № 866 «Ob utverzhdenii statisticheskogo instrumentariya dlya organizatsii ministerstvom zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii federal'nogo statisticheskogo nablyudeniya v sfere okhrany zdorov'ya».
14. Boychenko YU. YA., Budarin S. S., Melik-Guseynov D. V., Nikonov Ye. L. Rezul'taty vnedreniya Standarta kachestva upravleniya resursami v uchrezhdeniyakh gosudarstvennoy sistemy zdravookhraneniya goroda Moskvy v 2014-2016 gg. *Moskovskaya meditsina*. 2017; 5(20): 60–67.
15. Fedyaev D. V., Lukyantseva D. V., Ignatyeva V. I. Proposals and Recommendations for Optimization of the Program of State Guarantees for free Medical Care for Russian Citizens. *PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoconomics and pharmacoepidemiology*. 2016; 9(4): 31–37. DOI:10.17749/2070-4909.2016.9.4.031-037.
16. Gerasimova K. V., Fedyaev D. V., Sura M. V., Tikhonova A. A., Omelyanovskiy V. V., Avksentyeva M. V. Review of health system organization approaches to estimating service levels and expenditures for inpatient care services. *PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoconomics and pharmacoepidemiology*. 2016; 9(1): 69–78. DOI:10.17749/2070-4909.2016.9.1.069-078.

Сведения об авторах:

Бударин Сергей Сергеевич

заведующий отделом ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», канд. экон. наук

Адрес для переписки:

Ул. Большая Татарская, д. 30, Москва 115184, Российская Федерация

Тел.: +7 (495) 951-2054

E-mail: BudarinSS@zdrav.mos.ru

Смирнова Елена Викторовна

старший научный сотрудник ГБУ НИИОЗММ ДЗМ»

Адрес для переписки:

Ул. Большая Татарская, д. 30, Москва 115184, Российская Федерация

Тел.: +7 (495) 951-2054

E-mail: SmirnovaEV13@zdrav.mos.ru

Authors:

Budarin Sergey Sergeyevich

Head of the Department at Scientific Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Department of Health of Moscow, Candidate of Economic Sciences

Address for correspondence:

ul. Bolshaya Tatarskaya, 30, Moscow 115184, Russian Federation

Tel.: +7 (495) 951-2054

E-mail: BudarinSS@zdrav.mos.ru

Smirnova Yelena Viktorovna

Senior Research Fellow at Scientific Research Institute of Healthcare Organization and Medical Management, Department of Health of Moscow

Address for correspondence:

ul. Bolshaya Tatarskaya, 30, Moscow 115184, Russian Federation

Tel.: +7 (495) 951-2054

E-mail: SmirnovaEV13@zdrav.mos.ru

Организация медицинской помощи пациентам с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области в Подмосковье

А. М. Сипкин, И. А. Давыдов, Д. В. Ахтямов, О. Е. Благих

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского (МОНИКИ), Москва, Россия

В статье освещены проблемы оказания медицинской помощи пациентам с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области. Проведён анализ организационно-методической работы по профилю «челюстно-лицевая хирургия» за 2016 г. в Московской области. На основании проведённого анализа дана оценка эффективности организационно-методических подходов к оказанию помощи указанным пациентам.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: челюстно-лицевая хирургия, организация оказания медицинской помощи, воспалительные заболевания челюстно-лицевой области.

Библиографическое описание: Сипкин А. М., Давыдов И. А., Ахтямов Д. В., Благих О. Е. Организация медицинской помощи пациентам с гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области в Подмосковье. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2018; 1(31): 48–51.

Organization of Medical Care for Patients with Infections of the Maxillofacial Area in the Moscow Region

A. M. Sipkin, I. A. Davydov, D. V. Akhtyamov, O. Ye. Blagikh

M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute (MONIKI), Moscow, Russia

The article highlights the problems of rendering medical care to patients with infections of the maxillofacial area. The experience of doctors of the departments of maxillofacial surgery of the Moscow region is examined, the analysis of organizational and methodical work on the profile of «maxillofacial surgery» for 2016 is conducted. Based on the analysis carried out, the effectiveness of organizational and methodological approaches to assisting patients with inflammatory diseases of the maxillofacial region is assessed.

KEYWORDS: maxillofacial surgery, organization of medical care, inflammatory diseases of maxillofacial area.

For citations: Sipkin A. M., Davydov I. A., Akhtyamov D. V., Blagikh O. Ye. Organization of Medical Care for Patients with Infections of the Maxillofacial Area in the Moscow Region. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2018; 1(31): 48–51.

Гнойно-воспалительные заболевания головы и шеи обуславливают значительное число обращений в поликлинические и стационарные отделения Московской области. Флегмоны челюстно-лицевой области (ЧЛО) продолжают оставаться одной из актуальных проблем современной медицины. Только в структуре хирургической патологии ЧЛО на их долю приходится 30–35 % случаев, т. е. 1/3 всех оперируемых больных [1]. Доля больных гнойно-воспалительными заболеваниями ЧЛО составляет до 60–70% от общего числа госпитализируемых в отделения челюстно-лицевой хирургии (ЧЛХ) [2], причем 60–80% из них – это больные с одонтогенными флегмонами [3]. На-

чинаясь с локализованного воспалительного процесса, одонтогенные инфекции – в отсутствие должного контроля – могут распространяться в окружающие ткани, что в дальнейшем ведёт к формированию абсцессов и флегмон [4]. Не в последнюю очередь причиной высокой распространенности одонтогенных воспалительных процессов являются поздние сроки обращения больных за специализированной помощью [5]. Проблемы организации оказания помощи пациентам с одонтогенными воспалительными заболеваниями остаются актуальными для специалистов, работающих в лечебно-профилактических учреждениях Московской области. Несмотря на постоянно

совершенствующуюся систему оказания стоматологической помощи жителям Подмоскovie, тенденция к снижению заболеваемости воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области остается незначительной. Зачастую лечение острой гнойной патологии осложняют такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет, хроническая алкогольная и наркотическая зависимость, иммунодефицитные состояния, хроническая почечная недостаточность, гормон-зависимая бронхиальная астма, что требует непосредственного участия врачей смежных специальностей. В последние годы можно отметить увеличение количества абсцессов и флегмон, характеризующихся атипичным течением, представленным как вялотекущими, так и молниеносно развивающимися формами, с тенденцией к развитию угрожающих жизни состояний. Этот факт диктует необходимость вовлечения дополнительных методов исследования, включая КТ, МРТ, УЗИ, как при подготовке к операции, так и в послеоперационном периоде. Пользуясь всем спектром диагностических средств, специалист может объективно оценить состояние пациента и спланировать последующее лечение. Разработкой и постоянным усовершенствованием маршрутизации указанных категорий пациентов, нацеленной на оказание медицинской помощи в кратчайшие сроки и в необходимом объеме, на протяжении последних десятилетий занимаются специалисты отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, которое является организационно-методическим центром по ЧЛХ в Московской области.

Особенности течения гнойных процессов головы и шеи нередко требуют совместного подхода хирургов разных областей как на догоспитальном и госпитальном периодах, так и в процессе реабилитации. Сотрудничество челюстно-лицевых хирургов, оториноларингологов, торакальных хирургов позволяет повысить качество лечения, а в ряде случаев избежать грозных осложнений. Ввиду необходимости сокращения количества этапов медицинской эвакуации и оказания специализированной помощи в кратчайшие сроки важным фактором благоприятного исхода лечения является укомплектованность специалистами узкого профиля стационаров районного уровня. Разработка принципов комплексного подхода врачей разных специальностей остается на протяжении многих лет одним из основных направлений оптимизации службы оказания экстренной медицинской помощи пациентам Московской области.

С целью изучения возможных путей совершенствования медицинской помощи пациентам с воспалительными заболеваниями ЧЛЮ нами был проведен анализ результатов работы, выполненной в 2016 г. службой оказания помощи по профилю «челюстно-

лицевая хирургия». Проведенный анализ основывался на оценке деятельности сотрудников отделения челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ в ЛПУ в Московской области, так как именно в данном отделении сосредоточена информация о деятельности окружных специалистов и осуществляется оперативный контроль за их работой.

Непрерывно сотрудниками отделения ЧЛХ МОНИКИ ведётся организационно-методическая работа в медицинских учреждениях Подмоскovie, задачами которой являются улучшение специализированной хирургической помощи пациентам, организация конференций и семинаров по актуальным проблемам ЧЛХ и хирургической стоматологии, аттестация и профессиональная подготовка кадров челюстно-лицевых хирургов и хирургов стоматологов в ЛПУ Московской области.

Подмосковный регион решением коллегии Минздрава Московской области поделён на 12 округов. За каждым округом закреплены кураторы из числа штатных сотрудников отделения ЧЛХ МОНИКИ.

Такая иерархия позволяет оптимально координировать как консультативную, лечебную, так и организационно-методическую работу в регионе. В каждом отдельно взятом округе либо имеются специализированные хирургические койки, либо они выделяются на базе отделений гнойной и общей хирургии, в травматологических и ЛОР-отделениях.

Число пациентов, занимавших эти койки, в 2016 г. составило 5865 человек, из них 2115 с воспалительными заболеваниями, что на 6,3% больше, чем в 2015 г. (рис. 1). Средняя длительность пребывания этих больных на койке в 2016 г. составила 8,3 дня, что ниже на 11,3% показателя за 2015 г., составлявшего 9,1 дня. Из общего числа указанных больных в 2016 г. в мед. округах Московской области прооперировано 1966 человек, в то время как в 2015 г. – 1805 человек.

Мы провели также сравнение округов Московской области по такому показателю объема предоставляемой медицинской помощи, как количество прооперированных пациентов с одонтогенными гнойно-воспалительными заболеваниями ЧЛЮ по данным за 2016 г. (табл. 1).

Обращает на себя внимания огромный разброс в величинах указанного показателя. Так, если в округах, имеющих, как и МОНИКИ, специализированное отделение ЧЛХ (№№ 1, 2, 3, 4 и 11), было проведено за год от 353 до 487 оперативных вмешательств, то в остальных округах этот показатель был несопоставимо ниже. Очевидно, что одна из причин крайне малого числа случаев оказания хирургической помощи рассматриваемым больным заключается в слабом развитии необходимой материально-технической базы и дефиците подготовленных кадров. Именно для таких округов особенно важна консультативная

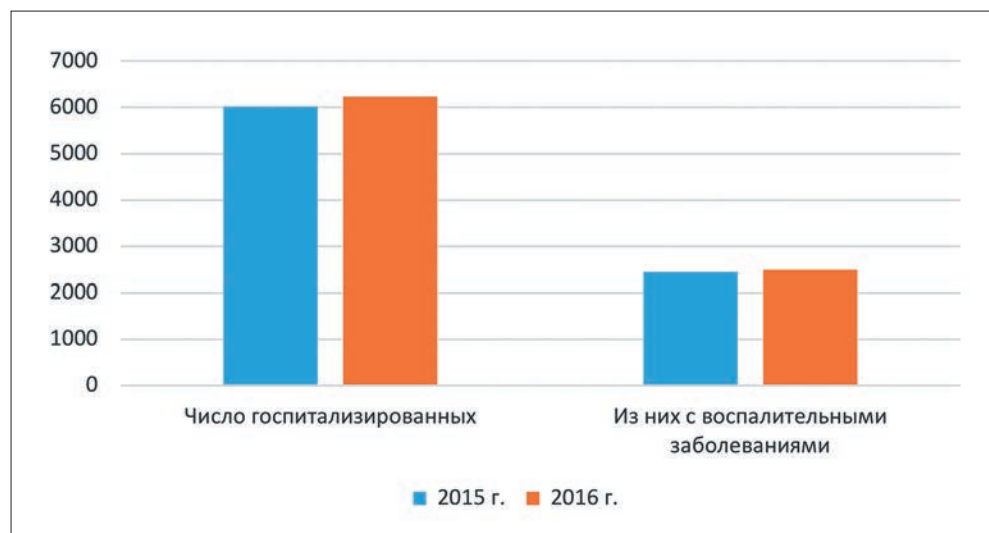


Рис. 1. Соотношение общего абсолютного числа госпитализированных больных с заболеваниями ЧЛО и числа больных с воспалительными заболеваниями ЧЛО за 2015 г. и 2016 г. в Подмосковье.

Таблица 1. Распределение пациентов с одонтогенными гнойно-воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области по округам Подмосковья за 2016 г.

Медицинский округ	Медицинская организация	Количество пациентов с одонтогенными гнойно-воспалительными заболеваниями
№ 1	г. Коломна, ЦРБ, отделение челюстно-лицевой хирургии	353
№ 2	г. Подольск, ЦРБ, отделение челюстно-лицевой хирургии. г. Серпухов, ЦГБ	487
№ 3	г. Щелково, ЦРБ, хирургическое отделение; г. Жуковский, ЦРБ, отделение челюстно-лицевой хирургии	419
№ 4	г. Люберцы, больница Ухтомского, отделение челюстно-лицевой хирургии	198
№ 5	г. Клин, ЦРБ, ЛОР-отделение	31
№ 6	г. Орехово-Зуево, ЦРБ	121
№ 7	г. Красногорск, ЦРБ	0
№ 8	г. Сергиев-Посад, ЦРБ	17
№ 9	г. Химки, отсутствует специалист	
№ 10	г. Ступино, ЦРБ; г. Кашира, ЦРБ	84
№ 11	г. Одинцово, Перхушковская участковая больница, отделение челюстно-лицевой хирургии	371
№ 12	г. Балашиха, ЦРБ	34
Всего	–	2115

помощь, оказываемая специалистами МОНИКИ, а также возможность госпитализации больных в отделения ЧЛХ соответствующих округов и МОНИКИ, осуществляемая в рамках территориальной программы ОМС.

За 2016 г. в отделении челюстно-лицевой хирургии МОНИКИ количество госпитализированных больных, поступивших из Московской области, составило 1203 человека, из них с воспалительными заболеваниями 372, что превышает показатель 2015 г. на 7,4%. Из числа госпитализированных с воспалительными заболеваниями ЧЛО 97% больных были прооперированы (361 человек). Следует отметить, что остается категория пациентов, нуждающихся в повторном оперативном лечении. Прежде всего это связано с нали-

чием факторов, отягчающих течение болезни, таких как декомпенсированный сахарный диабет, иммуносупрессивные состояния. Повторное хирургическое вмешательство потребовалось 8 пациентам, что составляет 2% (табл. 2).

Что касается консультативной помощи региону, то в 2016 г. она выразилась в том, что сотрудниками отделения ЧЛХ МОНИКИ было совершено 70 выездов в ЛПУ Московской области, во время которых было выполнено 35 хирургических операций и проконсультировано 113 пациентов, проводились неоднократные видеоконференции и консилиумы с использованием современных технологий телемедицины. Кроме того, отделением ЧЛХ совместно с ЛОР-отделением и отделением торакальной хирургии в 2016 г. была про-

Таблица 2. Оперативная активность в отделении ЧЛХ МОНИКИ за 2015 и 2016 г.

Год	Количество госпитализированных больных			
	Всего	С воспалительными заболеваниями ЧЛО	Прооперированных больных с воспалительными заболеваниями ЧЛО	Перенёвших повторное хирургическое лечение
2015	1152	345	332	6
2016	1203	372	361	8

ведена научно-практическая конференция по актуальным вопросам диагностики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний ЧЛО и их осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ результатов работы службы оказания помощи по профилю «челюстно-лицевая хирургия» показал, что в 2016 г., несмотря на рост числа госпитализированных больных, за счёт внедрения комплексного подхода и организационно-методической работы сотрудников отделения ЧЛХ МОНИКИ произошло снижение сроков госпитализации, что подтверждает эффективность выработанной концепции оказания медицинской помощи пациентам с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области. Оказание специализированной медицинской помощи на базе районных ЛПУ облегчает доступ пациентов к получению необходимой помощи и обеспечивает возможность лечения в более короткие сроки в должном объёме.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доржиев Т. Э., Хитрихеев В. Е., Саганов В. П., Цыбиков Е. Н., Хутаков Р. В., Раднаева Л. Д. Диагностика и лечение флегмон челюстно-лицевой области, пути её оптимизации. Вестник Бурятского государственного университета. 2015; Вып. 12: 174–178.
2. Тер-Асатуров Г. П. Некоторые вопросы патогенеза одонтогенных флегмон. Стоматология. 2005; № 1: 20–27.
3. Дурново Е. А. Диагностика и лечение больных с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области с учетом состояния неспецифической и иммунологической резистентности организма: Автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2003: 47 с.
4. Cachovan G., Nergiz I., Thuss U., Siefert H. M., Sobottka I., Oral O. et al. Penetration of moxi oxacin into rat mandibular bone and soft tissue. Acta Odontol Scand. 2009; 67: 182–186.
5. Байриков И. М., Монаков В. А., Савельев А. Л., Монаков Д. В. Клинический анализ заболеваемости одонтогенными флегмонами челюстно-лицевой области по данным отделения челюстно-лицевой хирургии клиник Самарского государственного медицинского университета. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014; № 11: 100–104.

REFERENCES

1. Dorzhiev T. E., Khitrikheev V. E., Saganov V. P., Radnaeva L. D., Tsybikov E. N., Khutakov R. V. Diagnosis and treatment of phlegmons maxillofacial area and ways of its optimization. Bulletin of Buryat State University. 2015; Issue 12: 174–178.
2. Ter-Asaturov G. P. Nekotoryye voprosy patogeneza odontogennykh flegmon. Stomatologiya. 2005; № 1: 20–27.
3. Durnovo Ye. A. Diagnostika i lecheniye bol'nykh s vospalitel'nyimi zabol'evaniyami chelyustno-litsevoy oblasti s uchetom sostoyaniya nespetificheskoy i immunologicheskoy rezistentnosti organizma: Avtoref. dis. d-ra med. nauk. M., 2003: 47 s.

4. Cachovan G., Nergiz I., Thuss U., Siefert H. M., Sobottka I., Oral O. et al. Penetration of moxi oxacin into rat mandibular bone and soft tissue. Acta Odontol Scand. 2009; 67: 182–186.
5. Bayrikov I. M., Monakov V. A., Savelev A. L., Monakov D. V. Clinical Analysis of Morbidity Phlegmons Odontogenic Maxillofacial According to the Department of Maxillofacial Surgery Clinics of Samara State Medical University. International Journal of Applied and Fundamental Research. 2014; № 11: 100–104.

Сведения об авторах:

Сипкин Александр Михайлович

руководитель отделения челюстно-лицевой хирургии МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, заведующий кафедрой ЧЛХ и хирургической стоматологии ФУВ МОНИКИ, д-р мед. наук

Давыдов Илья Андреевич

научный сотрудник отделения челюстно-лицевой хирургии МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

Ахтямов Дмитрий Вадимович

младший научный сотрудник отделения челюстно-лицевой хирургии МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

Благих Олег Евгеньевич

очный аспирант кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского

Адрес для переписки:

Ул. Щепкина, д. 61/2, корп.15, Москва 129110, Российская Федерация
Тел.: +7 (495) 681-5008
E-mail: oleg-blagikh@yandex.ru

Authors:

Sipkin Aleksandr Mikhaylovich

The Head of the Unit of Maxillofacial Surgery, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute «MONIKI», the Head of the Department of Maxillofacial Surgery and Dental Surgery, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute «MONIKI», Doctor of Medicine

Davydov Ilya Andreyevich

Research Fellow at the Unit of Maxillofacial Surgery, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute «MONIKI»

Akhtyamov Dmitriy Vadimovich

Junior Research Fellow at the Unit of Maxillofacial Surgery, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute «MONIKI»

Blagikh Oleg Yevgenyevich

Post-Graduate Student at the Unit of Maxillofacial Surgery, M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute «MONIKI»

Address for correspondence:

Ul. Shchepkina 61/2, korp.15, Moscow 129110, Russian Federation
Tel.: +7 (495) 681-5008
E-mail: oleg-blagikh@yandex.ru

Клинико-экономический анализ применения иксазомиба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой

Е. А. Пядушкина, Т. В. Боярская

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

Цели. 1. Оценка экономической целесообразности применения иксазомиба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном у пациентов с множественной миеломой (ММ), получивших ранее как минимум одну линию предшествующей терапии. 2. Анализ влияния на бюджет здравоохранения РФ внедрения иксазомиба в рамках реализации Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Методы. В построенной для Великобритании и заполненной данными для РФ глобальной модели проведен анализ «затраты-полезность» применения иксазомиба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном с позиции российского здравоохранения. Рассчитаны различия в прямых медицинских затратах и показатель приращения эффективности затрат на один сохраненный год качественной жизни для каждой из тройных схем (иксазомиб + леналидомид + дексаметазон, карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон) по сравнению со схемой леналидомид + дексаметазон. В построенной в Microsoft Excel модели оценивалось влияние внедрения иксазомиба на бюджет здравоохранения РФ. Для расчетов использованы данные государственной статистики, экспертного опроса специалистов-гематологов, зарегистрированные цены препаратов из перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП), ориентировочная цена компаний-производителя иксазомиба в случае подачи заявки на включение в перечень, цены государственных закупок препаратов и нормативы финансовых затрат на оказание медицинской помощи в РФ в 2017 г.

Результаты. Стоимость дополнительного года качественной жизни у пациентов с ММ, получивших ранее как минимум одну линию предшествующей терапии, в сравнении с комбинацией леналидомид + дексаметазон для тройной схемы с иксазомибом ниже, чем для схемы с карфилзомибом: 7,01 и 7,92 млн руб., а в популяции с высоким риском хромосомных aberrаций - 2,07 и 9,08 млн руб. соответственно. Результаты анализа влияния на бюджет демонстрируют, что экономия бюджетных средств при внедрении иксазомиба в клиническую практику терапии в течение трех лет составит 992,09 млн руб. (4,18%). Результаты анализа чувствительности показали устойчивость результатов моделирования к изменению входных параметров модели.

Заключение. Стоимость дополнительного года качественной жизни относительно комбинации леналидомид и дексаметазон для схемы с иксазомибом ниже, чем для схемы с карфилзомибом, что позволяет ожидать экономических преимуществ в случае включения иксазомиба в ПЖНВЛП. Внедрение иксазомиба в клиническую практику позволит сократить бремя дополнительных расходов, связанное с применением инновационных лекарственных препаратов при ММ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: множественная миелома (ММ), иксазомиб, карфилзомиб, леналидомид, анализ влияния на бюджет, анализ «затраты-полезность».

Библиографическая ссылка: Пядушкина Е. А. Боярская Т. В. Клинико-экономический анализ применения иксазомиба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной множественной миеломой. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2018; 1(31): 52–67.

Pharmacoeconomic Analysis of Ixazomib Combined with Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma

E. A. Pyadushkina, T. V. Boyarskaya

Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia

Aims. 1. To assess the economic effectiveness of the use of ixazomib combined with lenalidomide and dexamethasone in patients with multiple myeloma (MM), who received at least one line of prior therapy. 2. To analyze the impact of the introduction of ixazomib into the Program of State Guarantees for Free Medical Care on the budget of health care system of the Russian Federation.

Methods. The cost-utility analysis of the use of ixazomib with lenalidomide and dexamethasone from the point of Russian health care was performed using a global model created for the United Kingdom and filled with Russian data. The difference between direct medical costs and the incremental cost-

effectiveness for a quality-adjusted life-year was calculated for each of the triple treatment schedules (ixazomib + lenalidomide + dexamethasone, and carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone) compared with lenalidomide + dexamethasone schedule. The model created in Microsoft Excel assessed the impact of the introduction of ixazomib on the Russian health care budget. The data from government statistics; expert survey of hematologists; registered prices of drugs included on the List of Vital and Essential Drugs (LVED); estimated price of ixazomib provided by the manufacturer for the application for the inclusion into LVED; the prices of state procurement of drugs; and standard financial costs of medical care in Russia in 2017 were used.

Results. The cost of a quality-adjusted life year in patients with MM, who received at least one line of prior treatment, was lower in case of a triple schedule with ixazomib than in case of the schedule with carfilzomib, compared with the combination of lenalidomide and dexamethasone (7.01 and 7.92 million RUB; and 2.07 and 9.08 million RUB in the population with a high risk of chromosome aberrations, respectively). The results of the budget impact analysis showed that the introduction of ixazomib into the clinical practice would save 992.09 million RUB (4.18%) in the first three years. The sensitivity analysis showed that the results of modelling were robust to the changes of the input parameters.

Conclusion. The cost of a quality-adjusted life year is lower for the schedule with ixazomib than for the schedule with carfilzomib compared to lenalidomide and dexamethasone combination. This suggests that the inclusion of ixazomib into the LVED will be a cost-effective solution. The introduction of ixazomib into the clinical practice will reduce the burden of additional costs connected with the use of novel drugs for the treatment of MM.

KEYWORDS: multiple myeloma (MM), ixazomib, carfilzomib, lenalidomide, budget impact analysis, cost-utility analysis.

For citations: Pyadushkina E. A., Boyarskaya T. V. Pharmacoeconomic Analysis of Ixazomib Combined with Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2018; 1(31): 52–67.

ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) – В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [1].

По данным официальной статистики Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена в 2016 г. в Российской Федерации всего зарегистрировано 3848 впервые выявленных случаев ММ и иммунопролиферативных новообразований (коды по МКБ-10 C88, C90), стандартизированный показатель заболеваемости для обоих полов в 2016 г. составил 1,57 на 100 тыс. населения, «грубый» показатель – 2,62 на 100 тыс. населения. Абсолютное число умерших в РФ в 2016 г. от ММ и плазмоклеточных новообразований (код по МКБ-10 C90) составило 2535 человек, стандартизированный показатель смертности для обоих полов составил 0,98 на 100 тыс. населения, «грубый» показатель – 1,73 на 100 тыс. населения [2].

В настоящее время главная цель лечения ММ заключается в продлении общей выживаемости (ОВ). Данный показатель в разных странах варьирует и зависит от качества оказываемой медицинской помощи. До эры лечения бортезомибом 5-летняя ОВ при ММ не превышала 15–20%, но в период с 2004 по 2011 гг. отмечается ее значимое увеличение. Прогресс особенно очевиден в экономически развитых странах. Это связано с качественными изменениями лечения ММ, включающими использование новой, таргетной терапии, в частности бортезомибом и леналидомидом [3].

Тактика ведения больных моложе 65 лет и пожилых больных отличается. Для лечения первичных больных ММ моложе 65 лет без серьезной сопутствующей патологии используют высокодозную химиотерапию (ВХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК).

Больным старше 65 лет или молодым больным с тяжелыми сопутствующими заболеваниями следует рекомендовать комбинации на основе новых лекарственных препаратов (ЛП) без ВХТ с последующей ауто-ТГСК [1, 4, 5]. После 2011 г. возможности терапии пополнились новыми агентами, влияющими на патогенетические механизмы развития ММ и направленными на увеличение выживаемости пациентов с ММ, среди которых следует отметить представителей основных классов противомиеломных препаратов: иксазомиб и карфилзомиб в группе ингибиторов протеасом, помалидомид в группе иммуномодуляторов, даратумумаб и элутузумаб в группе моноклональных антител и ингибитор гистондеацетилазы – панобиностат [6].

В конце 2017 г. на территории Российской Федерации зарегистрирован новый обратимый ингибитор протеасом, показанный в составе комбинированной терапии с леналидомидом и дексаметазоном у пациентов с ММ, получивших ранее как минимум одну линию терапии, иксазомиб, который может применяться в амбулаторных условиях благодаря форме выпуска для приема внутрь.

Согласно современным клиническим рекомендациям Национальной онкологической сети США (англ. National Comprehensive Cancer Network, NCCN) и Европейского сообщества медицинской онкологии (англ. European Society for Medical Oncology, ESMO), опубликованных в 2017 г., иксазомиб, элутузумаб и карфилзомиб (все препараты в комбинации леналидомидом и дексаметазоном) являются предпочтительными схемами лечения пациентов с ММ, ранее получивших терапию. Иксазомиб в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном и карфилзомиб в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном являются методами выбора и рекомендованы для лечения ММ у пациентов, получивших ранее как минимум одну предшествующую линию терапии [7, 8].

Согласно рекомендациям Международной рабочей группы по миеломе (англ. International Myeloma Working Group, IMWG) 2016 г. единственной комбинацией, рекомендуемой пациентам с рецидивирующей или рефрактерной ММ при наличии почечной недостаточности (при уровне клиренса креатинина ≥ 30 мл/мин), является комбинация иксазомиба, дексаметазона и леналидомида [9].

Заключение Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (англ. National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) по оценке применения иксазомиба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном у пациентов с ММ, получивших ранее как минимум одну линию предшествующей терапии, в настоящее время находится в процессе разработки, однако, по предварительной версии данное вмешательство рекомендуется к применению у целевой группы пациентов после 2 или 3 предыдущих линий терапии [10]. Карфилзомиб в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном не рекомендуется для лечения пациентов с ММ, получивших ранее как минимум одну линию предшествующей терапии, в связи с экономической нецелесообразностью [11]. В настоящее время также находятся в процессе разработки заключения NICE по оценке элутузумаба и даратумумаба у пациентов с ММ [12, 13] и карфилзомиба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном в терапии рецидивирующей/рефрактерной ММ [14].

В предварительном проекте Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению лимфо-пролиферативных заболеваний в 2016 г. для лечения рецидивов ММ рекомендуются комбинация карфилзомиба, леналидомида и дексаметазона [5]. В клинических рекомендациях Минздрава России по ММ у взрослых в 2014 г. комбинация карфилзомиба, леналидомида и дексаметазона, также как даратумумаба с леналидомидом и дексаметазоном и элутузумаба с леналидомидом и дексаметазоном, рекомендуются для лечения рецидивов ММ [1]. Однако, в настоящий момент в отечественной инструкции даратумумаба не предусмотрено его применение в данной комбинации и он не продается на территории РФ, а данных по цене элутузумаба недостаточно для анализа (имеются данные только по двум незавершенным аукционам в 2017 году). В то же время карфилзомиб в 2017 г. решением комиссии Минздрава РФ рекомендован к включению в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП) на 2018 г., который впоследствии был утвержден распоряжением Правительства РФ от 23.10.2017 г. № 2323-р [15], что и определило выбор этой комбинации альтернативой для сравнения.

В условиях ограниченного финансирования серьезным ограничением является проблема высокой сто-

имости инновационных таргетных препаратов. Таким образом, рациональный выбор технологии здравоохранения, претендующей на включение в ограничительные перечни и программы возмещения, должен основываться на оценке оптимального соотношения затрат и эффективности [16, 17], что определяет необходимость проведения клинико-экономических исследований (КЭИ) новых препаратов.

Анализ «затраты-эффективность», «затраты-полезность» и анализ влияния на бюджет (АВБ) являются частью комплексной оценки ЛП и направлены на оценку сравнительной клинической эффективности и безопасности ЛП и финансовых последствий его применения [18-20]. С момента принятия Постановления Правительства РФ от 28.08.2014 г. № 871 «Об утверждении правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи», анализ «затраты-эффективность», «затраты-полезность» и АВБ являются основными видами экономического анализа, результаты которых представляются в Минздрав России в качестве обоснования включения препаратов в перечни ЛП для медицинского применения (ПЖНВЛП, перечень дорогостоящих ЛП, перечень ЛП для обеспечения отдельных категорий граждан) [21].

В настоящее время в Российской Федерации отсутствуют КЭИ по сравнению иксазомиба с уже применяемыми в текущей практике по данным показаниям и включенными в ПЖНВЛП препаратами, а также последствиям для бюджета системы здравоохранения от его внедрения в клиническую практику.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность обозначенной проблемы определила цели настоящего исследования:

1. Оценить экономическую целесообразность применения иксазомиба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном у пациентов с ММ, получивших ранее как минимум одну линию предшествующей терапии.
2. Оценить влияние внедрения иксазомиба на бюджет системы здравоохранения РФ, как нового подхода к лечению рецидивирующей и/или рефрактерной ММ у взрослого населения, в рамках реализации Программы государственных гарантий (ПГГ) бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

Для достижения первой цели были решены следующие задачи:

- анализ доступных литературных источников с целью сбора данных для моделирования клинико-экономической эффективности применения сравниваемых схем терапии (иксазомиб + леналидо-

мид + дексаметазон; карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон; двойная комбинация леналидомид + дексаметазон) у пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной ММ в рамках глобальной фармакоэкономической модели;

- расчет затрат с позиции системы здравоохранения РФ в модели при применении комбинации иксазомиб + леналидомид + дексаметазон и сравниваемых схем терапии ММ;
- анализ эффективности затрат с расчетом инкрементного показателя «затраты/полезность» для рассматриваемых схем комбинированного лекарственного лечения у взрослых пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной ММ, получивших ранее как минимум одну линию терапии.

Для достижения второй цели были решены следующие задачи:

- расчет затрат на таргетную лекарственную терапию взрослых пациентов с ММ, получивших ранее как минимум одну линию предшествующей терапии, в текущей практике российского здравоохранения;
- анализ влияния на бюджет с расчетом ожидаемой разницы в затратах системы здравоохранения РФ на терапию рецидивирующей и/или рефрактерной ММ без иксазомиба и при включении иксазомиба в перечни ЛП для медицинского применения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методика проведения анализа «затраты-полезность»

КЭИ проводилось с использованием глобальной модели, разработанной на основе пакета Excel для национальной системы здравоохранения Великобритании и адаптированной к условиям здравоохранения РФ, с использованием метода «затраты-полезность» тройной комбинации иксазомиб + леналидомид + дексаметазон у пациентов с ММ, получивших ранее как минимум одну линию предшествующей терапии.

Альтернативами сравнения являются схемы, рекомендованные и одобренные для применения в условиях здравоохранения РФ, включающие препараты из ПЖНВЛП:

- леналидомид + дексаметазон;
- карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон.

Модель позволяет адаптировать ее для использования в разных странах, что дает возможность провести анализ в соответствии с российской практикой ведения пациентов с ММ.

Описание общей структуры модели

В настоящем исследовании использовалась модель распределенной выживаемости (partitioned survival

model, PSM), также называемая моделью расчета площади под кривой (area under the curve model, AUC)¹.

Временной горизонт модели включает всю продолжительность жизни больных, определяемую как период, в течение которого ожидается смерть более чем 99% пациентов, принимающих анализируемую двойную схему терапии (леналидомид + дексаметазон) или 25 лет, если 99%-ый порог не достигнут.

В модели используются три состояния, представляющие собой общепринятые показатели в онкологии – это пред-прогрессия, пост-прогрессия и смерть. Структура модели изображена на рисунке 1.

Смертность моделируется как обусловленная заболеванием, поскольку смертность от всех причин считается незначительной вследствие характера (рецидивирующего и рефрактерного) течения ММ.

Показатели клинической эффективности и безопасности, используемые для оценки потребления ресурсов здравоохранения в модели, такие как частота наилучшего общего ответа, частота развития клинически значимых НЯ, частота назначения и состав сопутствующей терапии, риск госпитализаций и данные о качестве жизни, связанном с состоянием здоровья в модели, определены для схем леналидомид + дексаметазон и иксазомиб + леналидомид + дексаметазон главным образом по данным РКИ TOURMALINE-MM1 [23] в двух промежуточных отчетных точках, для схемы карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон – по данным РКИ ASPIRE [24, 25] и непрямого сравнения и сетевого мета-анализа РКИ [26].

В анализе «затраты-полезность» оценивается доля пациентов, у которых не было прогрессирования, у которых отмечена прогрессия (живы) или смерть в любой момент времени. Оценка прогрессирования заболевания используется для выявления различий в использовании ресурсов в периодах пре- и пост-прогрессии (т. е. рутинного ухода, госпитализаций, лечения нежелательных явлений (НЯ), связанных с лечением, терапии после прогрессирования) и качества жизни, связанного с состоянием здоровья пациента.

В исследовании TOURMALINE-MM1 прогрессия определялась как время от даты рандомизации

¹ Модель распределенной выживаемости является золотым стандартом в случаях, когда естественное течение заболевания может быть смоделировано ограниченным числом состояний здоровья, симуляции последовательных линий лечения не требуется, и функции выживаемости доступны для всех компараторов [22]. Модель не учитывает вероятности перехода между состояниями, оценивая каждый клинический исход, конечную точку (такие как время до выбывания, время до прогрессирования и время до смерти) независимо друг от друга в соответствии с опубликованными клиническими данными, поскольку в РКИ данные по критериям выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ), как правило, представлены конкретными цифрами. Этот подход также позволяет включить в модель внешние данные ОВ для анализа чувствительности или в случае, если данных из РКИ по препарату недостаточно.

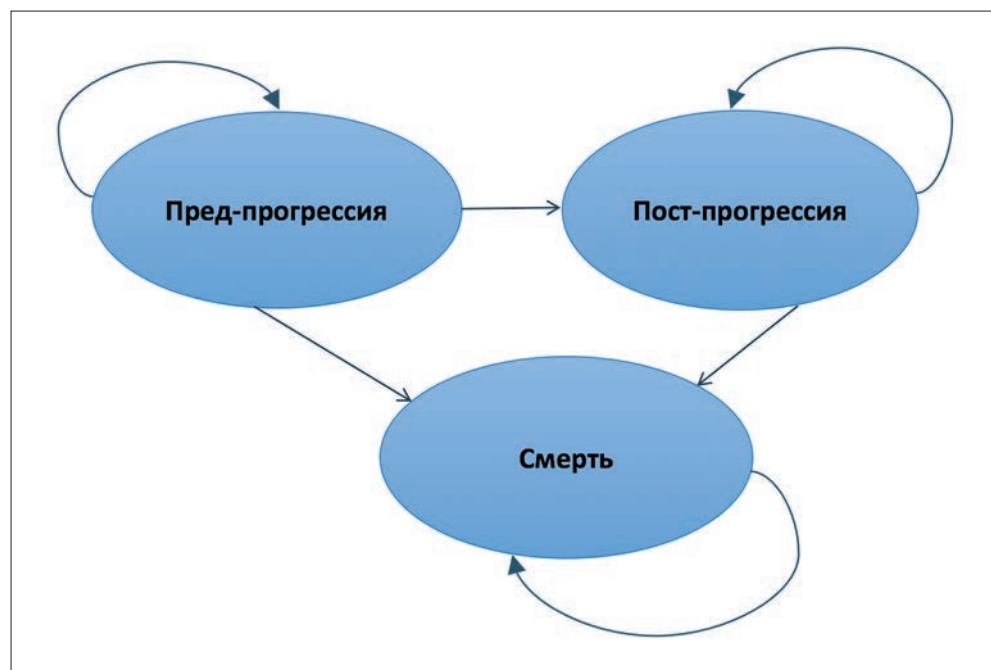


Рис. 1. Структура модели для оценки клинико-экономической эффективности схем комбинированного лекарственного лечения рецидивирующей и/или рефрактерной ММ.

до даты прогрессирования или смерти. Пациенты, которые не прогрессировали или не умирали, подвергались цензурированию, в случае если они были потеряны для наблюдения или выбывали, оценка выживаемости всех пациентов проводилась каждые 12 недель до окончания исследования. Данные ВБП и ОВ были подвергнуты цензурированию, поскольку не все пациенты достигли состояния прогрессирования или смерти в процессе анализа. Время на терапии в РКИ определяли как время от даты рандомизации до момента последнего приема исследуемой схемы.

Модель включает оценку доли пациентов, которые живы и которые получают лечение в любой момент времени, общая конечная точка выживаемости используется для учета различий в сохраненных годах жизни и сохраненных годах жизни, скорректированных с учетом качества QALY (англ. quality adjusted life years), накопленных до и после прогрессирования

между сравниваемыми схемами терапии, и для учета различий в стоимости лечения.

Во всех случаях для конечных точек ВБП, ОВ и времени на терапии из данных РКИ TOURMALINE-MM1 было выведено уравнение риска для определения коэффициента, используемого для оценки смещения показателей для схемы с иксазомибом и позволяющего обеспечить совместимость с данными мета-анализа [26] с учетом отношения рисков, используемых для определения эффективности других компараторов относительно двойной терапии (леналидомид + дексаметазон).

В таблице 1 представлены результаты РКИ TOURMALINE-MM1 [23] и РКИ ASPIRE [24] по критерию выживаемости без прогрессирования для иксазомиба и карфилзомиба (оба препарата в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном) у взрослых пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной ММ, ранее получивших как минимум одну линию предшествующей терапии.

Таблица 1. Результаты РКИ [23, 24] для тройных схем с иксазомибом и карфилзомибом у взрослых пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной ММ, ранее получавших лечение

Вмешательство	Препарат сравнения	Критерий эффективности	Источник	ОУ* (95% ДИ**)
Иксазомиб + леналидомид + дексаметазон	Плацебо + леналидомид + дексаметазон	Выживаемость без прогрессирования	Moreau P. et al, 2016 [23]	0,74 (0,59; 0,94)
Карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон	Леналидомид + дексаметазон		Stewart A. et al, 2015 [24]	0,69 (0,57; 0,83)

* Отношение угроз (ОУ) = 1,0 соответствует отсутствию различий в эффективности; ОУ < 1,0 – комбинация иксазомиб + леналидомид + дексаметазон или комбинация карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон эффективнее комбинации леналидомид + дексаметазон; ОУ > 1,0 – комбинация леналидомид + дексаметазон эффективнее комбинации иксазомиб + леналидомид + дексаметазон или комбинации карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон.

** ДИ – доверительный интервал. Показывает различие вероятностей наступления изучаемого исхода в сравниваемых группах: если ДИ включает 1, то вероятности не различаются, если ДИ не включает 1 – вероятности различаются.

Критериями оценки эффекта в модели являются число сохраненных лет жизни, а также число сохраненных лет жизни с поправкой на качество (QALY). Оценка эффективности затрат на иксазомиб по сравнению с альтернативными стратегиями проводится с позиции системы здравоохранения, таким образом, в модели учитываются только прямые медицинские затраты. Ставка дисконтирования в модели, отражающая снижение ценности отдаленных последствий в настоящий момент, принята равной 5% годовых и используется для дисконтирования как затрат, так и исходов [19].

Основные популяционные характеристики пациентов, указанные в модели, такие как средний возраст, распределение по полу, площадь поверхности тела и средний вес соответствуют характеристикам пациентов, участвовавших в РКИ TOURMALINE-MM1 (иксазомиб, леналидомид и дексаметазон) [23] и ASPIRE (карфилзомиб, леналидомид и дексаметазон) [24, 25].

Исходы в модели оцениваются для двух целевых групп пациентов из РКИ [23]: 1) всех взрослых пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной ММ, получивших ранее как минимум одну линию предшествующей терапии; и 2) пациентов с наличием хромосомных aberrаций (высокий риск). Выбор второй группы связан с тем фактом, что хромосомные aberrации при ММ с помощью стандартного цитогенетического метода выявляют примерно у 20–60% больных. Применение методики флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) позволяет обнаружить хромосомные изменения в 89% случаев. Частота этих нарушений нарастает при прогрессировании болезни [27]. В РКИ TOURMALINE-MM1 [23] определялись следующие хромосомные aberrации: делеция 17 хромосомы (del(17p)), транслокация между 4 и 14 хромосомами [t (4; 14)], или транслокация между 14 и 16 хромосомами [t (14; 16)].

Расчет затрат в модели

Модель учитывает следующие виды прямых медицинских затрат:

- на лекарственные препараты и их введение;
- сопутствующую терапию (лечение, не связанное с протоколами ведения пациентов с ММ, но часто применяемое в этой группе пациентов);
- посещения специалистов и диагностические тесты, включая необходимые лабораторные анализы и посещения при назначении новой терапии, и последующее рутинное наблюдение, и анализы крови в процессе терапии;
- госпитализации, связанные с течением заболевания, в том числе пребывание в специализированном отделении стационара, за исключением коррекции НЯ от терапии;
- ресурсы, используемые для коррекции НЯ от терапии, при этом показатели частоты и тяжести НЯ взяты из ключевых РКИ препаратов, включенных в анализ;
- затраты в периоде пост-прогрессии, когда часть пациентов в модели переходит на следующие линии терапии, учитываются затраты на ЛП, введение, наблюдение за пациентами на терапии и прекратившимися лечение, коррекцию НЯ и на связанные с течением болезни госпитализации в стационар.

Цены ЛП определены на основе реестра предельных зарегистрированных цен на препараты из ПЖНВЛП [28]; предельных оптовых надбавок, утвержденных в регионах РФ и средневзвешенного с учетом численности населения размера предельной оптовой надбавки в РФ [29, 30] с НДС; а также средневзвешенных оптовых цен по данным государственных закупок в регионах РФ в 2017 г. Цена карфилзомиба, включенного в ПЖНВЛП решением комиссии Минздрава РФ от 30.08.2017 на момент окончания расчетов (январь 2018 г.) еще не была зарегистрирована, поэтому в расчетах использовалась цена упаковки, озвученная в трансляции заседания комиссии, планируемая к регистрации, равная 64 000 руб.² [31]. С учетом средневзвешенной предельной оптовой надбавки в РФ 12,06% и НДС 10%, а также тем, что на один 28-дневный цикл расходуется 6 флаконов, стоимость 1 цикла терапии карфилзомибом составила 473 932,80 руб.

Цена иксазомиба ввиду отсутствия у препарата зарегистрированной цены представлена компанией-производителем по состоянию на декабрь 2017 г. в случае подачи заявки на включение препарата в ПЖНВЛП с оптовой надбавкой и НДС. Поскольку на цикл требуется 1 упаковка препарата, стоимость цикла составила 246 532 руб. соответственно.

Режим дозирования ЛП определен на основании инструкций по медицинскому применению [32–35] и клинических рекомендаций по лечению ММ [1, 5]. Для карфилзомиба, дозируемого по-разному в разные дни цикла и разные циклы, число введений рассчитывалось в зависимости от цикла терапии. Количество первичных упаковок препаратов (флаконов, шприцев, таблеток), необходимое для каждого введения пациенту определено на основании рекомендуемой схемы терапии с учетом дозировки ЛП в упаковке (табл. 2). Необходимое для одного введения количество препарата, дозируемого по площади поверхности тела (карфилзомиб), определено из расчета средней площади поверхности тела, равной 1,87 м², по данным РКИ TOURMALINE-MM1 [23].

² На момент публикации цена упаковки карфилзомиба в реестре предельных отпускных цен зарегистрирована в размере 64 345,00 руб., что ниже цены использованной в расчетах.

Таблица 2. Цены на ЛП и режим дозирования, используемые в модели

Наименование лекарственного препарата	Лекарственная форма, дозировка, упаковка (полная)	Режим дозирования	Цена упаковки (оптовая с НДС), руб.
Иксасомиб	Капсулы по 4 мг, 3 шт. блистеры – пачки картонные	4 мг внутрь 1 раз в неделю в 1–й, 8–й, 15–й дни каждого 28–дневного цикла	246 532,00
Карфилзомиб	Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 60 мг – флаконы (1) – пачки картонные	20 мг/м ² в виде в/в инфузии в дни 1 и 2 цикла 1, затем 27 мг/м ² в дни 8, 9 и 15, 16 цикла 1. Циклы 2–12: по 27 мг/м ² в 1, 2, 8, 9, 15, 16 дни каждого 28–дневного цикла. С цикла 13: 27 мг/м ² в 1, 2, 15, 16 дни каждого 28–дневного цикла	78 888,61
Леналидомид	Капсулы, 25 мг, 21 шт. – флакон (1) – пачки картонные	25 мг внутрь ежедневно в течение 21 дня каждого 28–дневного цикла	220 135,00
Дексаметазон	Таблетки по 10 мг, (контурная ячейковая упаковка 30x2) 60 шт. – пачки картонные	40 мг внутрь 1 раз в день в 1, 8, 15 и 22 день каждого 28–дневного цикла	783,96

Затраты на одно введение препарата, связанные не с самим ЛП, а непосредственно с его внутривенной инфузией, для карфилзомиба рассчитывались на основании норматива финансовых затрат на один случай лечения в условиях дневных стационаров за счет средств обязательного медицинского страхования (ОМС) по Программе государственных гарантий (ПГГ) на 2017 г. [36] (11 919,10 руб.) с учетом поправочного коэффициента 0,9, коэффициента затратно-кости (КЗ) для соответствующей клинико-статистической группы (КСГ) (0,5 для КСГ 49 «Злокачественное новообразование без специального противоопухолевого лечения» по состоянию на 2017 г. [37]) и средней длительности пребывания в дневном стационаре по профилю «Онкология», равной 6,63 дней (рассчитана на основании статистических данных за 2015 г. [38]). Таким образом, стоимость одного внутривенного введения карфилзомиба составила 808,41 руб.

Для иксасомиба, леналидомида и дексаметазона затраты на введение не учитывались, т. к. данные препараты выпускаются в форме для приема внутрь и пациент принимает их самостоятельно.

Стоимость лекарственных препаратов сопутствующей терапии, не связанной с протоколами ведения ММ, определена на основании средневзвешенных оптовых цен по данным государственных закупок в регионах РФ в 2017 г.

Затраты на посещения специалистов – онкологов и онкогематологов, – рассчитывались на основании норматива финансовых затрат за счет средств ОМС по ПГГ на 2017 год [36]. Стоимость диагностических тестов отдельно не учитывалась согласно допущению об оплате всех необходимых тестов в рамках посещения.

Расчет затрат на госпитализации, связанные с течением ММ, в соответствии с ПГГ проводился за законченный случай лечения заболевания, включенного в соответствующую группу заболеваний (в том числе клинико-статистические группы (КСГ) заболеваний)

[36, 37]. Для расчета стоимости законченного случая стационарного лечения ММ был использован соответствующий КЗ (3,46) по КСГ 143 «Лекарственная терапия при других злокачественных новообразованиях лимфоидной и кроветворной тканей, взрослые», таким образом, стоимость госпитализации составила 75 588,30 руб.

Затраты на коррекцию серьезных НЯ 3-4-й степени выраженности на фоне приема ЛП для терапии ММ рассчитывались, исходя из допущения о необходимости оказания пациентам в таком состоянии помощи в условиях круглосуточного стационара. В соответствии с этим расчет затрат производился по законченному случаю лечения на основе КСГ [36, 37]. Частоты таких НЯ для сравниваемых схем терапии определены по результатам РКИ, включенных в мета-анализ [26]: РКИ TOURMALINE-MM1 [23] для схем леналидомид + дексаметазон и иксасомиб + леналидомид + дексаметазон и РКИ ASPIRE [24, 25] для схем карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон, и стоимость их коррекции, представлены в таблице 3.

Результаты сравнительного анализа схем в модели представлены в виде следующих показателей:

- общие затраты;
- общие годы жизни;
- годы жизни с поправкой на качество (QALY);
- инкрементные затраты;
- инкрементные годы жизни;
- инкрементные QALY;
- инкрементные затраты/QALY.

Инкрементные показатели ICER (англ. incremental cost-effectiveness ratio) рассчитаны в сравнении с двойной схемой с наименьшей стоимостью лечения для тройных схем иксасомиб + леналидомид + дексаметазон и карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон. В России отсутствует утвержденный порог готовности платить за QALY, таким образом, итогом анализа затратной эффективности стало сопоставление полученных значений ICER/QALY для тройных схем терапии – новой

Таблица 3. Частота и стоимость коррекции НЯ 3 и 4 степени выраженности при назначении схем леналидомид + дексаметазон, иксазомиб + леналидомид + дексаметазон, карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон

Нежелательное явление 3-й и 4-й степени при лечении ММ	Частота НЯ, %			Затраты на законченный случай, руб.
	иксазомиб + леналидомид + дексаметазон	леналидомид + дексаметазон	карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон	
Анемия	11,5	16,9	17,9	24 467,89
Диарея	7,8	2,2	3,8	12 889,33
Инфекция верхних дыхательных путей	0,8	0,8	4,1	7646,22
Ишемическая болезнь сердца	0,6	0,8	3,3	46 204,99
Легочная эмболия	2,2	2,2	3,1	46 204,99
Нейтропения	43,3	34,3	29,6	23 812,50
Новая первичная злокачественность	0,3	0,6	1,0	95 905,39
Периферическая нейропатия	0,3	0,8	–	22 283,26
Пневмония	10,1	10,8	12,5	28 181,77
Почечная недостаточность	1,7	4,7	3,3	36 264,91
Рвота	1,1	0,6	–	12 889,33
Сердечная недостаточность	2,5	1,9	3,8	25 341,74
Сыпь	5,6	1,4	1,3	16 166,28
Тромбоз глубоких вен	0,6	0,8	–	18 569,38
Тромбоцитопения	21,2	6,1	16,6	22 720,18
Утомление	3,9	2,5	7,7	13 763,19

«–» означает, что данное НЯ не оценивалось в РКИ и данные по частоте отсутствуют

комбинации иксазомиба с леналидомидом и дексаметазоном и комбинации карфилзомиба с леналидомидом и дексаметазоном, поскольку схема с карфилзомибом одобрена к применению в условиях здравоохранения РФ и карфилзомиб включен в перечень ЖНВЛП.

Анализ чувствительности

С целью оценки влияния допущений на результаты расчетов, в том числе на величину инкрементного показателя эффективности затрат, проводился вероятностный и однофакторный анализ чувствительности результатов анализа к изменениям значений входных параметров. В результате анализа чувствительности были определены параметры, к изменению которых модель наиболее чувствительна.

Методика проведения анализа влияния на бюджет

Построенная на базе программного обеспечения Microsoft Excel модель предназначена для оценки влияния внедрения иксазомиба на расходы бюджета системы здравоохранения РФ в рамках реализации ПГТ в течение 3 лет на терапию рецидивирующей и/или рефрактерной ММ леналидомид-содержащими схемами у взрослых пациентов, получивших ранее как минимум одну линию предшествующей терапии.

В модели рассчитываются общие ожидаемые годовые расходы здравоохранения на лекарственную терапию в трехлетний период, включая расходы на закуп-

ку и введение ЛП в составе схем таргетной терапии, а также расходы на терапию НЯ в рамках двух альтернативных сценариев лечения (до и после внедрения иксазомиба в клиническую практику):

- сценарий «без иксазомиба» – базовый; описывает расходы на терапию ММ ЛП, входящими в действующий на момент выполнения исследования ПЖНВЛП (леналидомид, дексаметазон, карфилзомиб);
- сценарий «с иксазомибом» – альтернативный; описывает прогнозируемое изменение расходов ПГТ в случае включения в ПЖНВЛП препарата иксазомиб с постепенным увеличением доли иксазомиб-содержащей схемы в течение 3 лет.

Влияние на бюджет здравоохранения определено как разница в затратах на лекарственное лечение целевой популяции пациентов между базовым и альтернативным сценарием (текущей и ожидаемой практикой) лекарственной терапии за указанный временной период.

Целевая популяция

Расчет целевой группы пациентов проводился исходя из общей численности взрослых пациентов с диагнозом ММ, установленным впервые в жизни, на основании данных государственного статистического наблюдения Московского научно-исследовательского онкологического института имени П. А. Герцена в 2014–2016 гг. и прогнозирования экспоненциальной зависимости на последующие 3 года (табл. 4), доли

Таблица 4. Расчет целевой популяции в базовой версии модели по РФ по годам

Показатель	Текущий год	Последующие годы		
		Год 1	Год 2	Год 3
Число взрослых пациентов с ММ и лимфопролиферативными новообразованиями (С88, С90)	4195	4515	4891	5281
Доля получающих терапию	98,4%			
Доля пациентов, у которых отмечен рецидив на фоне или после приема бортезомиб-содержащих схем первой линии, перешедших на вторую линию терапии	53,0%			
Доля пациентов, получающих леналидомид во второй линии терапии	82,5%			
Число пациентов с ММ, которым могут быть назначены схемы: леналидомид + дексаметазон, иксазомиб + леналидомид + дексаметазон, карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон	1805	1943	2104	2272

пациентов, получающих терапию, доли пациентов, у которых отмечен рецидив на фоне или после приема бортезомиб-содержащих схем первой линии, перешедших на вторую линию терапии и доли пациентов, которым могут быть назначены леналидомид-содержащие схемы второй линии терапии, определенных по данным экспертного опроса специалистов-гематологов из разных регионов РФ.

Расчет затрат здравоохранения

Затраты на лекарственные препараты в составе схем терапии ММ, введение препаратов и коррекцию НЯ от терапии определены аналогично таковым в анализе «затраты-полезность». В базовом анализе по умолчанию расчет дорогостоящих препаратов (иксазомиба, карфилзомиба, леналидомида) ведется по ценам ЖНВЛП в расчете на упаковку, для дексаметазона, входящего в состав схем – на мг препарата.

Распределение долей пациентов по схемам терапии в базовом и альтернативном сценариях

Распределение долей пациентов, получающих терапию сравниваемыми схемами до внедрения иксазомиба, а также прогнозируемое распределение долей при внедрении иксазомиба в течение текущего года и по-

следующих 3 лет в модели определено по данным маркетингового исследования компании Takeda (табл. 5).

Доли перехода на иксазомиб, т. е. «поглощения» иксазомибом препаратов сравнения в модели прописаны следующим образом: по умолчанию на иксазомиб переходят пациенты с тройной схемы с карфилзомибом как наиболее дорогостоящей, при этом предполагается, что «поглощения» иксазомибом доли стандартной и наиболее часто назначаемой схемы леналидомид + дексаметазон нет.

Анализ чувствительности

На завершающем этапе был проведен анализ чувствительности модели влияния на бюджет, демонстрирующий колебания результатов моделирования при изменении одного входного параметра, в то время как остальные остаются неизменными. Варьируемым параметром была выбрана цена упаковки иксазомиба, которая колебалась в пределах $\pm 15\%$ отклонений от исходной, после чего оценивалось соответствующее изменение результатов влияния на бюджет – разницы в общих затратах. Дополнительно рассчитывалась цена иксазомиба, при которой сохраняется экономическое преимущество альтернативного сценария над базовым.

Таблица 5. Доли анализируемых схем терапии рецидивирующей и/или рефрактерной ММ до и после внедрения иксазомиба

Препараты в составе схем	Текущий год	1-й год	2-й год	3-й год
Базовый сценарий				
Карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон	3%	7%	14%	18%
Леналидомид + дексаметазон	97%	93%	86%	82%
Всего:	100%	100%	100%	100%
Альтернативный сценарий				
Иксазомиб + леналидомид + дексаметазон	1%	3%	5%	8%
Карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон	2%	4%	9%	10%
Леналидомид + дексаметазон	97%	93%	86%	82%
Всего:	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ «затраты-полезность»

В сравнении с двойной комбинацией леналидомид + дексаметазон схема с иксазомибом у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ, получивших ранее как минимум одну линию предшествующей терапии, характеризуется большими общими затратами – 7,29 и 5,84 млн руб. соответственно. Основную долю составили затраты на препараты – 6,52 и 5,03 млн руб. соответственно (табл. 6). Помимо этого схема с иксазомибом требует больших затрат на сопутствующую терапию (456,1 и 427,7 тыс. руб.), однако, меньших затрат на ведение пациентов в ходе лечения (280,2 и 335,4 тыс. руб.) и коррекцию НЯ от терапии (35,7 и 41,3 тыс. руб.). В тоже время при сравнении двойной комбинации и комбинации с карфилзомибом наблюдается та же тенденция за счет более высоких затрат на приобретение карфилзомиба (8,86 и 5,03 млн руб.) и на сопутствующую терапию (496,8 и 427,7 тыс. руб.) соответственно. Так, общие затраты на терапию схемой с использованием карфилзомиба составляют 9,72 млн руб.

Показатель приращения эффективности затрат (ICER) на один сохраненный год качественной жизни (QALY) для иксазомиба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном в терапии пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ, получивших ранее как минимум одну линию предшествующей терапии, по сравнению с двойной комбинацией леналидомида и дексаметазона, составил 7 009 926 руб., тогда как

ICER/QALY для карфилзомиба в сравнении с двойной терапией выше и составил 7 919 569 руб. (рис 2).

В группе пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ, получивших ранее как минимум одну линию предшествующей терапии с высоким риском хромосомных aberrаций, в сравнении с двойной комбинацией леналидомид + дексаметазон схемы с иксазомибом и карфилзомибом характеризуются большими общими затратами 7,68 и 8,70 vs 4,38 млн руб., соответственно, в наибольшей степени обусловленными затратами на препараты – 6,66 и 7,89 vs 3,63 млн руб. соответственно (табл. 7). Помимо этого, схемы с иксазомибом и карфилзомибом требуют больших затрат на сопутствующую терапию (616,87 и 448,35 vs 378,83 тыс. руб.), на ведение пациентов в ходе лечения (364,63 и 347,47 vs 334,03 тыс. руб.).

Показатель приращения эффективности затрат (ICER) на один сохраненный год качественной жизни (QALY) для иксазомиба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном, по сравнению с двойной комбинацией леналидомида и дексаметазона, составил 2 066 402 руб., ICER/QALY для карфилзомиба в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном в сравнении с двойной терапией – 9 084 490 руб. (рис.2).

Результаты анализа чувствительности подтверждают полученные результаты и демонстрируют, что ICER для иксазомиба в составе комбинированной терапии с леналидомидом и дексаметазоном, как у всех пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ, получивших ранее как минимум одну линию предшествующей терапии, так и в группе высокого цитогене-

Таблица 6. Результаты клинко-экономического анализа для взрослых пациентов с ММ, получивших ранее как минимум одну линию предшествующей терапии

Параметры	Леналидомид + дексаметазон	Иксазомиб + леналидомид + дексаметазон	Карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон
Затраты, руб.			
Препараты и их введение	5 030 770	6 521 192	8 857 641
Сопутствующая терапия	427 656	456 055	496 830
Коррекция НЯ	41 332	35 694	21 415
Ведение больных с ММ (госпитализации и посещения специалистов)	335 371	280 177	343 612
Всего	5 835 130	7 293 118	9 719 498
в т. ч. в пре-прогрессии	5 277 408	6 802 937	9 150 665
в т. ч. в пост-прогрессии	557 722	490 181	568 834
Исходы			
Общее число лет жизни	4,256	4,539	4,944
Общее количество QALY	2,803	3,011	3,294
Инкрементные показатели (vs леналидомид + дексаметазон)			
Дополнительные затраты, руб.	–	1 457 988	3 884 369
Дополнительные годы сохраненной жизни	–	0,283	0,688
Дополнительные QALY	–	0,208	0,491
Дополнительные затраты/QALY, руб.	–	7 009 926	7 919 569

Таблица 7. Результаты клинико-экономического анализа для взрослых пациентов с ММ с высоким риском хромосомных aberrаций, получивших ранее как минимум одну линию предшествующей терапии

Параметры	Леналидомид + дексаметазон	Иксазомиб + леналидомид + дексаметазон	Карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон
Затраты, руб.			
Препараты и их введение	3 634 443	6 657 787	7 890 132
Сопутствующая терапия	378 830	616 867	448 354
Коррекция НЯ	29 730	36 447	18 911
Ведение больных с ММ (госпитализации и посещения специалистов)	334 031	364 627	347 472
Общие затраты	4 377 033	7 675 729	8 704 870
в т. ч. в пре–прогрессии	3 813 212	6 935 695	8 105 780
в т. ч. в пост–прогрессии	563 821	740 034	599 090
Исходы			
Общее число лет жизни	3,770	6,139	4,462
Общее количество QALY	2,461	4,057	2,937
Инкрементные показатели (vs леналидомид + дексаметазон)			
Дополнительные затраты, руб.	–	3 298 696	4 327 837
Дополнительные годы сохраненной жизни	–	2,369	0,692
Дополнительные QALY	–	1,596	0,476
Дополнительные затраты/ QALY, руб.	–	2 066 402	9 084 490



Рис. 2. Инкрементный показатель «затраты/полезность» (руб./QALY) для тройных комбинаций в сравнении с комбинацией леналидомид + дексаметазон.

нетического риска, наиболее чувствителен к неопределенности относительно долгосрочных клинических исходов, общей выживаемости, времени на терапии и выживаемости без прогрессирования.

Анализ влияния на бюджет

Результаты расчета пациентов на терапии для каждого из сценариев в целом по РФ приведены в таблице 8. Общее количество пациентов с рецидивирующей ММ, получавших ранее как минимум одну линию

терапии, начавшим получать помимо базовых леналидомид-содержащих схем комбинацию с иксазомибом, при использовании альтернативного сценария составило 58, 105 и 181 человек в первый, второй и третий год соответственно. Показано, что экономия бюджетных средств при внедрении иксазомиба в клиническую практику терапии рецидивов ММ с долями, равными 3%, 5% и 8% составит 174,77; 300,06 и 517,26 млн руб. в первый, второй и третий год соответственно (рис. 3).

Таблица 8. Расчет числа пациентов на терапии в каждом из сценариев

Терапия	Схема	Число пациентов на терапии		
		1-й год	2-й год	3-й год
Базовый сценарий	Карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон	136	294	408
	Леналидомид + дексаметазон	1806	1809	1863
	Всего:	1942	2103	2271
Альтернативный сценарий	Иксазомиб + леналидомид + дексаметазон	58	105	181
	Карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон	77	189	227
	Леналидомид + дексаметазон	1806	1809	1863
	Всего:	1941	2103	2271



Рис. 3. Анализ общих затрат в базовом и альтернативном сценариях с учетом числа пациентов, получающих терапию по схемам.

Таблица 9. Результаты анализа влияния на бюджет за три года, руб.

Терапия	Категория затрат	1-й год	2-й год	3-й год	1-3-й год
Базовый сценарий	На ЛП	6 506 052 011	7 925 126 094	9 100 908 835	23 532 086 940
	На терапию НЯ	44 250 682	48 938 440	53 476 660	146 665 782
	На введение ЛП	8 355 712	18 063 083	25 067 135	51 485 929
	Общие затраты	6 558 658 405	7 992 127 616	9 179 452 630	23 730 238 651
Альтернативный сценарий	На ЛП	6 335 266 469	7 632 104 224	8 595 794 946	22 563 165 639
	На терапию НЯ	43 894 363	48 346 324	52 455 966	144 696 653
	На введение ЛП	4 730 807	11 611 982	13 946 666	30 289 455
	Общие затраты	6 383 891 639	7 692 062 530	8 662 197 577	22 738 151 747
Разница	На ЛП	170 785 542	293 021 869	505 113 889	968 921 301
	На терапию НЯ	356 319	592 115	1 020 694	1 969 129
	На введение ЛП	3 624 904	6 451 101	11 120 469	21 196 475
	Общие затраты	174 766 766	300 065 086	517 255 053	992 086 904

Разница в затратах на лечение целевой группы пациентов с ММ схемами леналидомид + дексаметазон, иксазомиб + леналидомид + дексаметазон и карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон складывается, главным образом, за счет различий в стоимости иксазомиба и карфилзомиба (968,92 млн руб. из 992,09 млн руб. экономии) и в меньшей степени из разницы затрат на коррекцию НЯ и введение ЛПП – 1,97 и 21,20 млн руб. соответственно, суммарно за 3 года (табл. 9).

Проведенный анализ чувствительности показал, что при изменении цены упаковки иксазомиба в пределах $\pm 15\%$ новая практика ведения рецидивирующей и/или рефрактерной ММ (альтернативный сценарий с внедрением схемы с иксазомибом) остается экономически более целесообразной относительно текущей (без применения схемы иксазомиб + леналидомид + дексаметазон). Кроме того, показано, что преимущества альтернативного сценария сохраняются вплоть до 87% увеличения цены упаковки препарата, что, по-видимому, обусловлено значительно меньшей его стоимостью относительно карфилзомиба, долю которого оттягивает на себя иксазомиб.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате моделирования клинических эффектов, схемы с иксазомибом и карфилзомибом у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ММ показали более высокий результат по критериям выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости, нежели двойная терапия леналидомидом и дексаметазоном. В свою очередь, затраты на лечение пациентов являются достаточно высокими. Для схем с препаратами иксазомиб и карфилзомиб данные расходы, в первую очередь, обусловлены непосредственно высокой стоимостью самих препаратов, при этом прочие расходы, включая сопутствующую терапию, коррекцию НЯ и ведение пациента в ходе лечения, незначительны на фоне стоимости препаратов. При этом стоимость карфилзомиба в расчете на курс лечения в значительной степени превышает таковую для иксазомиба.

Стоимость дополнительного года качественной жизни (ICER/QALY) у пациентов с ММ, получивших ранее как минимум одну линию предшествующей терапии, в сравнении с комбинацией леналидомид + дексаметазон для тройной схемы с иксазомибом ниже, чем для схемы с карфилзомибом, 7,01 и 7,92 млн руб., и 2,07 и 9,08 млн руб. в популяции с высоким риском хромосомных аберраций соответственно.

Проведенный анализ влияния на бюджет показал, что внедрение иксазомиба в клиническую практику с постепенным увеличением доли иксазомиб – содержащей схемы в закупках с 3% до 8% в течение 3 лет позволит сократить бремя дополнительных расходов, связанное с применением инновационных лекарст-

венных препаратов в терапии ММ. Так, при назначении его у 3% пациентов в 1-й год, 5% во 2-й год и 8% в 3-й год экономическое преимущество альтернативного сценария (с применением иксазомиба) на расчетную популяцию больных, которым могут быть назначены леналидомид-содержащие схемы второй линии, составит 174,77; 300,06 и 517,26 млн руб., соответственно. Разница в общих затратах бюджета в пользу альтернативного сценария в течение трех лет, обусловленная стоимостью ЛПП, затратами на терапию НЯ и на введение ЛПП, составит 992,09 млн руб., что демонстрирует снижение расходов на 4,18% от исходного.

Необходимо отметить, что сравнительный анализ эффективности и безопасности рассматриваемых схем тройной терапии обладает рядом объективных ограничений. В частности, не прямое сравнение и сетевой мета-анализ иксазомиба с карфилзомибом (оба препарата в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном) у взрослых пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной ММ, ранее получивших от одной до трех линий терапии, используя комбинацию леналидомид с дексаметазоном в качестве общего контроля, основаны на допущениях в отношении гетерогенности характеристик популяций, включенных в РКИ [23–25]. Так, в РКИ TOURMALINE-MM1 [23], оценивающем иксазомиб в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном в сравнении с плацебо в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном на величину эффекта оказывал влияние «плацебо-эффект», в то время в РКИ ASPIRE [24] подобного влияния не наблюдалось, что в свою очередь могло бы привести к смещению результатов, которые следовало бы интерпретировать с осторожностью. Таким образом, в настоящем исследовании не оценивался показатель приращения эффективности затрат на один сохраненный год качественной жизни для схемы с иксазомибом в сравнении со схемой с карфилзомибом, а были сопоставлены полученные значения ICER/QALY для каждой из тройных схем терапии – новой комбинации иксазомиба с леналидомидом и дексаметазоном и комбинации карфилзомиба с леналидомидом и дексаметазоном, в сравнении с двойной комбинацией леналидомида и дексаметазона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стоимость дополнительного года качественной жизни в сравнении с комбинацией леналидомида и дексаметазона для тройной схемы с иксазомибом ниже, чем для схемы с карфилзомибом, что дает основания ожидать экономических преимуществ от применения иксазомиба при рецидивирующей или рефрактерной ММ в случае включения его в перечни лекарственных препаратов для медицинского применения. Внедрение иксазомиба в клиническую практику

позволит сократить бремя дополнительных расходов, связанное с применением инновационных лекарственных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации Минздрава России. Множественная миелома (ММ) у взрослых. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/schema.html?id=122#text> (дата обращения: 05.12.2017).
2. Каприна А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России. 2017: 250 с. ISBN 978-5-85502-227-8.
3. Лучинин А. С., Семочкин С. В., Минаева Н. В., Поздеев Н. М., Парамонов И. В. Эпидемиология множественной миеломы по данным анализа популяционного регистра Кировской области. Онкогематология. 2017; 3(12): 50–56. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-50-56.
4. Менделеева Л. П., Вотякова О. М., Покровская О. С., Рехтина И. Г., Дарская Е. И., Гальцева И. В., Капланов К. Д., Моторин Д. В., Самойлова О. С., Семочкин С. В., Скворцова Н. В., Соловьев М. В., Урнова Е. С., Савченко В. Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. Гематология и трансфузиология. 2016; 61 №1S (2): 1–24. DOI 10.18821/0234-5730-2016-61-1.
5. Абдурахманов Д. Т., Абузарова Г. Р., Аль-Ради Л. С. и др. Предварительный проект Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. 2016 г. URL: http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf (дата обращения: 15.10.2017).
6. Капланов К. Д., Широкова М. Н. Региональный регистр по множественной миеломе: его значение в эпоху новых препаратов. Современная Онкология. 2016; 18 (5): 10–15.
7. Kumar S. K., Callander N. S., Alsina M., Atanackovic D., Biermann J. S., Chandler J. C., et al. Multiple Myeloma. Version 3. 2017; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2017; 15(2), 230–269. URL: <http://www.nccn.org/content/15/2/230.full.pdf+html> (дата обращения: 11.12.2017).
8. Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P., Mateos M. V., Zamagni E., Avet-Loiseau H., et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2017; mdx096. URL: <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Multiple-Myeloma> (дата обращения: 11.12.2017).
9. Dimopoulos, M. A., Sonneveld, P., Leung, N., Merlini, G., Ludwig, H., Kastritis, E., Terpos, E. (2016). International Myeloma working group recommendations for the diagnosis and management of Myeloma-Related Renal Impairment. Journal of Clinical Oncology. 2016; 34(13): 1544–1557. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.0044.
10. National Institute for Health and Clinical Excellence. Appraisal consultation document. Ixazomib with lenalidomide and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10043/documents/appraisal-consultation-document-2> (дата обращения: 15.09.2017).
11. Carfilzomib for previously treated multiple myeloma. Technology appraisal guidance. Published: 19 July 2017. National Institute for Health and Clinical Excellence. URL: [nice.org.uk/guidance/ta457](https://www.nice.org.uk/guidance/ta457) (дата обращения: 15.09.2017).
12. Elotuzumab for multiple myeloma [ID 966]. National Institute for Health and Clinical Excellence. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10134> (дата обращения: 15.09.2017).
13. Daratumumab for multiple myeloma [ID 933]. National Institute for Health and Clinical Excellence. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10076> (дата обращения: 15.09.2017).
14. NICE Technology appraisal guidance. Multiple myeloma – carfilzomib (with lenalidomide and dexamethasone, after prior therapy) [ID677]. In development [GID-TAG511]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag511> (дата обращения: 05.12.2017).
15. Распоряжение Правительства РФ от 23.10.2017 N 2323-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2018 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
16. Мусина Н. З., Омеляновский В. В., Крашенинникова А. В. Ранняя оценка – новый подход повышения эффективности процесса разработки медицинских технологий. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016; 9(3): 53–59. DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.3.053-059.
17. Колбин А. С., Прасолов А. В., Максимкина Е. А., Балькина Ю. Е., Голант З. М., Полушин Ю. С., Курьев А. А., Виллом И. А. Модели анализа включений лекарственных средств в ограничительные перечни (на примере ЖНВЛП) 2016 г. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016; 9(1): 34–38. DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.1.034-038.
18. Сура М. В. Ограничительные перечни лекарственных препаратов. Нормативно-правовое регулирование, выполняемые функции, источники финансирования, правила формирования. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2017; 10(1): 46–56. DOI:10.17749/2070-4909.2017.10.1.046-056.
19. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утвержденные приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 23 декабря 2016 г. М.: ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава РФ. 2016. URL: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/12/MR-KE%60I-23.12.2016.pdf> (дата обращения: 06.12.2017).
20. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Приказ ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 23.12.2016 № 145-од. URL: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/> (дата обращения: 28.12.2016).
21. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 (ред. от 12.06.2017) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
22. Minacori R., Bonastre J., Lueza B., Marguet S., Levy P. How to model survival in cost-effectiveness analysis? Differences between Markov and partitioned survival analysis models. ISPOR 18th Annual European Congress Presentation, 11 November 2015, Milan, Italy (PRM 123). URL: https://www.ispor.org/research_pdfs/51/pdf-files/PRM123.pdf (дата обращения: 11.12.2017).
23. Moreau P., Masszi T., Grzasko N. et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2016; 374: 1621–1634. April 28, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1516282.
24. Stewart K., Rajkumar V., Dimopoulos, M. et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2015; 372: 142–152. January 8, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1411321.
25. Dimopoulos M. A., Stewart A. K., Masszi T., Špička I., Oriol A., Hájek R., Rajnics P. Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone vs lenalidomide-dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment. BloodCancerJournal. 2017; 7(4): e554.
26. Van Beurden-Tan C. H. Y., Franken M. G., Blommestein H. M. et al. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol. 2017; Apr 20; 35(12): 1312–1319. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.1663. Epub 2017 Feb 27.
27. Моисеев С. И., Салогуб Г. Н., Степанова Н. В. Современные принципы диагностики и лечения множественной миеломы. Пособие. СПб.: Издательство СПбГМУ, 2006: 39 с. URL: http://open.ifmo.ru/images/1/1b/94611_metod_mieloma.pdf (дата обращения: 17.12.2017).
28. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (дата обращения: 10.11.2017).

29. Предельные размеры оптовых и розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах РФ. Сайт Федеральной антимонопольной службы России. URL: <http://fas.gov.ru/documents/documentdetails.html?id=14727> (дата обращения: 21.11.2017).
30. Данные Федеральной службы государственной статистики. Оценка численности постоянного населения на 1 января 2017 г. и в среднем за 2016 г. (опубликовано 10.03.2017г.). URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/# (дата обращения: 27.10.2017).
31. Запись трансляции заседания комиссии МЗ РФ ЖНВЛП от 30.08.2017 г. (2:09:00). URL: <https://www.youtube.com/watch?v=leQT57jbaII&t=7761s> (дата обращения: 10.12.2017).
32. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Нинларо. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=853b84a0-44d9-46d2-be16-4348f04b6f7e&t=1f596ef3-066c-48aa-82c3-972c9014719a (дата обращения: 15.11.2017).
33. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Кипролис. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1ad34426-4d01-4cb3-aa3e-d07b0e815691&t=b66818a6-9721-4d2e-ac93-9b740decefc4 (дата обращения: 15.11.2017).
34. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Ревлимид. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. URL: http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=62efe662-6938-46a1-bf1c-7dc9192412c7&t=da69f460-ab89-473a-b414-c292c673db5c (дата обращения: 15.11.2017).
35. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Мегадексан. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. URL: http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d9c32321-51fd-43de-83e7-0c34da74e711&t=e5efe3ad-7771-4fef-ad40-7222e1d3fd5f (дата обращения: 15.11.2017).
36. Постановление Правительства РФ № 1403 от 19.12.2016 г. «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 гг.».
37. Письмо Минздрава России № 11-8/10/2-8266, ФФОМС N 12578/26/и от 22.12.2016 (ред. от 11.07.2017) «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».
38. Сборник «Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения. Основные показатели здравоохранения. Часть VI». Министерство здравоохранения Российской Федерации. Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Москва. 2016.
- REFERENCES**
1. Klinicheskiye rekomendatsii Minzdrava Rossii. Mnozhestvennaya miyeloma (MM) u vzroslykh. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/scheme.html?id=122#/text> (date of access: 05.12.2017).
2. Kaprina A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V. Zlokachestvennyye novooorzovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevayemost' i smertnost'). M.: MNIOI im. P. A. Gertsena – filial FGBU «FMITS im. P. A. Gertsena» Minzdrava Rossii. 2017: 250 s. ISBN 978-5-85502-227-8.
3. Luchinin A. S., Semochkin S. V., Minaeva N. V., Pozdeev N. M., Paramonov I. V. Epidemiology of Multiple Myeloma According to the Kirov Region Population Registers. *Oncohematology*. 2017; 3(12): 50–56. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-3-50-56.
4. Mendeleva L. P., Votyakova O. M., Pokrovskaya O. S., Rekhtina I. G., Darskaya E. I., Galtseva I. V., Kaplanov K. D., Motarin D. V., Samoylova O. S., Semochkin S. V., Skvortsova N. V., Soloviev M. V., Urnova E. S., Savchenko V. G. National clinical recommendations on diagnosis and treatment of multiple myeloma. *Hematology and Transfusiology*. 2016; 61 №1S (2): 1–24. DOI 10.18821/0234-5730-2016-61-1.
5. Abdurakhmanov D. T., Abuzarova G. R., Al'-Radi L. S. i dr. Predvaritel'nyy proyekt Rossiyskikh klinicheskikh rekomendatsiy po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolevaniy. 2016 g. URL: http://www.hematology.ru/oncohematology/standarts/clinical_guidelines-draft.pdf (date of access: 15.10.2017).
6. Kaplanov K. D., Shirokova M. N. The regional register of multiple myeloma: significance in the era of new drugs. *Journal of modern oncology*. 2016; 18 (5): 10–15.
7. Kumar S. K., Callander N. S., Alsina M., Atanackovic D., Biermann J. S., Chandler J. C., et al. Multiple Myeloma. Version 3. 2017; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2017; 15(2), 230–269. URL: <http://www.jnccn.org/content/15/2/230.full.pdf+html> (date of fcctss: 11.12.2017).
8. Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P., Mateos M. V., Zamagni E., Avet-Loiseau H., et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017; mdx096. URL: <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Multiple-Myeloma> (date of access: 11.12.2017).
9. Dimopoulos, M. A., Sonneveld, P., Leung, N., Merlini, G., Ludwig, H., Kastritis, E., Terpos, E. (2016). International Myeloma working group recommendations for the diagnosis and management of Myeloma-Related Renal Impairment. *Journal of Clinical Oncology*. 2016; 34(13): 1544–1557. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.0044.
10. National Institute for Health and Clinical Excellence. Appraisal consultation document. Ixazomib with lenalidomide and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TA10043/documents/appraisal-consultation-document-2> (date of access: 15.09.2017).
11. Carfilzomib for previously treated multiple myeloma. Technology appraisal guidance. Published: 19 July 2017. National Institute for Health and Clinical Excellence. URL: [nice.org.uk/guidance/ta457](https://www.nice.org.uk/guidance/ta457) (date of access: 15.09.2017).
12. Elotuzumab for multiple myeloma [ID 966]. National Institute for Health and Clinical Excellence. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10134> (date of access: 15.09.2017).
13. Daratumumab for multiple myeloma [ID 933]. National Institute for Health and Clinical Excellence. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10076> (date of access: 15.09.2017).
14. NICE Technology appraisal guidance. Multiple myeloma – carfilzomib (with lenalidomide and dexamethasone, after prior therapy) [ID677]. In development [GID-TAG511]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag511> (date of access: 05.12.2017).
15. Rasporyazheniye Pravitel'stva RF ot 23.10.2017 № 2323-r «Ob utverzhdenii perechnya zhizненно neobkhodimyykh i vazhneyshikh lekarstvennykh preparatov na 2018 god, a takzhe perechney lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobkhodimyykh dlya okazaniya meditsinskoy pomoshchi».
16. Musina N. Z., Omelyanovskiy V. V., Krashenninnikova A. V. Early health technologies assessment – new approach to improving the efficiency of the medical technology development process. *PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2016; 3: 53-59. DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.3.053-059 (in Russian).
17. Kolbin A. S., Prasolov A. V., Maksimkina E. A., Balykina Y. E., Golant Z. M., Polushin Y. S., Kurylev A. A., Vilyum I. A. Mathematical Model of Reimbursement Decision Making in Russia. Results of Vim List for 2016. *PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2016; 9(1): 34–38. DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.1.034-038
18. Sura M. V. Restrictive Lists of Drugs: Regulations, Functions, Sources of Finance, and Guidelines for Creation. *PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2017; 10(1):46–56. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.1.046-056
19. Metodicheskiye rekomendatsii po provedeniyu sravnitel'noy kliniko-ekonomicheskoy otsenki lekarstvennogo preparata. Utverzhdenyye prikazom FGBU «TSEKMP» Minzdrava Rossii

- от 23 декабря 2016 г. М.: FGBU «TSEKKMP» Minzdruva RF. 2016. URL: <https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/12/MR-KE%60I-23.12.2016.pdf> (date of access: 06.12.2017).
20. Metodicheskiye rekomendatsii po otsenke vliyaniya na byudzhety v ramkakh realizatsii Programmy gosudarstvennykh garantiy besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoy pomoshchi. Prikaz FGBU «TSEKKMP» Minzdruva Rossii ot 23.12.2016 № 145-od. URL: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravookhraneniya/metodicheskie-rekomendacii/> (date of access: 28.12.2016).
 21. Postanovleniye Pravitel'stva RF ot 28.08.2014 № 871 (red. ot 12.06.2017) «Ob utverzhdenii Pravil formirovaniya perechney lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobkhodimyykh dlya okazaniya meditsinskoy pomoshchi».
 22. Minacori R., Bonastre J., Lueza B., Marguet S., Levy P. How to model survival in cost-effectiveness analysis? Differences between Markov and partitioned survival analysis models. ISPOR 18th Annual European Congress Presentation, 11 November 2015, Milan, Italy (PRM 123). URL: https://www.ispor.org/research_pdfs/51/pdf-files/PRM123.pdf (date of access: 11.12.2017).
 23. Moreau P., Masszi T., Grzasko N. et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016; 374: 1621–1634. April 28, 2016. DOI: 10.1056/NEJMoa1516282.
 24. Stewart K., Rajkumar V., Dimopoulos M. et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2015; 372: 142–152. January 8, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1411321.
 25. Dimopoulos M. A., Stewart A. K., Masszi T., Špička I., Oriol A., Hájek R., Rajnics P. Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone myelalidomid-dexamethasone in relapsed multiple myeloma by previous treatment. *Blood Cancer Journal.* 2017; 7(4): e554.
 26. Van Beurden-Tan C. H. Y., Franken M. G., Blommestein H. M. et al. Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2017; Apr 20; 35(12): 1312–1319. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.1663. Epub 2017 Feb 27.
 27. Moiseyev S. I., Salogub G. N., Stepanova N. V. *Sovremennyye printsipy diagnostiki i lecheniya mnozhestvennoy miyelomy. Posobiye.* SPb.: Izdatel'stvo SPbGMU, 2006: 39 c. URL: http://open.ifmo.ru/images/1/1b/94611_metod_mieloma.pdf (date of access: 17.12.2017).
 28. Gosudarstvennyy reyestr predel'nykh otpusknykh tsen proizvoditeley na lekarstvennyye preparaty, vkluchennyye v perechen' zhiznennno neobkhodimyykh i vazhneyshikh lekarstvennykh preparatov. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (date of access: 10.11.2017).
 29. Predel'nyye razмеры optovykh i roznichnykh nadbavok k tsenam na zhiznennno neobkhodimyye i vazhneyshiyey lekarstvennyye preparaty, ustanovlennyye v sub'yektakh RF. Sayt Federal'noy antimonopol'noy sluzhby Rossii. URL: <http://fas.gov.ru/documents/documentdetails.html?id=14727> (date of access: 21.11.2017).
 30. Dannyye Federal'noy sluzhby gosudarstvennoy statistiki. Otsenka chislennosti postoyannogo naseleniya na 1 yanvarya 2017 g. i v srednem za 2016 g. (opublikovano 10.03.2017g.). URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/# (date of access: 27.10.2017).
 31. Zapis' translyatsii zasedaniya komissii MZ RF ZHNVLP ot 30.08.2017 g. (2:09:00). URL: <https://www.youtube.com/watch?v=leQT57jba1I&t=7761s> (date of access: 10.12.2017).
 32. Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Ninlaro. Gosudarstvennyy reyestr lekarstvennykh sredstv Ministerstva zdavookhraneniya RF. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=853b84a0-44d9-46d2-be16-4348f04b6f7e&t=1f596ef3-066c-48aa-82c3-972c9014719a (date of access: 15.11.2017).
 33. Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Kiprolis. Gosudarstvennyy reyestr lekarstvennykh sredstv Ministerstva zdavookhraneniya RF. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1ad34426-4d01-4cb3-aa3e-d07b0e815691&t=b66818a6-9721-4d2e-ac93-9b740decefc4 (date of access: 15.11.2017).
 34. Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Revlimid. Gosudarstvennyy reyestr lekarstvennykh sredstv Ministerstva zdavookhraneniya RF. URL: http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=62efe662-6938-46a1-bf1c-7dc9192412c7&t=da69f460-ab89-473a-b414-c292c673db5c (date of access: 15.11.2017).
 35. Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Megadeksan. Gosudarstvennyy reyestr lekarstvennykh sredstv Ministerstva zdavookhraneniya RF. URL: http://www.grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d9c32321-51fd-43de-83e7-0c34da74e711&t=e5efe3ad-7771-4fef-ad40-7222e1d3fd5f (date of access: 15.11.2017).
 36. Postanovleniye Pravitel'stva RF № 1403 ot 19.12.2016 g. «O Programme gosudarstvennykh garantiy besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoy pomoshchi na 2017 god i na planovyy period 2018 i 2019 gg.».
 37. Pis'mo Minzdruva Rossii № 11-8/10/2-8266, FFOMS N 12578/26/i ot 22.12.2016 (red. ot 11.07.2017) «O metodicheskikh rekomendatsiyakh po sposobam oplaty meditsinskoy pomoshchi za schet sredstv obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya».
 38. Sbornik «Resursy i deyatel'nost' meditsinskikh organizatsiy zdavookhraneniya. Osnovnyye pokazately zdavookhraneniya. Chast' VI». Ministerstvo zdavookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdavookhraneniya. FGBU «Tsentral'nyy nauchno-issledovatel'skiy institut organizatsii i informatizatsii zdavookhraneniya» Ministerstva zdavookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Moskva. 2016.

Сведения об авторах:

Пядушкина Елена Александровна

научный сотрудник лаборатории оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС

Адрес для переписки:

Пр-т Вернадского, д.82, стр.1, Москва 119571, Российская Федерация
Тел.: +7 (499) 956-9526
E-mail: epydushkina@mail.ru

Боярская Татьяна Валерьевна

научный сотрудник лаборатории оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС

Адрес для переписки:

Пр-т Вернадского, д.82, стр.1, Москва 119571, Российская Федерация
Тел.: +7 (499) 956-9526
E-mail: tatiana.v.boarskaya@gmail.com

Authors:

Pyadushkina Elena Aleksandrovna

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

Address for correspondence:

Prospekt Vernadskogo, 82, str.1, Moscow 119571, Russian Federation
Tel.: +7 (499) 956-9526
E-mail: epydushkina@mail.ru

Boarskaya Tatyana Valeryevna

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

Address for correspondence:

Prospekt Vernadskogo, 82, str.1, Moscow 119571, Russian Federation
Tel.: +7 (499) 956-9526
E-mail: tatiana.v.boarskaya@gmail.com

Клинико-экономический анализ применения афатиниба и гефитиниба при лечении рака легкого

Д. В. Федяев^{1, 2}, С. К. Зырянов^{3, 4}

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

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

³ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

⁴ Городская клиническая больница № 24, Москва, Россия

Актуальность. В декабре 2015 г. были опубликованы предварительные результаты исследования клинической эффективности и безопасности афатиниба в сравнении с гефитинибом в качестве первой линии терапии для пациентов с местно-распространённым или метастатическим немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ) и активирующими мутациями гена EGFR. На основе этих данных было выполнено клинико-экономическое исследование применения афатиниба и гефитиниба при лечении рака легкого. Основным ограничением проведенного исследования было отсутствие полных данных исследования LUX-Lung 7 и окончательных данных по общей выживаемости (ОВ). В настоящее время исследование LUX-Lung 7 завершено и его результаты опубликованы, что дает возможность уточнить результаты ранее проведенного нами клинико-экономического исследования и на его основе разработать модель влияния на бюджет российской системы здравоохранения такого фактора, как повышение доли пациентов, получающих афатиниб в первой линии терапии НМРЛ.

Целью настоящей работы является актуализация результатов ранее выполненного клинико-экономического исследования и проведение анализа влияния на бюджет применения препарата афатиниб в первой линии терапии при продолжительном лечении местно-распространённого или метастатического НМРЛ, а также при частичном замещении афатинибом препарата гефитиниб у пациентов с частыми активирующими мутациями гена EGFR.

Материалы и методы. Клинико-экономический анализ проводился методом анализа влияния на бюджет на основе марковского моделирования первой, второй и третьей линии терапии НМРЛ. Для построения модели использовали результаты клинических исследований LUX-Lung 7, данные государственного статистического наблюдения и литературные данные. Учитывались прямые медицинские затраты: стоимость медикаментозного лечения НМРЛ в первой и второй линиях терапии, затраты на паллиативную помощь, коррекцию нежелательных явлений, а также на наблюдение пациентов в ходе лечения. В базовом сценарии оценивались финансовые последствия применения препарата афатиниб в первой линии терапии при продолжительном лечении НМРЛ вне зависимости от частных мутаций; дополнительно анализировались затраты на лечение больных с мутацией Del19. Проводился вероятностный анализ чувствительности результатов анализа к колебаниям значений исходных параметров.

Результаты. Оценка влияния на бюджет расширенного применения афатиниба показала, что в течение второго года такой практики экономия общего бюджета на терапию НМРЛ составляет 23,553 млн руб., а в течение третьего года – 43,310 млн руб. в расчете на целевую популяцию, насчитывающую 1382 пациента. Исходя из ежегодных средних затрат на терапию афатинибом одного пациента в размере 968 857 руб., достигнутая экономия позволит дополнительно пролечить 24 пациента на втором году и 45 пациентов на третьем году моделируемой терапии.

Показано также, что при изменении доли пациентов, получающих афатиниб, с 13% в первом году терапии до 30% во втором и 50% в третьем году общие затраты бюджета на лечение пациентов с НМРЛ при базовом сценарии снижаются на 66,8 млн руб., что позволяет дополнительно пролечить 69 пациентов. Общие затраты бюджета на лечение субпопуляции больных с мутацией Del19 гена рецептора EGFR снижаются на 34,2 млн руб., и на эту сумму можно дополнительно пролечить до 35 пациентов.

Выводы. Назначение препарата афатиниб позволяет экономить средства в системе здравоохранения и является целесообразным с клинико-экономической точки зрения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: афатиниб, гефитиниб, EGFR мутация Del19, анализ влияния на бюджет.

Библиографическое описание: Федяев Д. В., Зырянов С. К. Клинико-экономический анализ применения афатиниба и гефитиниба при лечении рака легкого. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2018; 1(31): 68–84.

Pharmacoeconomic Analysis of Afatinib and Gefitinib for the Treatment of Lung Cancer

D. V. Fedyayev^{1, 2}, S. K. Zyryanov^{3, 4}

¹ Financial Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow, Russia

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

³ RUDN University, Moscow, Russia

⁴ City Clinical Hospital no. 24, Moscow, Russia

Introduction. In December 2015, preliminary results of the study of clinical effectiveness and safety of afatinib compared with gefitinib as a first-line therapy of locally advanced or metastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC) and activating mutations in the EGFR gene were published. Based on these data, a pharmacoeconomic study of the use of afatinib and gefitinib in treatment of lung cancer was performed. The main limitation was the lack of the full data of LUX-Lung 7 study and of the final data on overall survival rate (OSR). LUX-Lung 7 study is now completed, and its results were published. This provides an opportunity to adjust the results of the previously conducted pharmacoeconomic study, and to model the impact of the increase of share of afatinib as a first-line therapy of NSCLC on the budget of the Russian health care system.

The aim was to update the results of the previously performed pharmacoeconomic study, and to assess the budget impact of the use of afatinib as a first-line therapy in prolonged treatment of locally advanced or metastatic NSCLC, and of partial replacement of gefitinib with afatinib in patients with frequent activating mutations of the EGFR gene.

Materials and methods. Pharmacoeconomic analysis was performed using budget impact method based on Markov model of the first, second and third line of NSCLC therapy. The results of LUX-Lung 7 clinical trials, data of state statistical monitoring, and literature data were used to create the model. The following direct medical costs were considered: first and second line drug therapy of NSCLC; palliative care; addressing adverse events; and observation of patients during the treatment. In a basic scenario, financial implications of the use of afatinib as the first line therapy in prolonged treatment of NSCLC were assessed irrespective of the frequency of mutations; the cost of treatment of patients with Del19 mutation was additionally analyzed. A probabilistic analysis of the sensitivity of the results to fluctuations of initial parameters was performed.

Results. Budget impact analysis of a more extensive use of afatinib in a target population of 1 382 patients demonstrated that this approach resulted in 23,553,000 RUB less total cost of NSCLC treatment in the second year, and 43,310,000 RUB in the third year. If the average annual cost of therapy with afatinib was 968,857 RUB per patient, this would enable to treat additional 24 patients in the second year, and 45 patients in the third year of the modeled therapy.

It was also shown that the change of the share on afatinib from 13% of patients in the first year of therapy to 30% in the first year and 50% in the third year reduced the total cost of treatment of patients with NSCLC for 66,800,000 RUB in the basic scenario. This would enable to treat additional 69 patients. The total budget cost of treatment of the subpopulation of patients with Del19 mutation of the EGFR gene reduced by 34,200,000 RUB, which would enable to treat additional 35 patients.

Conclusions. The use of afatinib is cost-effective for the health care system.

KEY WORDS: afatinib, gefitinib, Del19 mutation of EGFR gene, budget impact analysis.

For citations: Fedyayev D. V., Zyryanov S. K. Pharmacoeconomic Analysis of Afatinib and Gefitinib for the Treatment of Lung Cancer. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2018; 1(31): 68–84.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В РФ заболеваемость раком легкого – одна из самых высоких в мире. В 2016 г. рак легкого был выявлен в 51 768 случаях, всего на учёте с данным диагнозом состояло 137 381 человек. В 2016 г. летальность больных в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования составила 50,6% больных, впервые взятых на учет в предыдущем году. Данный показатель в РФ за 10 лет наблюдения снизился на 5,4%, но продолжает оставаться одним из самых высоких среди всех злокачественных образований. Однако с 2006 по 2016 гг. наблюдается неуклонный рост показателя распространенности заболевания: с 79,8 до 93,8 случаев на 100 тыс. населения. За указанные 10 лет выросла доля больных, состоящих на учете в онкологических

учреждениях РФ 5 и более лет с момента установления диагноза, вырос также индекс накопления контингента больных – с 2,1 в 2006 г. до 2,7 в 2016 г., что свидетельствует об увеличении продолжительности жизни пациентов на фоне применения современных методов терапии [1, 2].

Около 85% всех пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) обращаются за медицинской помощью с распространенным или метастатическим процессом, либо, в конечном итоге, прогрессируют до этой стадии заболевания, при которой прогноз становится неблагоприятным; в этих условиях системная цитостатическая терапия продолжает оставаться единственным возможным вариантом лечения, позволяющим немного повысить общую выживаемость (ОВ). Традиционная комбинированная

химиотерапия на основе препаратов платины долгое время была основным методом лечения распространенного НМРЛ, поскольку улучшает контроль симптомов, качество жизни и выживаемость по сравнению с поддерживающей терапией [3]. Чаще всего используемые варианты химиотерапии на основе препаратов платины имеют очень сходную эффективность. Частота объективного ответа на терапию редко превышает 30%, а однолетняя выживаемость находится в диапазоне от 30 до 45% [3]. Попытки повысить эффективность химиотерапии путем добавления третьего препарата не смогли достичь цели, так как дополнительные препараты были в большинстве случаев отвергнуты из-за чрезмерной токсичности. Таким образом, цитостатическая химиотерапия с использованием имеющихся препаратов, по-видимому, достигла предела эффективности. Лишь в последнее десятилетие выдающиеся достижения в области молекулярной онкологии и технологии секвенирования ДНК открыли способ выделять специфические подгруппы пациентов с раком легкого, которых можно эффективно лечить препаратами направленного действия.

Современные препараты для лечения НМРЛ, относящиеся к первому поколению обратимых ингибиторов тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста (epidermal growth factor receptor – EGFR), такие как эрлотиниб и gefitinib, за рубежом являются стандартом терапии первой линии НМРЛ с мутациями гена EGFR благодаря повышению частоты объективного ответа и выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению со стандартными режимами химиотерапии на основе дуплетов платины [4]. Однако затраты на данные препараты в среднем на 20-30% выше, чем на стандартную химиотерапию [5]. В результате новые дорогостоящие виды лечения увеличивают нагрузку на российскую систему здравоохранения, что заставляет государство анализировать экономическую целесообразность включения новых препаратов в различные государственные перечни и программы возмещения [6].

В 2013 г. в РФ был зарегистрирован представитель второго поколения ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) – афатиниб (Гиотриф®, Берингер Ингельхайм). Афатиниб – это необратимый ИТК сразу нескольких рецепторов эпидермального фактора роста, а именно ErbB 1, HER 2 (ErbB 2), EgrB 3 и EgrB 4. Имеются исследования российских авторов, в которых оценивалась клинико-экономическая эффективность препарата афатиниб, при этом он сравнивался с ИТК 1-го поколения и со стандартными схемами химиотерапии [5, 7, 8].

В предыдущем исследовании [8] уже проводилась оценка эффективности применения афатиниба в сравнении с gefitinib. Оно показало, что тера-

пия больных НМРЛ препаратом афатиниб приводит к большему увеличению ВБП и к возможности более длительной терапии при сохранении качества жизни пациентов, чем применение gefitinib, и при этом требует меньших затрат на лекарственную терапию и меньших прямых медицинских затрат в условиях российского здравоохранения. Основным ограничением предыдущего исследования было отсутствие полных данных исследования LUX-Lung 7 и отсутствие окончательных данных по ОВ, в связи с чем для моделирования были использованы данные по ВБП и ОВ из исследования LUX-Lung 3. В настоящее время исследование LUX-Lung 7 опубликовано полностью, что дает возможность уточнить результаты ранее проведенного клинико-экономического исследования и разработать модель влияния на бюджет российской системы здравоохранения такого фактора, как повышение доли пациентов, получающих афатиниб в первой линии терапии НМРЛ.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель настоящего исследования – это актуализация результатов ранее проведенного клинико-экономического исследования и проведение анализа влияния на бюджет применения препарата афатиниб в первой линии терапии при продолжительном лечении местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака лёгкого и частичном замещении терапии препаратом gefitinib у пациентов с частыми активирующими мутациями гена EGFR.

Для достижения поставленной цели потребовалось решить следующие задачи:

1. В разработанной ранее модели [8] обновить данные по выживаемости с учетом полных данных исследования Lux-Lung7 [9].

2. Разработать клинико-экономическую модель влияния на бюджет для анализа финансовых последствий применения препарата афатиниб у больных НМРЛ и провести анализ влияния на бюджет на 3-летнем временном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Общая характеристика исследования

Для решения первой задачи исследования была доработана марковская модель «затраты-полезность» [8] с учетом обновленных данных по ВБП и ОВ в исследовании Lux-Lung7 [9], а также цен на препараты и ценовых параметров системы здравоохранения РФ в 2017 г.

Для решения второй задачи проведен анализ влияния на бюджет (АВБ), где за исходное состояние была принята текущая практика лечения пациентов с НМРЛ препаратами афатиниб и gefitinib, а ожидаемая (моделируемая) практика определялась как

увеличение доли препарата афатиниб во второй и третий годы моделируемой терапии. В соответствии с Методическими рекомендациями по оценке влияния на бюджет в рамках реализации Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (ПГГ) [10], работа была разделена на следующие этапы:

1. Определение показаний к применению лекарственного препарата, по которым будет проводиться АВБ.
2. Определение временного горизонта АВБ.
3. Определение характеристик и численности целевой популяции пациентов, которым предполагается назначать препарат при оказании медицинской помощи в рамках ПГГ.
4. Определение условий оказания медицинской помощи с применением лекарственного препарата и варианты влияния на медицинскую практику.
5. Описание текущей и ожидаемой (моделируемой) практики лекарственного лечения целевой популяции пациентов с учетом условий оказания медицинской помощи, влияющих на применение лекарственного препарата; обоснование выбора препаратов сравнения для проведения АВБ.
6. Расчет прямых медицинских затрат на оказание медицинской помощи целевой популяции пациентов.
7. Расчет разницы в прямых медицинских затратах на оказание медицинской помощи целевой популяции пациентов в текущей и в моделируемой практике.
8. Проведение анализа чувствительности результатов расчетов к изменениям исходных параметров модели АВБ.

Исследование проведено с позиции российской системы здравоохранения. Учитывались только прямые медицинские затраты, а именно: стоимость лечения НМРЛ – затраты на препараты первой линии (афатиниб и gefitinib), затраты на препараты второй линии (химиотерапия с применением цисплатина и доцетаксела), затраты на паллиативную помощь (обезболивающие препараты, в частности морфин, и оказание стационарной паллиативной помощи); затраты на терапию, направленную на коррекцию нежелательных явлений (НЯ), возникающих на фоне первой и второй линии терапии; затраты на наблюдение пациентов в ходе лечения [11, 12].

Методика расчета модели «затраты-полезность» с учетом обновленных данных в исследовании Lux-Lung7

Ранее разработанная марковская модель [8] оценивает число лет жизни, среднюю ВБП для каждого состояния, число лет качественной жизни (quality-adjusted life years, QALY) и затраты на терапию когорты пациентов с мутациями EGFR при НМРЛ, получающих афатиниб и gefitinib в первой линии терапии.

Число QALY в модели рассчитывалось на основе сведений о продолжительности жизни больных и полезности (утилитарности) пребывания их в различных состояниях здоровья, сведения о которой были получены из клинических исследований [7, 13, 14].

В модели прогнозировались результаты лечения и затраты для двух групп больных:

- вся популяция больных, получавшая лечение афатинибом или gefitinibом (пациенты с частыми мутациями Del19 и L858R) – базовый сценарий;
- субпопуляция больных с мутацией Del19 гена рецептора EGFR (сценарий Del19).

На основании результатов моделирования для каждого рассматриваемого препарата был рассчитан показатель соотношения «затраты/эффект» (cost-effectiveness ratio, CER)¹ по формуле (1) [15]:

$$CER = DC/Ef \quad (1)$$

где,

CER (cost-effectiveness ratio) – соотношение «затраты/эффективность»; показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности (QALY);

DC – прямые затраты (ожидаемые общие затраты на одного больного);

Ef – эффективность применения препарата (число сохраненных QALY у одного больного).

Для построения модели и анализа чувствительности использовалась программа EXCEL из пакета Microsoft Office, пакет для решения статистических задач STATA13 и среда статистических вычислений R.

Структура модели

Модель предусматривает переход пациентов между четырьмя состояниями (рис. 1): 1) «без прогрессирования (терапия gefitinibом или афатинибом)», 2) «прогрессирование, химиотерапия цисплатином и доцетакселом» (далее «прогрессирование 1»); 3) «прогрессирование, паллиативная терапия» (далее «прогрессирование 2»), 4) смерть.

В качестве терапии второй линии была выбрана комбинация цисплатина и доцетаксела как один из часто используемых видов химиотерапии, приведенный в рекомендациях по лекарственному лечению НМРЛ [16].

Временной горизонт моделирования равен 3 годам, длительность цикла в модели (период времени

¹ В настоящем исследовании проводится анализ «затраты-полезность», с учетом чего показатель соотношения «затраты/эффект» можно было бы называть «затраты/полезность» (CUR – cost-utility ratio). Однако, учитывая тот факт, что инкрементный показатель «затраты/эффект» тогда следует обозначать как ICUR, в то время как аббревиатуру ICER уже можно считать общепринятой, а также то, что анализ «затраты-полезность» является подвидом анализа «затраты-эффективность» и наименования этих методов часто используются как синонимы, мы использовали обозначения CER и ICER.

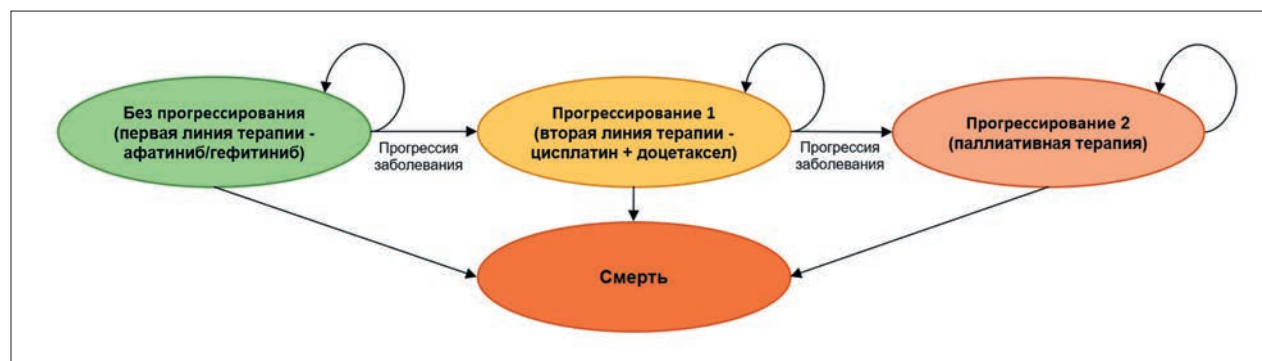


Рис. 1. Структура марковской модели для изучения затрат и результатов применения препаратов афатиниб и гефитиниб у больных НМРЛ.

между переходами из одного состояния в другое) была принята равной 1 месяцу. В течение каждого цикла пациент, находящийся в одном из первых трех состояний, может либо остаться в исходном состоянии, либо перейти в следующее состояние, либо умереть. «Смерть» является абсорбирующим (конечным) состоянием.

Определение вероятностей переходов между состояниями

Вероятность прогрессирования для всех пациентов, получавших на первой линии терапии афатиниб или гефитиниб (при всех сценариях), рассчитана на основании данных о ВБП из исследования LUX-Lung 7 [9] и в соответствии с опубликованными рекомендациями, согласно которым расчет вероятностей переходов из одного состояния в другое в экономических моделях должен производиться исходя из выживаемости [17].

Для определения вероятности прогрессирования для пациентов, получавших на второй линии терапии комбинацию препаратов цисплатина и доцетаксела, был использован подход, описанный и валидизированный в исследованиях Diaby V. et al., Guyot P. et al. и Briggs A. et al. [17–19]. Расчет проводился на основании данных о ВБП из исследования [20] в соответствии с описанной выше методикой.

Вероятность смерти для пациентов в состоянии «прогрессирование 1», «прогрессирование 2» и «без прогрессирования» определялась на основании результатов исследования LUX-Lung 7 с использованием такого же подхода, как и для вероятности прогрессирования [17]. Ввиду отсутствия статистически значимых различий в ОВ пациентов сравниваемых групп [9] мы применили консервативный подход, при котором ОВ для пациентов, получающих гефитиниб и афатиниб, в модели считалась одинаковой.

Вероятность смерти в состояниях «без прогрессирования», «прогрессирование 1» и «прогрессирование 2» для афатиниба и гефитиниба была принята

равной вероятности смерти в общей популяции пациентов, описанной в исследовании LUX-Lung 7 [9].

При построении марковской модели и расчете переходных состояний использовались данные параметризации, приведенные в глобальной модели² на основании исследования LUX-Lung 7 [21–23]. В представленной глобальной модели, так же, как и в предыдущем исследовании [8], базовым методом параметризации было выбрано распределение Вейбулла [19]. Параметры, определяющие масштаб и форму распределения, соответствуют таковым из глобальной модели и приведены в таблице 1.

Таблица 1. Масштаб и форма распределения Вейбулла для выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ)

Показатель	Базовая модель	Модель для подгруппы пациентов с мутацией del19
ВБП афатиниб		
γ	1,27856	1,31508
λ	0,02919	0,02494
ВБП гефитиниб		
γ	1,43887	1,396414
λ	0,02633	0,02572
ОВ афатиниб и гефитиниб		
γ	1,58559	1,586169
λ	0,00331	0,002886

При распределении Вейбулла вероятности переходов с течением времени изменяются; соответственно, на каждом цикле модели вероятности прогрессирования рассчитывались отдельно.

² CE Model for Afatinib vs. Gefitinib in EGFR mutation-positive NSCLC: UK model update and technical report, IMS Health, 20.10.2016, отчет был предоставлен производителем препарата афатиниб.

Оценка клинико-экономических показателей в модели проводилась за 3-летний временной период.

Методика учета НЯ в модели и определения ожидаемого числа лет жизни и QALY для моделируемой популяции пациентов была описана в предыдущем исследовании [8] и не претерпела изменений при введении новых данных из исследования Lux-Lung7 [9].

Для отражения сниженной на момент определения ценности отдаленных последствий число QALY для каждой из сравниваемых групп было дисконтировано. Величина ставки дисконтирования была принята равной 5% в год [12].

Определение затрат на моделируемую популяцию

Общие прямые медицинские затраты рассчитывались как сумма затрат на медикаментозную терапию НМРЛ, наблюдение за состоянием пациентов в ходе лечения и коррекцию НЯ для каждого из рассматриваемых в модели состояний.

Все затраты учитывались для каждого месяца нахождения в модели. При учете долговременных затрат в модели была использована та же ставка дисконтирования, что и при моделировании исходов – 5% в год [12].

Расчет затрат на препараты, входящие в ПЖНВЛП (по состоянию на 09.01.2018), производился на основе зарегистрированных цен с учетом оптовой надбавки 10% (15% для цисплатина) и НДС 10% [24].

Отдельно стоит отметить, что 25.04.2017 был зарегистрирован воспроизведенный препарат гефитиниба – Гефитиниб-натив. 16.06.2017 на него была зарегистрирована предельная отпускная цена в размере 65 637,9 руб. за упаковку (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг, (10) – упаковки ячейковые контурные, 3 шт.). В настоящем исследовании цена упаковки гефитиниба была рассчитана

как средневзвешенная по доле рынка препаратов Иресса® и Гефитиниб-натив®. Однако, по данным IMS Россия, за период с 16.06.2017 по 31.12.2017 не было заключено ни одного контракта на поставку препарата Гефитиниб-натив® через систему государственных закупок. Таким образом, для целей исследования было принято, что доля рынка препарата Иресса® на момент написания статьи составляет 100%.

Цена на морфин определялась как средняя цена за упаковку в 2017 г., по данным IMS Россия. Цены, используемые для расчетов затрат на лекарственную терапию, приведены в таблице 2.

Режим дозирования препаратов сравнения на первой линии терапии соответствовал таковому в исследовании LUX-Lung 7 [9] и подразумевал ежедневный прием препарата гефитиниб 250 мг/день или препарата афатиниб 40 мг/день (стартовая доза). В исследовании [9] было отмечено, что пациенты, у которых были выявлены НЯ 3-4-й степени, прекращали терапию афатинибом на 14 дней, а после купирования НЯ или уменьшения их выраженности до 1-2-й степени возобновляли прием препарата в сниженной на 10 мг суточной дозе (46,6% пациентов). При появлении и усугублении тяжести НЯ до 3-4-й степени при приеме препарата афатиниб в дозе 20 мг/день пациенты полностью прекращали терапию (4,4% пациентов). Для препарата гефитиниб снижения дозы не подразумевалось в соответствии с инструкцией по применению препарата. Следует отметить, что при хорошей переносимости препарата афатиниб разрешалось повышение суточной дозы до 50 мг/день (2,8% пациентов). Исходя из данных о количестве пациентов, получавших ту или иную дозу препарата на конкретном промежутке времени, были рассчитаны медианы долей применяемых дозировок, определенных на момент достижения медианы ВБП 11 мес. по исследованию

Таблица 2. Цены на препараты, используемые в модели для расчетов затрат на лекарственную терапию

МНН	Торговое наименование	Лекарственная форма, дозировка, упаковка (полная)	Дозировка 1 ед., мг	Предельная цена ПЖНВЛП, руб. без НДС	Оптовая надбавка, %	НДС, %	Цена упаковки, используемая в расчетах, руб.
Гефитиниб	Иресса®	Таблетки 250 мг, 30 шт.	250	84 321,10	10	10	102 028,53
Афатиниб	Гиотриф®	Таблетки 20 мг, 30 шт.	20	53 792,88	10	10	65 089,38
Афатиниб	Гиотриф®	Таблетки 30 мг, 30 шт.	30	73 886,00	10	10	89 402,06
Афатиниб	Гиотриф®	Таблетки 40 мг, 30 шт.	40	87 959,54	10	10	106 431,04
Афатиниб	Гиотриф®	Таблетки 50 мг, 30 шт.	50	109 449,14	10	10	132 433,46
Доцетаксел	–	Р-р для инъекций	1 мг/мл	309,81*	10	10	374,87
Цисплатин	–	Р-р для инъекций	1 мг/мл	7,53*	15	10	9,52
Морфин	–	Таблетки, покрытые оболочкой 100 мг, 20 шт.	100	–	–	–	4 622,48**

* Медиана цены 1 мг препарата, рассчитанная по данным государственного реестра предельных отпускных цен на 09.01.2018 [25].

** Данные о средней цене упаковки закупок государственного сектора за 2017 г. (закупки государственного сектора, IMS Россия).

Таблица 3. Стоимость месячного курса терапии препаратами 1-й линии (с учетом эффективной частоты использования препаратов)

Препарат	Режим приема, мг/день	Длительность курса, дни	Дозировка 1 ед., мг	Количество в упаковке	Цена упаковки по данным Госреестра ПЖНВЛП, руб.	Эффективная частота использования препаратов*	Средневзвешенная стоимость месячного курса по ценам Госреестра, руб.
Гефитиниб	250	30	250	30	102 028,53	Нет снижения	102 028,53
Афатиниб	20	30	20	30	65 089,38	0,124	8 071,08
Афатиниб	30	30	30	30	89 402,06	0,342	30 575,50
Афатиниб	40	30	40	30	106 431,04	0,462	49 171,14
Афатиниб	50	30	50	30	132 433,46	0,028	3 708,14
Средняя стоимость 1 месяца терапии афатинибом с учетом коэффициента пропуска приема препарата 0,963							88 139,41

* Эффективная частота использования препаратов для случаев прекращения терапии составила 0,044.

Таблица 4. Затраты на медицинские услуги, предоставляемые при наблюдении пациентов в ходе лечения и при оказании стационарной паллиативной помощи

Наименование	Цена, руб.	Количество в месяц	Вероятность оказания услуги	Месячный расход, руб.
Затраты на наблюдение пациентов в ходе лечения – первая линия терапии				
Прием врача–онколога	452,50	1	1	452,50
Затраты на наблюдение пациентов в ходе лечения – вторая линия терапии				
Прием врача–онколога	452,50	1	1	452,50
Затраты на наблюдение пациентов в ходе лечения после прогрессирования заболевания на второй линии терапии				
Прием врача–онколога	452,50	3	1	1 357,50
1 койко–день в медицинских организациях, оказывающих паллиативную медицинскую помощь в стационарных условиях*	1 929,90	11,1	0,14	3 063,33

* Вероятность оказания паллиативной помощи определялась как отношение количества больных, получивших онкологическое паллиативное лечение в государственных лечебных учреждениях, к количеству пациентов, умерших от злокачественных новообразований по данным статистического наблюдения за 2014 г. [2, 28].

LUX-Lung 7³ (табл. 3). Также был учтен 14-дневный период перерыва в приеме афатиниба. Было определено количество случаев снижения дозы – 94, количество пациенто–дней, пропущенных из-за снижения дозы – 1316 и общее количество пациенто–дней на промежутке в 11 мес. – 35 723. Исходя из этих данных, был рассчитан коэффициент пропуска приема препарата – 0,963, который учитывал перерыв в приеме препарата и использовался для коррекции стоимости ежемесячного курса приема афатиниба. Расчет средневзвешенной стоимости курса терапии препаратами 1-й линии, с учетом эффективной частоты использования препаратов, приведен в таблице 3.

Стоимость годового лечения сравниваемыми препаратами 1-й линии терапии определялась как произведение стоимости месячного курса терапии (табл. 3) и количества месяцев в году.

Схема приема комбинации препаратов цисплатин + доцетаксел подразумевает одно введение препарата

цисплатин 75 мг/м² и доцетаксел 75 мг/м² за 21 день (1 курс). Средняя площадь поверхности тела пациента, применяемая для расчетов, составила 1,73 м². Исходя из этих параметров и цены на химиотерапевтические препараты (табл. 2), средняя месячная стоимость комбинации препаратов цисплатин + доцетаксел составила 72 282,46 руб. при расчете по ценам из Госреестра.

Прием препаратов поддерживающей терапии в периоде «прогрессирование 2», т. е. после применения второй линии терапии, подразумевает назначение пациенту препаратов, снижающих болевой синдром [26]. Для целей настоящего моделирования в качестве такого препарата, применяемого при метастатическом НМРЛ 3-4-й ст., был выбран морфин, который назначается пациентам ежедневно в дозировке 400 мг. С учетом расхода препарата и цены упаковки (табл. 2) стоимость месячного курса составляет 27 734,88 руб.

Затраты на наблюдение пациентов в ходе лечения для всех состояний «без прогрессирования», «прогрессирование 1» и «прогрессирование 2» включают в себя расходы на прием врача–онколога для контроля состояния и выписки рецепта (табл. 4). Тарифы

³ Методика и результаты расчета снижения дозы соответствуют предыдущему исследованию [8].

Таблица 5. Стоимость коррекции одного законченного случая нежелательного явления с учетом КСГ

Нежелательное явление	Стоимость законченного случая ПГГ 2018 г	КСГ	Профиль КСГ	Коеф фициент затрато емкости (КЗ)	Стоимость законченного случая по КСГ, руб.
Дневной стационар					
Паронихий	14 619,50	97	Операции на коже, подкожной клетчатке, придатках кожи (уровень 1)	0,75	9 868,16
Сыпь/акне	14 619,50	12	Дерматозы	1,54	20 262,63
Зуд	14 619,50	12	Дерматозы	1,54	20 262,63
Стоматит	14 619,50	111	Болезни полости рта, слюнных желез и челюстей, врожденные аномалии лица и шеи;; взрослые	0,88	11 578,64
Стационар					
Фебрильная нейтропения	29 910,70	158	Фебрильная нейтропения, агранулоцитоз вследствие проведения лекарственной терапии злокачественных новообразований (кроме лимфоидной и кроветворной тканей)	2,93	78 874,52
Нейтропения	29 910,70	26	Другие болезни крови и кроветворных органов (уровень 1)	1,09	29 342,40
Анемия	29 910,70	23	Анемии (уровень 1)	0,94	25 304,45
Диарея	29 910,70	210	Другие болезни органов пищеварения; взрослые	0,59	15 882,58
Тошнота	29 910,70	211	Другие болезни органов пищеварения; взрослые	0,59	15 882,58
Рвота	29 910,70	211	Другие болезни органов пищеварения; взрослые	0,59	15 882,58

на услуги брались в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 08.12.2017 № 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов» [27].

Затраты на наблюдение за состоянием пациентов в ходе лечения после прогрессирования заболевания на 2-й линии терапии учитывали 3 консультации врача-онколога (что связано с ограничениями рецептурного отпуска наркотических обезболивающих средств [29]) и возможность госпитализации пациента в медицинскую организацию, оказывающую паллиативную медицинскую помощь в стационарных условиях [2, 28].

Затраты на коррекцию НЯ 3-4-й степени производились исходя из необходимости оказания пациентам в таком состоянии помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара. В соответствии с этим расчет затрат производился по законченному случаю [27] лечения на основе клинко-статистических групп (КСГ) [30]. Стоимость одного случая НЯ с учетом КСГ приведена в таблице 5.

Анализ чувствительности

Было изучено влияние на величину инкрементного показателя эффективности затрат двух основных допущений, сделанных при моделировании и проведении расчетов: временного горизонта моделирования и колебания клинической эффективности афатиниба и гефитиниба в пределах $\pm 15\%$. Кроме того, в связи с

появлением зарегистрированной цены на воспроизведенный препарат гефитиниба, в настоящем исследовании, в отличие от предыдущего [8], был расширен предел колебаний стоимости препаратов афатиниба и гефитиниба до $\pm 30\%$.

При выполнении данной части исследования были определены интервалы, в пределах которых могут принимать значения показатели клинической эффективности и стоимости препаратов сравнения. Затем было проведено 5000 симуляций, в которых рассчитывались возможные значения числа сохраненных QALY и затрат для сравниваемых вариантов лечения.

МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ АНАЛИЗА ВЛИЯНИЯ НА БЮДЖЕТ (АВБ)

Определение показаний к применению лекарственного препарата, по которым будет проводиться АВБ

Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Гиотриф [31], данный препарат показан в качестве монотерапии для лечения местно-распространенного или метастатического НМРЛ с мутацией (мутациями) рецептора эпидермального фактора роста EGFR. В качестве базового сценария для АВБ выбрана терапия всей популяции пациентов с мутациями Del19 и L858R эпидермального фактора роста EGFR. По результатам проведенного ранее исследования [8] и с учетом текущей корректировки данных

модели было решено в качестве дополнительного сценария выбрать терапию субпопуляции больных с мутацией Del19 гена рецептора EGFR (сценарий Del19).

Определение временного горизонта АВБ

Временной горизонт моделирования при АВБ составляет 3 года. В модели АВБ результаты представляются отдельно за первый, второй и третий год анализа.

Определение характеристик и численности целевой популяции пациентов, которым предполагается назначение препарата при оказании медицинской помощи в рамках ПГГ

В настоящем исследовании было выделено две группы пациентов:

1) вся популяция больных с EGFR мутациями (пациенты с частыми мутациями Del19 и L858R), получавшая лечения афатинибом или гефитинибом – базовый сценарий;

2) субпопуляция больных с мутацией Del19 гена рецептора EGFR – сценарий Del19.

Модель АВБ подразумевала возможность анализа всей популяции больных в РФ или отдельные популяции в субъектах РФ. В базовом сценарии расчет проводился для всей популяции больных в РФ. Данные по численности населения РФ и субъектов РФ брались из официальной статистики Росстата за 2016 г.

[17]. Данные по заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) в 2015 г. в РФ и субъектах РФ были взяты из ежегодного статистического отчета ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России [28]. Данные о доле пациентов с НМРЛ, аденокарциномой легкого, статусом мутации гена EGFR и частым наличием мутаций Del19 брались из российских и зарубежных литературных источников [32–35].

Отдельно оценивалось количество пациентов в РФ, получающих терапию ингибиторами тирозинкиназы (ИТК). Оценка велась путем определения рыночной доли препаратов ИТК на основании сведений о государственных закупках препаратов в 2016 г. (по данным IMS Россия).

Также в модели учитывался ежегодный рост в РФ числа пациентов с ЗНО трахеи, бронхов и легкого (С33, 34) [28]. В базовом сценарии использовался ежегодный 0,65% рост популяции пациентов, рассчитанный как линейный тренд изменения заболеваемости ЗНО трахеи, бронхов и легкого за период с 2005 по 2015 гг. по данным ежегодного статистического отчета ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России [28].

Целевая популяция наивных пациентов с НМРЛ и выявленными активирующими мутациями гена EGFR в первой линии терапии составила 1382 пациента. Параметры расчета популяции пациентов и результаты расчета для базового сценария для РФ приведены в таблице 6.

Таблица 6. Параметры анализируемой популяции пациентов и результаты расчета данных для базового сценария

Показатель	Значение	Источник данных
Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения РФ, чел	41,22	[28]
Численность населения РФ, чел	146 544 710	[17]
Число больных ЗНО, локализация: трахея, бронхи, легкое (С33,34), чел.	60 406	
Морфологическое подтверждение диагноза, %	74%	[32]
Морфологическое подтверждение диагноза, чел.	44 700	
Доля больных НМРЛ, %	85,0%	[32]
Аденокарцинома легкого, %	40,0%	[32]
Доля больных с III и IV стадией, %	70,3%	[32]
Количество пациентов с аденокарциномой III и IV стадии, чел.	10 684	
Статус мутации гена EGFR в 1 линии терапии	15,0%	[34]
Количество пациентов с мутацией гена EGFR в 1 линии терапии, чел.	1603	
Доля мутации Del19	45,0%	[34]
Количество пациентов с мутацией Del19, чел.	721	
Целевая доля рынка государственных закупок препаратов ИТК		
Иресса, %	74,8%	IMS Россия
Количество пациентов Иресса, чел.	1199	
Тарцева, %	13,8%	IMS Россия
Количество пациентов Тарцева, чел.	221	
Гиотриф, %	11,4%	IMS Россия
Количество пациентов Гиотриф, чел.	183	
Целевая популяция Иресса + Гиотриф, чел.	1382	

Определение условий оказания медицинской помощи для применения лекарственного препарата и варианты влияния на медицинскую практику

Терапия препаратами афатиниб и гефитиниб осуществляется преимущественно амбулаторно, однако возможно использование ИТК в условиях круглосуточного и дневного стационара. Расширение практики применения афатиниба не означает исключения из практики терапии гефитинибом, но предполагает, что часть новых пациентов с течением времени будет переходить на лечение афатинибом.

Описание текущей и ожидаемой (моделируемой) практики лекарственного лечения целевой популяции пациентов с учетом условий оказания медицинской помощи для применения лекарственного препарата. Обоснование выбора препаратов сравнения для проведения АВБ

Современные препараты для лечения НМРЛ, относящиеся к первому поколению обратимых ингибиторов тирозинкиназы (ИТК) рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), такие как эрлотиниб и гефитиниб, а также необратимый ИТК второго поколения афатиниб являются в США и европейских странах стандартом терапии первой линии НМРЛ с мутациями гена EGFR, так как демонстрируют повышение частоты объективного ответа и выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению со стандартными режимами химиотерапии на основе дуплетов платины [36].

В настоящее время в РФ применяются препараты ИТК первого (Иресса и Тарцева) и второго (Гиотриф) поколения. По данным IMS Россия, в 2016 г. за бюджетные средства закупались все эти препараты. Рыночные доли каждого них приведены в таблице 6. В представленном АВБ не рассматривается препарат Тарцева, так как его не предполагается применять в первой линии терапии НМРЛ. На основании указанных данных были рассчитаны и спрогнозированы доли пациентов, получающих препараты сравнения в текущей практике на второй и третий год моделирования (табл. 7).

Таблица 7. Изменение доли пациентов, принимающих препараты сравнения, на протяжении трех лет терапии, %

Препарат	Доля пациентов, принимающих препарат в 1-й год (текущее состояние)	Доля пациентов, принимающих препарат во 2-й год	Доля пациентов, принимающих препарат в 3-й год
Афатиниб	13	30	50
Гефитиниб	87	70	50

Методика расчета прямых медицинских затрат на оказание медицинской помощи целевой популяции пациентов

Общие прямые медицинские затраты рассчитывались как сумма затрат на медикаментозную терапию НМРЛ, наблюдение пациентов в ходе лечения и коррекцию НЯ для каждого из рассматриваемых в модели состояний.

Все затраты рассчитывались для каждого месяца нахождения в модели. При учете долговременных затрат в модели была использована ставка дисконтирования – 5% в год [24].

В основе модели АВБ лежит разработанная ранее марковская модель [8], описывающая клиническую практику лечения НМРЛ сравниваемыми препаратами. Структура модели описана выше и отображена на рисунке 1.

Марковская модель была переработана с учетом новых данных по выживаемости пациентов из исследования Lux-Lung7 [9]: в неё был включен учет затрат на всю целевую популяцию в зависимости от выбранного субъекта РФ или РФ в целом, выбранного сценария определения популяции и ежегодного прироста числа пациентов. Новые пациенты входили в модель 1 раз в год. Расходы на вновь вошедших пациентов начинали учитываться с первого цикла марковской модели. Моделирование расходов производилось отдельно на первый, второй и третий год терапии с учетом ежегодного увеличения численности пациентов.

Отдельно в модели рассчитывались общие затраты на одного пациента, получающего терапию препаратами сравнения в течение года.

Методика расчета разницы в прямых медицинских затратах на оказание медицинской помощи целевой популяции пациентов в текущей и в моделируемой практике

Для расчета разницы в прямых медицинских затратах на оказание медицинской помощи целевой популяции пациентов в текущей и в моделируемой практике проводился в рамках модели анализ влияния на бюджет при текущей доле пациентов, принимающих афатиниб и гефитиниб на протяжении трех лет, и отдельно выполнялись расчеты с изменением доли препаратов на том же временном отрезке.

Влияние на бюджет рассчитывалось как разница общих затрат на терапию препаратами сравнения в текущей и в моделируемой практике, отдельно для каждого года.

Отдельно производился расчет возможного количества дополнительно пролеченных больных, если моделируемая практика в результате расчетов оказывалась менее затратной в сравнении с текущей. Количество пациентов определялось как отношение эконо-

номии бюджета к затратам на одного моделируемого пациента в течении года.

Методика анализа чувствительности результатов расчетов к изменениям исходных параметров модели АВБ

В рамках анализа чувствительности модели АВБ было изучено влияние двух факторов на величину экономии бюджета; колебаний стоимости препаратов афатиниб и гефитиниб в пределах $\pm 30\%$ и возможного ежегодного прироста пациентов в пределах $\pm 25\%$. Анализ чувствительности производился путем вероятностного изменения параметров в ранее установленных рамках. Для каждого параметра было проведено 5000 симуляций.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты расчета модели «затраты-полезность» с учетом обновленных данных исследования Lux-Lung 7

Стоимость годового курса лечения сравнимаемыми препаратами 1-й линии терапии, рассчитанная с учетом снижения дозы и на основе цен из Государственного реестра предельных отпускных цен производителя, составила 1 057 673 руб. для афатиниба и 1 224 342 руб. для гефитиниба. Таким образом, годовой курс лечения афатинибом на 13,61% дешевле курса лечения гефитинибом при ценах из Государственного реестра на 09.01.2018 [25].

В базовом сценарии модели, учитывавшем всех пациентов, в том числе с частыми активирующими мутациями гена EGFR, средняя ВБП для афатини-

ба составила 14,09 месяца, а для гефитиниба 11,44 месяцев.

Результаты моделирования базового сценария на трехлетний период, полученные на основе зарегистрированных цен производителя, приведены в таблице 8.

Учитывая особенности бюджетного планирования и обеспечения пациентов лекарственными препаратами в Российской Федерации, интересным представляется анализ прямых медицинских затрат на 1 год терапии препаратами сравнения, а именно на первый год. Общие прямые медицинские затраты за первый год терапии первой линии НМРЛ в базовом сценарии моделирования составили 966 042 руб. для схемы лечения, включающей афатиниб, и 1 066 683 руб. для схемы, включающей гефитиниб. Таким образом, прямые медицинские затраты на 1-й год терапии по схеме, включающей афатиниб, оказались на 9,43% ниже, чем для схемы, содержащей гефитиниб.

Базовый сценарий показал более высокую эффективность препарата афатиниб при меньших общих прямых медицинских затратах и затратах на препараты. Таким образом, с клинико-экономической точки зрения данная технология доминирует.

В субпопуляции больных с мутацией Del19 гена рецептора EGFR увеличивается (в сравнении с базовым сценарием) продолжительность ВБП: у получающих афатиниб – до 14,59 месяцев, у получающих гефитиниб – до 12,46 месяцев; как следствие возрастает и число сохраненных QALY – до 1,406 и 1,354, соответственно. В связи с увеличением продолжительности ВБП возрастают прямые медицинские затраты – до 1 716 820 руб. и 1 775 970 руб., соответствен-

Таблица 8. Результаты моделирования затрат и исходов лечения НМРЛ афатинибом и гефитинибом на 3-летнем промежутке времени (базовый сценарий, все показатели приведены в расчете на одного больного)

Показатель	Афатиниб	Гефитиниб
Средняя длительность ВБП в 1-й линии терапии, мес.	14,09	11,44
Средняя длительность ВБП во 2-й линии терапии, мес.	1,16	1,41
Число сохраненных QALY:		
без прогрессирования	0,920	0,748
прогрессирование 1	0,071	0,086
прогрессирование 2	0,369	0,461
НЯ 1-я линия терапии	-0,0014	-0,0003
НЯ 2-я линия терапии	-0,0021	-0,0026
Число сохраненных QALY, всего	1,357	1,292
Затраты, руб.:		
препараты 1-й и 2-й линии терапии	1 593 403	1 603 224
медицинские услуги	49 485	59 027
коррекция НЯ	16 259	14 704
Всего	1 659 147	1 676 955
CER (руб. / QALY)	1 222 475	1 298 105

но. На 3-летнем горизонте моделирования CER афатиниба равняется 1 221 051 руб./QALY, а гефитиниба – 1 311 739 руб./QALY. Данный сценарий показал более высокую эффективность препарата афатиниб при меньших прямых медицинских затратах и затратах на препараты, а, следовательно, с клинико-экономической точки зрения эта технология доминирует.

Таким образом, в дополнительном сценарии афатиниб тоже оказался предпочтительным вариантом первой линии терапии НМРЛ в сравнении с гефитинибом.

Проведенный вероятностный анализ чувствительности колебания клинической эффективности препаратов афатиниб и гефитиниб полностью подтверждает сделанные выводы. Вероятностный анализ чувствительности колебания стоимости препаратов афатиниб и гефитиниб показал высокую зависимость результатов моделирования от цены препаратов и горизонта моделирования. В базовом сценарии моделирования равенство показателя «затраты/эффективность» (CER) для сравниваемых препаратов достигается при 9,1% разности цен на упаковки препаратов афатиниб и гефитиниб, а в популяции больных с мутацией Del19 – при 10,5% разности цен.

Основные результаты, базовый сценарий (пациенты с часто встречающимися мутациями Del19 и L858R гена рецептора EGFR):

- Стоимость годового курса лечения препаратом афатиниб в 1-й линии терапии оказалась на 13,61% ниже стоимости лечения препаратом гефитиниб и составила 1,058 млн руб. для афатиниба и 1,224 млн руб. для гефитиниба.
- Прямые медицинские затраты за первый год терапии афатинибом, по данным моделирования, оказались на 9,43% ниже, чем на терапию гефитинибом, и составили 966 042 руб. и 1 066 683 руб., соответственно.
- Средняя ВБП в модели для афатиниба составила 14,09 месяца, а для гефитиниба – 11,44 месяцев.
- Прямые медицинские затраты на терапию афатинибом составили 1,659 млн руб., на терапию гефитинибом – 1,677 млн руб.
- Число сохраненных QALYs на терапии афатинибом и гефитинибом оказалось равным 1,357 и 1,292, соответственно.
- Показатель «затраты/эффективность» (CER) для афатиниба равнялся 1,222 млн руб./QALY, для гефитиниба – 1,298 млн руб./QALY.

Основные результаты, полученные в субпопуляции больных с мутацией Del19 гена рецептора EGFR:

- В субпопуляции больных с мутацией Del19 увеличивается (в сравнении с базовым сценарием) продолжительность ВБП: при лечении афатинибом – до 14,59 месяцев, а на терапии гефитинибом – до

12,46 месяцев. Соответственно, возрастает число сохраненных QALYs – 1,406 и 1,354 года. При 3-летнем горизонте моделирования CER афатиниба равняется 1,221 млн руб./QALY, а гефитиниба – 1,311 млн руб./QALY.

При анализе стоимости сохраненного QALY для афатиниба и гефитиниба четко прослеживается большая эффективность расходов на терапию афатинибом на всем горизонте анализа.

Таким образом, использование афатиниба приводит к лучшим клинико-экономическим результатам, а именно к большему увеличению ВБП, более длительному сохранению качества жизни пациентов и к меньшим затратам, чем применение гефитиниба, что делает афатиниб препаратом выбора в первой линии терапии НМРЛ у пациентов с часто встречающимися мутациями гена EGFR.

Результаты проведения анализа влияния на бюджет

Результаты расчета прямых медицинских затрат на оказание медицинской помощи целевой популяции пациентов РФ с EGFR мутациями (1382 пациент) в текущей и в моделируемой практике приведены в таблице 9 и 10, соответственно. В текущей практике доля пациентов, пролеченных афатинибом, составляет 13%. Параметры распределения долей пациентов в моделируемой практике приведены в таблице 6.

Согласно данным таблиц 9 и 10, оценка влияния на бюджет расширенной практики применения афатиниба демонстрирует экономию общего бюджета на терапию НМРЛ в размере 23,553 млн руб. на целевую популяцию во втором году терапии и в размере 43,310 млн руб. в третьем году. С учетом ежегодных средних затрат на терапию афатинибом одного пациента в размере 968 857 руб. достигнутая экономия позволит дополнительно пролечить афатинибом 24 пациента на втором году и 45 пациентов на третьем году терапии.

Результаты расчета прямых медицинских затрат на оказание медицинской помощи целевой субпопуляции больных с мутацией Del19 гена рецептора EGFR (621 пациент) в текущей и в моделируемой практике приведены в таблице 11 и 12, соответственно.

Как видно из данных таблиц 11 и 12, оценка влияния на бюджет расширенной практики применения афатиниба выявляет экономию общего бюджета на терапию НМРЛ в размере 11,132 млн руб. на целевую субпопуляцию (621 пациент) во втором году терапии и в размере 23,075 млн руб. в третьем году. С учетом ежегодных средних затрат на терапию афатинибом одного пациента с мутацией Del19 в размере 981 564 руб. достигнутая экономия позволит дополнительно пролечить афатинибом 11 таких пациентов на втором году и 24 пациентов на третьем году терапии.

Таблица 9. Прямые медицинские затраты на оказание медицинской помощи целевой популяции пациентов РФ в текущей практике

Препарат	Прямые медицинские затраты, млн руб.		
	1-й год	2-й год	3-й год
Афатиниб	167,42	258,64	305,00
Гефитиниб	1216,67	1769,51	2022,10
Общий бюджет	1384,09	2028,15	2327,10

Таблица 10. Прямые медицинские затраты на оказание медицинской помощи целевой популяции пациентов РФ в моделируемой практике

Препарат	Прямые медицинские затраты, млн руб.		
	1-й год	2-й год	3-й год
Афатиниб	167,42	471,46	889,63
Гефитиниб	1216,67	1533,14	1394,16
Общий бюджет	1384,09	2004,59	2283,79

Таблица 11. Прямые медицинские затраты на оказание медицинской помощи целевой субпопуляции больных с мутацией Del19 в текущей практике

Препарат	Прямые медицинские затраты, млн руб.		
	1-й год	2-й год	3-й год
Афатиниб	76,12	119,06	141,68
Гефитиниб	555,37	828,94	960,91
Общий бюджет	631,49	948,00	1102,58

Таблица 12. Прямые медицинские затраты на оказание медицинской помощи целевой субпопуляции больных с мутацией Del19 в моделируемой практике

Препарат	Прямые медицинские затраты, млн руб.		
	1-й год	2-й год	3-й год
Афатиниб	76,12	215,82	409,33
Гефитиниб	555,37	721,05	670,18
Общий бюджет	631,49	936,87	1079,51

По данным проведенного анализа чувствительности, основное влияние на общие затраты бюджета оказывает цена препаратов сравнения, тогда как результаты АВБ практически не зависят от прироста числа пациентов. Анализ чувствительности к изменению стоимости препаратов показал, что в базовом сценарии экономия бюджета на 3-летнем горизонте моделирования достигается при разности цен 9,3% на упаковки препаратов афатиниб и гефитиниб, а в популяции больных с мутацией Del19 – при разности цен 10,5%.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Разработанная ранее и дополненная новыми данными марковская модель подтвердила предыдущие выводы об эффективности терапии афатинибом. В

базовом сценарии модели, учитывавшем всю популяцию пациентов, средняя ВБП для афатиниба составила 14,09 месяца, а для гефитиниба 11,44 месяца. В ранее построенной модели [8] в базовом сценарии, учитывавшем всю популяцию пациентов, ВБП для афатиниба составила 13,15 месяца, а для гефитиниба 10,65 месяца. Рост значения ВБП для сравниваемых препаратов обусловлен в первую очередь полнотой данных, описывающих популяции пациентов. При этом разница средней смоделированной ВБП для афатиниба и гефитиниба в настоящем исследовании выросла на 0,15 месяца и достигла 2,65 месяца.

Количество QALY для афатиниба составило 1,357 года, а для гефитиниба 1,292. года, в предыдущем исследовании [8] количество QALY для афатиниба

составило 1,341 года, а для гефитиниба 1,280 года. Прирост разницы QALY для афатиниба и гефитиниба между исследованиями составил 0,004. Затраты на препараты сравнения и прямые медицинские затраты для афатиниба несколько меньше, чем для гефитиниба. Проведенный анализ чувствительности подтвердил полученные результаты и показал, что при изменении цены и эффективности препаратов сравнения не наблюдается явных различий в эффективности затрат афатиниба и гефитиниба.

При рассмотрении альтернативного сценария моделирования, где оценивается ВБП при активирующей мутации Del19 гена EGFR, у пациентов с мутацией Del19 отмечается прирост ВБП – на 0,5 месяца при приеме афатиниба и 1,02 месяца при приеме гефитиниба в сравнении с базовым сценарием. Важно, что во всех рассмотренных сценариях афатиниб характеризуется большей эффективностью при меньших или сопоставимых затратах, что свидетельствует о клинико-экономической целесообразности его применения.

Проведенный анализ чувствительности показал большую зависимость модели «затраты-полезность» от цены препаратов и горизонта моделирования. Анализ модели показал, что терапия афатинибом популяции больных с мутацией Del19 экономически более предпочтительна по сравнению с базовым сценарием.

Согласно данным анализа влияния на бюджет, при изменении доли пациентов, получающих афатиниб, с 13% в первом году терапии до 30% во втором и 50% в третьем году общие затраты бюджета на лечение пациентов с НМРЛ при базовом сценарии снижаются на 66,8 млн руб., что позволяет дополнительно пролечить препаратом афатиниб 69 пациентов. Общие затраты бюджета на лечение целевой субпопуляции больных с мутацией Del19 гена рецептора EGFR снижаются на 34,2 млн руб., что позволяет дополнительно пролечить до 35 таких пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение препарата афатиниб приводит к лучшим клиническим результатам, чем применение гефитиниба, что выражается в увеличении ВБП и возможности более длительной терапии при сохранении качества жизни пациентов, и при этом требует меньших общих затрат. В результате афатиниб имеет преимущество перед гефитинибом по показателю «затраты/эффективность». Таким образом, препарат афатиниб является доминирующей альтернативой при лечении НМРЛ в первой линии терапии по сравнению с гефитинибом.

Анализ влияния на бюджет показывает, что назначение препарата афатиниб позволяет экономить средства в системе здравоохранения и является целесообразным с фармакоэкономической точки зрения.

Препарат афатиниб можно рекомендовать для включения в стандарты медицинской помощи, программы лекарственного обеспечения населения, региональные перечни лекарственных препаратов и формуляры.

Конфликт интересов

Данное клинико-экономическое исследование было профинансировано фармацевтической компанией ООО «Берингер Ингельхайм», однако это не оказало влияния на полученные результаты исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тюляндин С. А., Носов Д. А., Переводчикова Н. И., Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2010.
2. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. (ред.). Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России. Москва. 2017. 250 с.
3. Ramalingam S., Belani C. Systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: Recent advances and future directions. *Oncologist*. 2008; 13: 5–13.
4. Reguart N., Remon J. Common EGFR-mutated subgroups (Del19/L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine kinase inhibitors. *Future Oncology*. 2015; 11(8), 1245–1257.
5. Колбин А. С., Курылев А. А., Павлыш А. В., Проскурин М. А., Балыкина Ю. Е. Фармакоэкономическая целесообразность применения препарата Гиотриф® (афатиниб) в терапии первой линии местнораспространённого или метастатического немелкоклеточного рака легкого с мутацией рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). *Современная онкология*. 2014; №2: 66–72.
6. Фаррахов А. З., Омеляновский В. В., Сисигина Н. Н. Проблемы формирования модели финансового обеспечения национальной системы здравоохранения. *Финансовый журнал*. 2015; 1(23): 5–16.
7. Горбунова А. А., Орлов С. В., Зырянов С. К., Белоусов Д. Ю. Клинико-экономический анализ применения препарата Гиотриф® (афатиниб) в первой линии терапии местнораспространённого или метастатического немелкоклеточного рака легкого с мутацией Del19 рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). *Злокачественные опухоли*. 2015; 4(15): 36–48.
8. Федяев Д. В., Игнатова В. В., Деркач Е. В., Зырянов С. К., Лактионов К. К., Семиглазова Т. Ю. Сравнительная фармакоэкономическая оценка применения афатиниба и гефитиниба при лечении рака легкого. *Вопросы онкологии*. 2017; 63(1): 38–51.
9. Paz-Ares L., Tan E.H., O'Byrne K., et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Annals of Oncology*. 2017; 28(2): 270–277.
10. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 23 декабря 2016 г. № 145-од. URL: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>.
11. Приказ Минздрава РФ от 27.05.2002 г. № 163. Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения».
12. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата, Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 23 декабря 2016 г. № 145-од. URL: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>.

13. Chouaid C., Agulnik J., Goker E., et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *Journal of Thoracic Oncology*. 2013; 8(8): 997–1003.
14. Yang J. C. H., Hirsh V., Schuler M., et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(27): 3342–3350.
15. Клинико-экономический анализ. Под ред. П. А. Воробьева. М: Ньюдиамед. 2008: 778 с.
16. Горбунова В. А., Артамонова Е. В., Бредер В. В., Лактионов К. К., Моисеенко Ф. В., Реутова Е. В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению немелкоклеточного рака легкого. Злокачественные опухоли. 2016; (4), спецвыпуск: 20–29.
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. 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; v. 12: 9–14.
19. Briggs A., Claxton K., Sculpher M. J. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford Univ Press. 2006: P. 236.
20. Douillard J. Y., Shepherd F. A., Hirsh V., et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: Data from the randomized phase III INTEREST trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28 (5): 744–752.
21. Park K., Tan E. H., O'Byrne K., et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2016; № 5: 577–589.
22. Schiller J. H., Harrington D., Belani C. P., et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002; 346(2): 92–98.
23. Carlson J. J., Garrison L. P., Ramsey S. D., et al. The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenomic approaches to EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small-cell lung cancer. *Value in Health*. 2009; 12(1): 20–27.
24. Сура М. В. Ограничительные перечни лекарственных препаратов. Нормативно-правовое регулирование, выполняемые функции, источники финансирования, правила формирования. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2017; (10)1: 46–56.
25. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 08.01.2018). URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
26. Абузарова Г. Р., Когония Л. М., Ларионова В. Б., Снеговой А. В. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных. Злокачественные опухоли. 2015; №4, спецвыпуск: 417–428.
27. Постановление Правительства РФ от 08.12.2017 № 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов».
28. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России. 2017; 250 с.
29. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1175н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения».
30. Письмо Минздрава России № 11-8/10/2-8266, ФФОМС N 12578/26/и от 22.12.2016 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».
31. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Гиотриф, регистрационный номер: JI11-002275. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1e8532cc-19cc-4b6d-8528-0e72cf212711&t=.
32. Statistics from the American Cancer Society. URL: <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/>.
33. Сакаева Д. Д. Современное состояние проблемы терапии немелкоклеточного рака легкого. Практическая онкология. 2013; 1(53): 59–67.
34. Quest Diagnostics. Lung Cancer Mutation Panel (EGFR, KRAS, ALK). URL: http://www.questdiagnostics.com/testcenter/testguide.action?dc=TS_LungCancer_Mutation_Panel.
35. Sharma S. V., Bell D. W., Settleman J., Haber D. A. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 169–181.
36. Reguart N., Remon J. Common EGFR-mutated subgroups (Del19/L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine kinase inhibitors. *Future Oncology*, 2015; 11(8), 1245–1257.

REFERENCES

1. Tyulyandin S. A., Nosov D. A., Perevodchikova N. I., Minimal'nyye klinicheskiye rekomendatsii Yevropeyskogo obshchestva meditsinskoy onkologii (ESMO). RONTS im. N. N. Blokhina RAMN. 2010.
2. Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V. (red). Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 godu. FGBU «MNI OI im. P. A. Gertsena» Minzdrava Rossii. Moskva. 2017. 250 s.
3. Ramalingam S., Belani C. Systemic chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: Recent advances and future directions. *Oncologist*. 2008; 13: 5–13.
4. Reguart N., Remon J. Common EGFR-mutated subgroups (Del19/L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine kinase inhibitors. *Future Oncology*. 2015; 11(8), 1245–1257.
5. Kolbin A. S., Kurylev A. A., Pavlysh A. V., Proskurin M. A., Balykina Yu. Ye. Pharmacoeconomic usefulness of the drug Giotrif® (afatinib) in first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with a mutation of epidermal growth factor receptor (EGFR). *Journal of modern oncology*. 2014; №2: 66–72.
6. Farrahov A. Z., Omelyanovsky V. V., Sisigina N. N. Problems in the Formation of Financial Model of National Healthcare System. *Financial journal*. 2015; 1(23): 5–16.
7. Gorbunova V. A., Orlov S. V., Zyryanov S. K., Belousov D. Yu. Pharmacoeconomic analysis of Giotrif® (afatinib) as first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer with Del19 mutation of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene. *Malignant Tumours*. 2015; 4(15): 36–48.
8. Fedyaev D. V., Ignatieva V. V., Derkach E. V., Zyryanov S. K., Laktionov K. K., Semiglazova T. Yu. Comparative pharmacoeconomic evaluation of the use of afatinib and gefitinib in therapy for lung cancer. *Problems in oncology*. 2017; 63(1): 38–51.
9. Paz-Ares L., Tan E.H., O'Byrne K., et al. Afatinib versus gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 trial. *Annals of Oncology*. 2017; 28(2): 270–277.
10. Metodicheskiye rekomendatsii po otsenke vliyaniya na byudzhety v ramkakh realizatsii programmy gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoy pomoshchi. Utverzhdeny prikazom FGBU «TSEKKMP» Minzdrava Rossii ot 23 dekabrya 2016 g. № 145-od. URL: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>.
11. Prikaz Minzdrava RF ot 27.05.2002 g. № 163. Ob utverzhdenii otraslevogo standarta «Kliniko -ekonomicheskoye issledovaniya. Obshchiye polozheniya».
12. Metodicheskiye rekomendatsii po provedeniyu sravnitel'noy kliniko-ekonomicheskoy otsenki lekarstvennogo preparata, Utverzhdeny prikazom FGBU «TSEKKMP» Minzdrava Rossii ot 23 dekabrya 2016 g. № 145-od. URL: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>.

13. Chouaid C., Agulnik J., Goker E., et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *Journal of Thoracic Oncology*. 2013; 8(8): 997–1003.
14. Yang J. C. H., Hirsh V., Schuler M., et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(27): 3342–3350.
15. Клинико-экономический анализ. Под ред. П. А. Вороб'яева. М: N'yudiamed. 2008: 778 s.
16. Gorbunova V. A., Artamonova Ye. V., Breder V. V., Laktionov K. K., Moiseyenko F. V., Reutova Ye. V. i dr. Prakticheskiye rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu nemelkokletochnogo raka legkogo. *Zlokachestvennyye opukholi*. 2016; (4), spetsvypusk: 20–29.
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. 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; v. 12: 9–14.
19. Briggs A., Claxton K., Sculpher M. J. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford Univ Press. 2006: P. 236.
20. Douillard J. Y., Shepherd F. A., Hirsh V., et al. Molecular predictors of outcome with gefitinib and docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer: Data from the randomized phase III INTEREST trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28 (5): 744–752.
21. Park K., Tan E. H., O'Byrne K., et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2016; № 5: 577–589.
22. Schiller J. H., Harrington D., Belani C. P., et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002; 346(2): 92–98.
23. Carlson J. J., Garrison L. P., Ramsey S. D., et al. The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenomic approaches to EGFR tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small-cell lung cancer. *Value in Health*. 2009; 12(1): 20–27.
24. Sura M. V. Restrictive Lists of Drugs: Regulations, Functions, Sources of Finance, and Guidelines for Creation. *PHARMACO-ECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2017; (10)1: 46–56.
25. Gosudarstvennyy reyestr predel'nykh otpusknykh tsen proizvoditeley na lekarstvennyye preparaty, vkluchennyye v perechen' zhiznennno neobkhodimyykh i vazhneyshikh lekarstvennykh preparatov (po sostoyaniyu na 08.01.2018). URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
26. Abuzarova G. R., Kogoniya L. M., Larionova V. B., Snegova A. V. Practical recommendations for the treatment of chronic pain syndrome in cancer patients. *Malignant tumors*. 2015; № 4, special issue: 417–428.
27. Postanovleniye Pravitel'stva RF ot 08.12.2017 № 1492 «O Programme gosudarstvennykh garantiy besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoy pomoshchi na 2018 god i na planovyy period 2019 i 2020 godov».
28. Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V. Zlokachestvennyye noobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevayemost' i smertnost'). FGU «MNIIO im. P. A. Gertsena» Minzdrava Rossii. 2017; 250 s.
29. Prikaz Ministerstva zdoravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii ot 20 dekabrya 2012 g № 1175n «Ob utverzhdenii poryadka naznacheniya i vypisyvaniya lekarstvennykh preparatov, a takzhe form retsepturnykh blankov na lekarstvennyye preparaty, poryadka oformleniya ukazannykh blankov, ikh ucheta i khraneniya».
30. Pis'mo Minzdrava Rossii № 11-8/10/2-8266, FFOMS N 12578/26/i ot 22.12.2016 «O metodicheskikh rekomendatsiyakh po sposobam oplaty meditsinskoy pomoshchi za schet sredstv obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya».
31. Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Giotrf, registratsionnyy nomer: JI11-002275. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1e8532cc-19cc-4b6d-8528-0e72cf212711&t=.
32. Statistics from the American Cancer Society. URL: <http://www.cancer.org/cancer/lungcancer-non-smallcell/>.
33. Sakayeva D. D. Sovremennoye sostoyaniye problemy terapii nemelkokletochnogo raka legkogo. *Prakticheskaya onkologiya*. 2013; 1(53): 59–67.
34. Quest Diagnostics. Lung Cancer Mutation Panel (EGFR, KRAS, ALK). URL: http://www.questdiagnostics.com/testcenter/testguide.action?dc=TS_LungCancer_Mutation_Panel.
35. Sharma S. V., Bell D. W., Settleman J., Haber D. A. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 169–181.
36. Reguart N., Remon J. Common EGFR-mutated subgroups (Del19/L858R) in advanced non-small-cell lung cancer: chasing better outcomes with tyrosine kinase inhibitors. *Future Oncology*, 2015; 11(8), 1245–1257.

Сведения об авторах:

Федяев Денис Валерьевич

научный сотрудник Центра финансов здравоохранения НИФИ Минфина РФ, научный сотрудник лаборатории оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС

Адрес для переписки:

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

Тел.: +7 (495) 699–8965

E-mail: denis.fedyayev@gmail.com

Зырянов Сергей Кенсаринович

заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии РУДН, заместитель главного врача по терапии ГКБ N24 ДЗ, д-р мед. наук, профессор

Адрес для переписки:

Ул. Писцовая д. 10, Москва 127015, Российская Федерация

Тел.: +7 (926) 228–5182

E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Authors:

Fedyayev Denis Valeryevich

Researcher at the Healthcare Funding Center of the Financial Research Institute at the Ministry of Finances, Russian Federation, Researcher at the Laboratory for Health Technology Assessment of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPa)

Address for correspondence:

Nastasyenskiy per. 3, str. 2, Moscow 127006, Russian Federation

Tel.: +7 (495) 699–8965

E-mail: denis.fedyayev@gmail.com

Zyryanov Sergey Kensarinovich

Head of the Department of General and Clinical Pharmacology at RUDN University; Deputy Chief Physician for Therapy at the City Clinical Hospital no. 24; PhD, Professor

Address for correspondence:

ul. Pistsovaya, 10, Moscow, 127015, Russian Federation

Tel.: +7 (926) 228–5182

E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Оценка экономической целесообразности применения лenvатиниба в комбинации с эверолимусом у пациентов с диссеминированным почечно-клеточным раком в Российской Федерации

Е. В. Деркач¹, С. Ю. Абашин²

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

² Федеральная сеть центров ядерной медицины «ПЭТ–Технологии», Москва, Россия

Цель. Оценка экономической целесообразности применения в РФ лenvатиниба в комбинации с эверолимусом в сравнении с ниволумабом у пациентов с диссеминированным почечно-клеточным раком (ПКР).

Методы. Проанализировано изменение прямых медицинских затрат в рамках программы государственных гарантий (ПГГ) бесплатного оказания медицинской помощи (анализ влияния на бюджет) в случае применения лenvатиниба в комбинации с эверолимусом при диссеминированном ПКР по сравнению с ниволумабом. Рассчитаны затраты на приобретение лекарственных препаратов (на среднюю длительность лечения, зарегистрированную в клинических исследованиях), их введение пациенту и на коррекцию возможных нежелательных побочных явлений. Затраты на лenvатиниб определены на основании цены, планируемой к регистрации в случае включения препарата в перечень ЖНВЛП, на ниволумаб и эверолимус – на основании зарегистрированных предельных цен. Стоимость медицинской помощи определялась на основании утвержденных нормативов финансирования в рамках ПГГ на 2017 г. Рассчитан показатель «затраты/эффективность» на месяц сохраненной жизни пациента, ожидаемая продолжительность жизни определена на основании данных клинических исследований. Проведен односторонний анализ чувствительности. Расчеты выполнены в модели, построенной на базе программного обеспечения Microsoft Excel.

Результаты. Применение лenvатиниба в комбинации с эверолимусом приводит к снижению прямых медицинских затрат на оказание медицинской помощи в рамках ПГГ на 12,56%. Стоимость лекарственных препаратов (в расчете на среднюю длительность лечения) при применении лenvатиниба в комбинации с эверолимусом составила 2,40 млн руб. на одного пациента, что на 20,91% ниже, чем при применении ниволумаба (3,04 млн руб.). Средняя стоимость одного месяца терапии составила 316,14 тыс. руб. и 552,32 тыс. руб., соответственно. Соотношение «затраты/эффективность» составило 96,5 тыс. руб. на месяц сохраненной жизни пациента у комбинации лenvатиниб + эверолимус, у ниволумаба – 122,1 тыс. руб. Результаты анализа чувствительности показали устойчивость результатов моделирования к изменению входных параметров модели. Применение лenvатиниба в комбинации с эверолимусом остается экономически более целесообразной альтернативой, чем терапия ниволумабом даже при снижении цены ниволумаба до 21% или при повышении цены лenvатиниба до 49%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диссеминированный почечно-клеточный рак, лenvатиниб в комбинации с эверолимусом, ниволумаб, клинико-экономическое исследование, анализ влияния на бюджет.

Библиографическое описание: Деркач Е. В., Абашин С. Ю. Оценка экономической целесообразности применения лenvатиниба в комбинации с эверолимусом у пациентов с диссеминированным почечно-клеточным раком в Российской Федерации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2018; 1(31): 85–94.

Economic Evaluation of Lenvatinib in Combination with Everolimus for Disseminated Renal-Cell Carcinoma in Russian Federation

Ye. V. Derkach¹, S. Yu. Abashin²

¹ Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia

² The Federal Network of Nuclear Medicine Centers 'PET–Technology', Moscow, Russia

The aim of the study was to perform economic evaluation of lenvatinib in combination with everolimus compared with nivolumab for disseminated renal cell carcinoma (RCC) in Russian Federation.

Methods. A budget impact analysis of lenvatinib in combination with everolimus vs nivolumab in disseminated RCC was performed in an Excel-based model. Expected difference in direct medical costs was calculated from the perspective of Russian Program of State Guarantees for Free Medical Care. Direct medical costs included costs of drugs, their administration and adverse effects. Duration of treatment was derived from clinical trials. The cost of lenvatinib was established based on the proposed marginal manufacturer's price in case of the inclusion of the drug into the List of Vital and Essential

Drugs; the costs of nivolumab and everolimus were based on registered marginal manufacturer's prices. The cost of medical care associated with drugs' administration and adverse events was calculated on the basis of financial norms of payment for medical care according to the Program of State Guarantees for 2017. The cost-effectiveness ratio per life-month saved was calculated for both drugs. The life expectancy was established from the data in clinical studies. One-way sensitivity analysis was performed.

Results. Introduction of lenvatinib + everolimus will lead to a 12.56% decrease of direct medical costs in the framework of the Program of State Guarantees. The cost of lenvatinib + everolimus for an average duration of treatment was 2.40 million RUB per patient, which was 20.91% lower compared to nivolumab (3.04 million RUB). The average cost of one-month treatment was 316.14 thousand RUB and 552.32 thousand RUB, respectively. The cost-effectiveness ratio was 96.5 thousand RUB per life-month saved for lenvatinib + everolimus, and 122.1 thousand RUB in case of nivolumab. The results of were robust to variability of input parameters. Lenvatinib + everolimus remained a cost-saving option even after 21% reduction of the price of nivolumab or up to 49% increase of price of lenvatinib.

KEYWORDS: disseminated renal cell carcinoma, lenvatinib in combination with everolimus, nivolumab, economic evaluation, budget impact analysis.

For citations: Derkach Ye. V., Abashin S.Yu. Economic Evaluation of Lenvatinib in Combination with Everolimus for Disseminated Renal-Cell Carcinoma in Russian Federation. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2018; 1(31): 85–94.

ВВЕДЕНИЕ

Почечно-клеточный рак (ПКР) – одно из наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний. Преобладающим морфологическим вариантом заболевания является светлоклеточный рак, составляющий 80-90% случаев ПКР [1–3]. В России в 2016 г. было выявлено 23 908 первичных пациентов со злокачественными новообразованиями почки (4% в общей структуре онкологической заболеваемости), доля пациентов с III и IV стадиями распространения заболевания составила 16,9 и 19,9%, соответственно; абсолютное число умерших от этого заболевания – 8817 человек (2,98% в общей структуре смертности от злокачественных новообразований) [4].

В рандомизированных исследованиях II-III фаз при ПКР на настоящее время доказана эффективность 10 препаратов, которые относятся к четырем фармакологическим группам: 1) антиангиогенные препараты – антитела к сосудистому эндотелиальному фактору роста (VEGF): бевацизумаб; 2) ингибиторы тирозинкиназ – сунитиниб, pazopanib, сорафениб, акситиниб, кабозантиниб (не зарегистрирован в РФ), ленватиниб; 3) ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) – темсиролимус, эверолимус; 4) ингибиторы рецептора программируемой клеточной смерти 1 типа (PD-1) – ниволумаб. Выбор препарата определяется индивидуально в зависимости от морфологического варианта опухоли, группы прогноза, а также числа линий и вида предшествующего лечения [5]. Согласно международным и отечественным рекомендациям по лечению ПКР, при развитии рефрактерности к первой линии терапии ингибиторами ангиогенеза показано применение ниволумаба, акситиниба и ленватиниба в комбинации с эверолимусом [2, 6–9].

Комбинация ленватиниба с эверолимусом рекомендована на основании результатов рандомизированного клинического исследования (РКИ) II фазы (Motzer R., Hutson T. et al., 2015 [10]), в котором оценивалась эффективность и безопасность применения этих препаратов в сравнении с монотерапией ленва-

тинибом и монотерапией эверолимусом во второй линии терапии диссеминированного ПКР после предшествующей антиангиогенной терапии. У пациентов, получавших лечение ленватинибом в комбинации с эверолимусом, продемонстрированы значимые преимущества перед монотерапией эверолимусом: медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) была значительно выше – 14,6 против 5,5 месяцев; отношение рисков¹ (ОР) 0,40, 95% ДИ (0,24; 0,68), также была выше и медиана общей выживаемости (ОВ) – 25,5 против 17,4 месяцев; (ОР 0,55, 95% ДИ 0,30–1,01); частота объективных ответов при применении ленватиниба с эверолимусом составила 43% против 6% при применении только эверолимуса, т. е. соотношение частот равнялось 7,2, 95% ДИ (2,3; 22,5) [10].

В РКИ Motzer R., Escudier B. et al., 2015 [11] оценивалась эффективность и безопасность ниволумаба в сравнении с эверолимусом у пациентов с диссеминированным ПКР, получавших один или два предшествующих режима антиангиогенной терапии. Медиана ОВ была выше при применении ниволумаба по сравнению с монотерапией эверолимусом – 25,0 месяцев против 19,6 месяцев; ОР 0,73, 95% ДИ (0,57; 0,93). Медиана ВБП составила 4,6 месяца для ниволумаба и 4,4 месяца для эверолимуса; ОР 0,88, 95% ДИ (0,75; 1,03).

Ниволумаб и ленватиниб (применяющийся в комбинации с эверолимусом) зарегистрированы в РФ в 2016 г. [12–14]. По состоянию на момент проведения исследования препараты эверолимус и ниволумаб в РФ включены в перечень ЖНВЛП [15].

В последнее время все больше внимания уделяется экономическим аспектам применения новых средств диагностики и лечения [16, 17]. Целью настоящего исследования было определение экономической целесообразности применения в Российской Федерации ленватиниба в комбинации с эверолимусом в сравнении с ниволумабом у пациентов с диссеминированным ПКР.

¹ Англ. – hazard ratio, HR.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Систематический поиск необходимых литературных данных не выявил исследований, в которых проводилась бы прямая сравнительная оценка эффективности/безопасности ниволумаба и комбинации ленватиниба + эверолимус во второй линии терапии у пациентов с диссеминированным светлоклеточным ПКР. В этой ситуации нами была применена методика непрямого сравнения (Bucher H.C. et al., 1997 [18]) результатов двух открытых РКИ [10, 11] с применением эверолимуса в качестве общего контроля. В РКИ [10] все пациенты получали одну предшествующую линию таргетной терапии, в то время как в другом РКИ [11] – одну или две предшествующих линии. Для обеспечения сопоставимости характеристик популяций при выполнении непрямого сравнения использовались результаты анализа подгруппы пациентов, получавших одну линию терапии в РКИ [11]; эффективность лечения этих пациентов в публикации была представлена только по критерию ОВ, а потому выполнение непрямого сравнения по критерию ВБП не являлось правомерным. Согласно результатам непрямого сравнения, статистически значимых различий в эффективности комбинации ленватиниба с эверолимусом в сравнении с ниволумабом во второй линии терапии у пациентов с диссеминированным светлоклеточным ПКР по критерию общей выживаемости выявлено не было: ОР 0,72, 95% ДИ (0,40; 1,29).

В связи с этим для достижения целей настоящего исследования были использованы методы минимизации затрат и анализа влияния на бюджет. Дополнительно, в соответствии с требованиями «Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения» [19], для обоих рассматриваемых препаратов рассчитаны соотношения «затраты/эффективность» (затраты на месяц сохраненной жизни). Все расчеты проведены в модели, построенной на базе MS Excel. Проведен анализ чувствительности результатов расчетов к вариативности входных параметров.

В анализе влияния на бюджет учитывались прямые медицинские затраты в рамках Программы государственных гарантий (ПГГ) бесплатного оказания медицинской помощи. Анализ выполнен в расчете на популяцию пациентов численностью 975 человек – ожидаемое число пациентов, нуждающихся во 2-й линии терапии диссеминированного ПКР (определено на основании данных маркетингового исследования компании «Эйсай»).

В анализе влияния на бюджет рассмотрены два варианта практики лекарственного лечения целевой популяции пациентов:

- текущая практика, при которой в рамках ПГГ применяется только ниволумаб (входящий в перечень ЖНВЛП);

- ожидаемая практика, включающая как применение ниволумаба, так и ленватиниба (в комбинации с эверолимусом), который станет доступен в рамках ПГГ в случае включения препарата ленватиниба в перечень ЖНВЛП.

Вариант влияния ленватиниба на медицинскую практику рассматривается нами как «дополнительная альтернатива», т. е. включение препарата в перечень ЖНВЛП не предполагает исключения из практики ранее включенных в перечень препаратов, при этом часть пациентов (до 60%), которые ранее получали бы ниволумаб, будут получать другое лечение – ленватиниб в комбинации с эверолимусом.

Временной горизонт расчета затрат в анализе влияния на бюджет – 1 год. Средняя длительность терапии при обоих рассматриваемых вариантах лечения была принята равной продолжительности терапии в РКИ [10] и [11], которая в обоих случаях была менее года. Для текущей и ожидаемой практики были рассчитаны прямые медицинские затраты, включая расходы на лекарственные препараты, посещение онколога для контроля состояния здоровья пациента и выписки рецептов (амбулаторные условия), внутривенное введение лекарственного препарата (в условиях дневного стационара), законченный случай коррекции возможных нежелательных явлений, связанных с применением лекарственного препарата (в условиях круглосуточного стационара).

В таблице 1 представлены значения входных параметров модели, использованные в базовом анализе, с указанием источников данных.

Средняя длительность терапии принята равной медиане длительности терапии в РКИ сравниваемых лекарственных препаратов: 7,60 месяцев при применении ленватиниба в комбинации с эверолимусом и 5,5 месяцев при применении ниволумаба [10, 11]. На основании этих данных и инструкции по применению препарата было рассчитано, что в среднем будет выполнено 233 приема ленватиниба (в комбинации с эверолимусом), а в случае терапии ниволумабом – 13 внутривенных введений.

Количество лекарственного препарата, необходимое одному пациенту на одно введение (один прием), было определено на основании средней суточной дозы лекарственных препаратов и средней длительности лечения, приведенных в РКИ [10, 11]. Рекомендуемая доза ленватиниба составляет 18 мг/сут, эверолимуса – 5 мг/сут, однако в РКИ [10], где приходилось снижать дозу препаратов у некоторых пациентов, медиана суточной дозы ленватиниба составила в итоге 13,6 мг/сут, а эверолимуса – 4,7 мг/сут. В модели считалось, что на 1 прием пациент получает ленватиниб в дозе 14 мг (1 таблетка 10 мг и 1 таблетка – 4 мг) и эверолимус в дозе 5 мг (1 таблетка). Рекомендуемая доза ниволумаба составляет 3 мг/кг один раз в две не-

Таблица 1. Входные параметры модели

Показатель		Значение показателя	Источник данных
Цена 1 упаковки, руб.	Ленвима (ленватиниб), капсул. 10 мг: 30 шт.	95 000,00*†	Данные ООО «Эйсай» о цене, планируемой к регистрации при включении препарата в перечень ЖНВЛП
	Ленвима (ленватиниб), капсул. 4 мг: 30 шт.	39 600,00*†	
	Афинитор (эверолимус), табл. 5 мг: 30 шт.	116 375,23*†	Государственный реестр предельных отпускных цен [20]
	Опдиво (ниволумаб), концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл, 4 мл, 1 фл.	31 595,11*†	
	Опдиво (ниволумаб), концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл, 10 мл, 1 фл.	78 988,51*†	
Средняя длительность терапии, медиана, мес.	Ленватиниб + эверолимус	7,60	[10]
	Ниволумаб	5,50	[11]
Разовая доза лекарственного препарата	Ленватиниб, мг	13,60	Медиана суточной дозы из исследования [10]
	Эверолимус, мг	4,70	
	Ниволумаб, мг/кг	3 мг/кг	Суточная доза из исследования [11]
Средняя масса тела пациента, кг		72*	Допущение
Общая выживаемость, месяцы	Ленватиниб + эверолимус	25	[10]
	Ниволумаб	25	[11]
Частота развития нежелательных явлений, связанных с применением лекарственного препарата, 3–4 степени тяжести, %	Ленватиниб + эверолимус	71	[10]
	Ниволумаб	19	[11]
Норматив финансовых затрат, руб.	Амбулаторное посещение	376,20	ПГГ на 2017 год [21]
	Случай лечения в дневном стационаре	11 919,10	
	Случай лечения в круглосуточном стационаре	24 273,70	
Коэффициент затратоемкости для соответствующих КСГ	Для дневного стационара: КСГ 49 «Злокачественное новообразование без специального противоопухолевого лечения»	0,5	Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС [22]
	Для круглосуточного стационара: КСГ 130 «Злокачественное новообразование без специального противоопухолевого лечения»	0,5	
Средняя длительность пребывания в дневном стационаре при новообразовании		6,63	Расчет на основании статистических данных [23]
Численность целевой популяции пациентов		975	Маркетинговое исследование компании «Эйсай»
Доля популяции пациентов, получающих лечение лекарственным препаратом в ожидаемой практике (в анализе влияния на бюджет), %	Ленватиниб + эверолимус	60*	Допущение
	Ниволумаб	40*	

* Отмечены показатели, к изменению которых выполнялся анализ чувствительности результатов исследования.
† Стоимость упаковки лекарственного препарата учитывалась с НДС (10%) и оптовой надбавкой (12,06% – средневзвешенное значение по состоянию на 01.01.2017 [24]).
Сокращения: перечень ЖНВЛП – перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, ПГГ – программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, КСГ – клинко-статистическая группа; ОМС – обязательное медицинское страхование.

дели, при этом в РКИ [11] снижения дозы не было ни у одного пациента. Средняя масса тела пациента принята равной 72 кг. Для расчета стоимости 1 введения ниволумаба в модели считалось, что понадобится 2 флакона по 100 мг и 1 флакон 40 мг, разделение флаконов не допускается.

Стоимость посещений онколога рассчитана на основании среднего норматива финансовых затрат

Таблица 2. Исходные данные для определения затрат на оказание медицинской помощи за счет средств ОМС

Затраты на медицинскую помощь за счет средств ОМС	Стоимость 1 случая, руб.	Ленватиниб + эверолимус		Ниволумаб	
		Число случаев за период лечения	Затраты на 1 человека	Число случаев за период лечения	Затраты на 1 человека
Посещение онколога для контроля состояния и выписки рецептов (амбулаторные условия)	376,20	8	3009,60	6	2257,20
Внутривенное введение лекарственного препарата (дневной стационар)	808,41	–	–	13	10 509,31
Случай лечения нежелательных явлений, связанных с применением лекарственного препарата (круглосуточный стационар)	10 923,17	0,71	7710,47	0,19	2044,73
ИТОГО	–	–	10 720,07	–	14 811,24

на одно посещение с профилактическими и иными целями при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях за счет средств ОМС (376,20 руб. согласно ПГГ на 2017 г.) и ожидаемого числа посещений за период лечения, при условии частоты посещений 1 раз в месяц. В итоге затраты на 8 посещений при варианте лечения ленватинибом в комбинации с эверолимусом составили 3009,60 руб., а на 6 посещений при варианте лечения ниволумабом – 2257,20 руб.

Стоимость одного внутривенного введения рассчитана на основании норматива финансовых затрат на один случай лечения в условиях дневных стационаров за счет средств ОМС (11 919,10 руб. согласно ПГГ на 2017 г.) с учетом поправочного коэффициента 0,9², а также коэффициента затратно-мощности для соответствующей КСГ (0,5 для КСГ 49 «Злокачественное новообразование без специального противоопухолевого лечения» по состоянию на 2017 г. [22]) и средней длительности пребывания в дневном стационаре, равной 6,63 дней (рассчитана на основании статистических данных за 2014 г. [23]). Таким образом, стоимость одного внутривенного введения составила 808,41 руб., а, следовательно, затраты на 13 введений ниволумаба (в течение 5,5 месяцев) составляют 10 509,31 руб.

Стоимость одного случая лечения возможных нежелательных явлений рассчитана на основании норматива финансовых затрат на один случай госпитализации в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях, за счет средств ОМС (24 273,70 руб. согласно ПГГ на 2017 г.) с учетом поправочного коэффициента 0,9¹ и коэффициента затратно-мощности для соответствующей КСГ (0,5 для КСГ 130 «Злокачественное новообразование без специального противоопухолевого лече-

ния» по состоянию на 2017 г. [22]). В итоге стоимость одного случая лечения нежелательных явлений, связанных с применением лекарственного препарата, составила 10 923,17 руб.

Частота развития нежелательных явлений 3-4-й степени тяжести, связанных с применением лекарственного препарата и требующих лечения в стационарных условиях, была определена на основании данных клинических исследований и составила: для ленватиниба в комбинации с эверолимусом 71% [10], для ниволумаба 19% [11]. Соответственно, стоимость коррекции нежелательных явлений для одного пациента в течение периода, равного средней длительности терапии, составила:

- при применении ленватиниба в комбинации с эверолимусом – 7710,47 руб.,
- при применении ниволумаба – 2044,73 руб. (см. табл. 2).

При расчете показателя соотношения «затраты/эффективность» для каждого из анализируемых лекарственных препаратов в качестве критерия оценки эффективности использовался показатель ожидаемой продолжительности жизни, равный 25 месяцам для обоих рассматриваемых вариантов терапии (на основании данных об общей выживаемости, приведенных в РКИ [10] и [11]).

В результате анализа чувствительности были определены те пороговые значения цен на рассматриваемые лекарственные препараты, при которых применение ленватиниба в комбинации с эверолимусом остается экономически более целесообразной альтернативой, чем терапия ниволумабом.

Также выполнен односторонний анализ чувствительности результатов расчетов к колебаниям значений следующих входных параметров модели:

- уменьшение дозы ниволумаба на одно введение (в базовом анализе использовалась доза ниволумаба на одно введение 240 мг – этого количества достаточно для пациента с массой тела до 80 кг, тогда как для пациента с массой тела до 66 кг достаточно 200 мг на одно введение);

² Поправочный коэффициент, позволяющий учесть, что базовая программа ОМС, для которой действуют утвержденные нормативы финансовых затрат, включает также и случаи оказания высокотехнологичной помощи, оплачиваемой вне системы КСГ.

- уменьшение доли ленватиниба в ожидаемой практике (в базовом анализе доля популяции пациентов, получающих лечение ленватинибом, принята равной 60%, в анализе чувствительности значение показателя принято равным 50%).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Затраты на лекарственные препараты в расчете на среднюю длительность лечения (по медиане длительности терапии, наблюдавшейся в исследованиях [10, 11]) при применении ленватиниба в комбинации с эверолимусом составили 2,40 млн руб. на одного пациента, что на 20,91% ниже, чем при применении ниволумаба – 3,04 млн руб. (табл. 3).

Учитывая неодинаковую длительность терапии в РКИ [10] и [11], мы рассчитали среднюю стоимость одного месяца терапии для каждого из рассматриваемых вариантов лечения: для ленватиниба (в комбинации с эверолимусом) эта стоимость равнялась 316,14 тыс. руб., для ниволумаба – 552,32 тыс. руб. (см. табл. 3).

Прямые медицинские затраты на терапию ленватинибом в комбинации с эверолимусом составили 2,41 млн руб. на 1 пациента, на терапию ниволумабом – 3,05 млн руб. на 1 пациента. В структуре прямых медицинских затрат при сравниваемых вариантах лечения затраты на лекарства составляют более 99,5% (табл. 4).

Применение ленватиниба (в случае его включения в перечень ЖНВЛП и регистрации предложенной цены) в комбинации с эверолимусом 60% пациентов, которым иначе был бы назначен ниволумаб, должно привести к снижению прямых медицинских затрат на оказание медицинской помощи в рамках ППГ на 12,56% (табл. 5).

Показатель «затраты-эффективность» у комбинации ленватиниб + эверолимус ниже, чем у препарата ниволумаб: 96 536,87 руб. против 122 102,48 руб. на 1 месяц сохраненной жизни (табл. 6).

Проведенный анализ чувствительности выявил устойчивость результатов моделирования к изменению цен лекарственных препаратов. Определено, что применение ленватиниба (в комбинации с эверолимусом) остается экономически более целесообразной альтернативой, чем терапия ниволумабом как в случае снижения цены ниволумаба до 21%, так и при повышении цены на ленватиниб до 49%.

Результаты одностороннего анализа чувствительности модели к изменению других входных параметров (снижение показателя средней массы тела пациента, влияющего на размер разовой дозы ниволумаба, или изменение условий анализа влияния на бюджет) показали, что, при всех заданных в анализе чувствительности условиях, альтернатива с применением ленватиниба остается экономически более целесообразной.

Таблица 3. Стоимость лекарственных препаратов

Лекарственный препарат	Длительность периода лечения, мес.	Стоимость периода лечения, руб.	Разница между сравниваемыми альтернативами	
			Абс., руб.	%
На период, соответствующий медиане длительности терапии в РКИ:			–635 049,26	–20,91
Ленватиниб + эверолимус	7,60	2 402 701,62		
Ниволумаб	5,50	3 037 750,88		
На 1 месяц терапии (средняя стоимость):			–236 173,39	–42,76
Ленватиниб + эверолимус	1	316 144,95		
Ниволумаб	1	552 318,34		

Таблица 4. Структура прямых медицинских затрат

Структура затрат на 1 пациента	Ленватиниб + эверолимус		Ниволумаб	
	Абс., руб.	%	Абс., руб.	%
Ленватиниб	1 288 587,87	53,39	–	–
Эверолимус	1 114 113,74	46,16	–	–
Ниволумаб	–	–	3 037 750,88	99,51
Посещение онколога для контроля состояния и выписки рецептов (амбулаторные условия)	3009,60	0,12	2257,20	0,07
Внутривенное введение лекарственного препарата (дневной стационар)	–	–	10 509,31	0,29
Случай лечения нежелательных явлений (круглосуточный стационар)	7710,47	0,32	2044,73	0,06
ВСЕГО	2 413 421,69	100,00	3 052 562,12	100,00

Таблица 5. Результаты анализа влияния на бюджет (численность популяции – 975 человек, расчет произведен на период времени, равный длительности лечения)

Лекарственный препарат	Текущая практика		Ожидаемая практика	
	Доля популяции, %	Затраты на популяцию, руб.	Доля популяции, %	Затраты на популяцию, руб.
Ленватиниб + эверолимус	0	0	60	1 411 851 685,73
Ниволумаб	100	2 976 248 069,12	40	1 190 499 227,65
ВСЕГО	100	2 976 248 069,12	100	2 602 350 913,37
Разница затрат на популяцию пациентов между текущей и ожидаемой практикой				
Абс., руб.	–373 897 155,75			
%	–12,56			

Таблица 6. Результаты расчета показателя «затраты/эффективность»

Лекарственный препарат	Длительность лечения, мес.	Прямые медицинские затраты на 1 больного, руб.	Общая выживаемость, мес.	CER, руб. на 1 месяц сохраненной жизни
Ленватиниб + эверолимус	7,6	2 413 421,69	25	96 536,87
Ниволумаб	5,5	3 052 562,12	25	122 102,48

Сокращения: CER – показатель «затраты/эффективность» (cost–effectiveness ratio)

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам моделирования, включение ленватиниба в перечень ЖНВЛП позволит увеличить доступность современной эффективной терапии для пациентов, страдающих диссеминированным ПКР; при этом появление «дополнительной альтернативы» имеющемуся в перечне ЖНВЛП ниволумабу может обеспечить снижение прямых медицинских затрат на оказание медицинской помощи в рамках ПГГ на 12,56%, что сократит нагрузку на бюджет.

Необходимо отметить, что не прямое сравнение (результаты которого определили выбор метода клинико-экономического анализа) основано на допущениях в отношении гетерогенности характеристик популяций, включенных в РКИ [10, 11].

Для прогнозирования расходов в рамках ПГГ мы использовали результаты маркетингового исследования численности в РФ популяции пациентов с ПКР, нуждающихся во 2-й линии таргетной терапии метастатического ПКР, предоставленные компанией «Эй-сай», что объясняется отсутствием соответствующих статистических данных.

В рамках анализа влияния на бюджет было сделано допущение о доле случаев, в которых будет назначен ленватиниб после его включения в перечень ЖНВЛП. Очевидно, что никаких объективных данных о частоте обязательного назначения препаратов в будущем не существует, а потому определение частоты назначения препаратов на основе допущений типично для любого анализа влияния на бюджет. Мы предположили, что ленватиниб будет назначен 60% пациентов, которым в ином случае был бы назначен ниволумаб. Основанием

для такого предположения стала гипотеза об экономическом преимуществе ленватиниба при предполагаемой равной эффективности сравниваемых методов лечения. В то же время, согласно данным РКИ, применение ленватиниба (в комбинации с эверолимусом) характеризуется большей частотой нежелательных явлений, чем терапия ниволумабом, что может снизить частоту его назначения в рутинной клинической практике [10, 11].

Принятые допущения были проверены в анализе чувствительности, результаты которого показали устойчивость модели к изменениям входных параметров.

Ограничением для настоящего исследования стало недостаточно подробное представление структуры нежелательных явлений в публикации по результатам исследования ниволумаба [11]: нежелательные явления 3–4-й степени тяжести были зарегистрированы у 76 пациентов, однако сведения о диагнозе или клиническом состоянии представлены только в 41 случае. По этой причине рассчитать стоимость лечения всех неблагоприятных событий не представлялось возможным. В результате для расчетов нами был использован агрегированный показатель частоты любых нежелательных явлений 3–4-й степени тяжести (71% для варианта терапии с ленватинибом и 19% – с ниволумабом). Было принято допущение, что случай лечения пациента в круглосуточном стационаре по поводу нежелательных явлений будет оплачиваться по КСГ 130 «Злокачественное новообразование без специального противоопухолевого лечения». Однако, учитывая, что основную долю в структуре расходов составляют лекарственные препараты (более 99,5%), мы считаем,

что допущения, принятые в методике расчета затрат на лечение нежелательных явлений, не оказывают критического влияния на результаты клинико-экономического анализа.

В связи с ограниченностью данных о ведении пациентов после прекращения терапии сравниваемыми препаратами как в РКИ, так и в реальной отечественной медицинской практике, в настоящем клинико-экономическом исследовании не проводилась оценка затрат на последующее лечение. Этот вопрос может быть изучен в будущих исследованиях данной проблемы.

ВЫВОДЫ

1. Прямые медицинские затраты при применении ленватиниба в комбинации с эверолимусом составили 2,41 млн руб. на 1 пациента, что на 20,91% ниже, чем при применении ниволумаба – 3,05 млн руб. на 1 пациента.

2. В случае включения ленватиниба в перечень ЖНВ-ЛП его применение в комбинации с эверолимусом у 60% пациентов, которым иначе был бы назначен ниволумаб, приведет к снижению прямых медицинских затрат на оказание медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи (влияние на бюджет) на 12,56%.

3. Затраты на лекарственные препараты в расчете на среднюю длительность лечения для ленватиниба в комбинации с эверолимусом составили 2,40 млн руб. на одного пациента, что существенно ниже (на 20,91%), чем при терапии ниволумабом – 3,04 млн руб.; при этом средняя стоимость одного месяца терапии ленватинибом в комбинации с эверолимусом составила 316 144,95 руб., тогда как при применении ниволумаба – 552 318,34 руб.

4. Соотношение «затраты/эффективность» для комбинации ленватиниб + эверолимус составило 96,5 тыс. руб. на месяц сохраненной жизни, для ниволумаба – 122,1 тыс. руб.

5. Проведенный анализ чувствительности выявил устойчивость результатов моделирования к изменению входных параметров модели. Применение ленватиниба в комбинации с эверолимусом остается экономически более целесообразным, чем применение ниволумаба, даже в случае снижения цены ниволумаба на 21% или в случае повышения цены ленватиниба на 49%.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Данная публикация выпущена при финансовой поддержке компании «Эй-сай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Б. Я. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака почки. Общероссийский союз общественных объединений «Ассоциация онкологов России». 2014.

2. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Рак паренхимы почки у взрослых. URL: <http://clinrec.compilesoft.ru/schema.html?id=87#/part/15>.
3. Ljungberg B, Albiges L., Bensalah K., et al. Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology. 2017. URL: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>.
4. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России. 2018: 250 с.
5. Современные возможности лечения распространенного почечно-клеточного рака: резолюция по итогам Совета экспертов. Онкоурология. 2017; 13(1): 153–156
6. Motzer R. J., Jonasch E., Agarwal N., et al. Kidney Cancer, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2017; 15(6): 804–834.
7. Nivolumab for previously treated advance renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance [TA417]. 2016. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta417>.
8. Lenvatinib with everolimus for previously treated advanced renal cell carcinoma [ID1029]. In development [GID-TA10125]. Expected publication date: 27 December 2017. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10125>.
9. New deal will give people with kidney cancer another treatment option. 08 December 2017. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). URL: <https://www.nice.org.uk/news/article/new-deal-means-another-treatment-option-for-people-with-kidney-cancer>.
10. Motzer R. J., Hutson T.E., Glen H., et al. Lenvatinib, everolimus and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. The Lancet Oncology. 2015; 16(15): 1473–1482.
11. Motzer R. J., Escudier B., McDermott D. F., et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma, New England Journal of Medicine. 2015; 373(19): 1803–1813.
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Ленвима. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dcddc353-f6cf-43b1-83a6-2d99a5d5ea89&t=7c01fe8e-490f-46e1-ab09-9537e88809dd.
13. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Афинитор. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1c6ee72b-ca0b-4e9a-96df-b44d3c1a1031&t=94cd8757-885d-43ff-b729-2a01da00d052.
14. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Олдиво. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7560c36a-e8e8-4092-8c46-e85f14a121e4&t=41c70702-a74e-4610-89e8-6003f73f8e78.
15. Распоряжение Правительства РФ от 23.10.2017 № 2323-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2018 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
16. Авксентьева М. В., Омеляновский В. В. Перспективы оценки технологий в здравоохранении Российской Федерации. Доктор. Ру. 2015; 3-4 (104–105): 12–16.
17. Фролов М. Ю., Рогов В. А. Фармакоэкономическое обоснование применения препарата Ленвима® (ленватиниб) при прогрессирующем дифференцированном раке щитовидной железы, рефрактерном к радиоактивному йоду, в Российской Федерации. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016; 9(1): 24–32. DOI:10.17749/2070-4909.2016.9.1.024-032.
18. Bucher H. C., Gordon H. G., Lauren E. G., Walter S. D. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997; 50(6): 683–691.

19. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 (ред. от 12.06.2017) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
20. Государственный реестр предельных отпускных цен производителя. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (дата обращения: 01.11.2017).
21. Постановление Правительства РФ от 19 декабря 2016 г. № 1403 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов».
22. Письмо Минздрава России № 11-8/10/2-8266, ФФОМС N 12578/26/и от 22.12.2016 (ред. от 11.07.2017) «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».
23. Сборник «Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения. Основные показатели здравоохранения. Часть VI». Министерство здравоохранения РФ, Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения РФ. Москва. 2015: 48 с.
24. Размер предельной оптовой торговой надбавки в зависимости от цены препарата. URL: <http://fas.gov.ru/documents/documentdetails.html?id=15319>.
25. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Афитор. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1c6ee72b-ca0b-4e9a-96df-b44d3c1a1031&t=94cd8757-885d-43ff-b729-2a01da00d052.
26. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения Одиво. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7560c36a-e8e8-4092-8c46-e85f14a121e4&t=41c70702-a74e-4610-89e8-6003f73f8e78.
27. Rasporyazheniye Pravitel'stva RF ot 23.10.2017 № 2323-r «Ob utverzhdenii perechnya zhiznenno neobkhodimyykh i vazhneyshikh lekarstvennykh preparatov na 2018 god, a takzhe perechney lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobkhodimyykh dlya okazaniya meditsinskoy pomoshchi».
28. Avxentyeva M. V., Omelyanovsky V. V. Perspectives of Health Technology Assessment in the Russian Federation. Doctor.Ru. 2015; 3-4 (104-105): 12-16.
29. Frolov M. Yu., Rogov V. A. Pharmacoeconomic study of Lenvima (lenvatinib) in advanced progressive radio iodine refractory differentiated thyroid cancer in the Russian Federation. PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2016; 9(1): 24-32. DOI:10.17749/2070-4909.2016.9.1.024-032.
30. Bucher H. C., Gordon H. G., Walter S. D. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J ClinEpidemiol. 1997; 50(6): 683-691.
31. Postanovleniye Pravitel'stva RF ot 28.08.2014 № 871 (ред. от 12.06.2017) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
32. Государственный реестр предельных отпускных цен производителя. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (date of access: 01.11.2017).
33. Postanovleniye Pravitel'stva RF ot 19 dekabrya 2016 g. № 1403 «O Programme gosudarstvennykh garantiy besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoy pomoshchi na 2017 god i na planovyy period 2018 i 2019 godov».
34. Pis'mo Minzdrava Rossii № 11-8/10/2-8266, FFOMS N 12578/26/i ot 22.12.2016 (red. ot 11.07.2017) «O metodicheskikh rekomendatsiyakh po sposobam oplaty meditsinskoy pomoshchi za schet sredstv obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya».
35. Sbornik «Resursy i deyatel'nost' meditsinskikh organizatsiy zdravookhraneniya. Osnovnyye pokazateli zdravookhraneniya. Chast' VI». Ministerstvo zdravookhraneniya RF, Departament monitoringa, analiza i strategicheskogo razvitiya zdravookhraneniya. FGBU «Tsentral'nyy nauchno-issledovatel'skiy institut organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya» Ministerstva zdravookhraneniya RF. Moskva. 2015: 48 s.
36. Razmer predel'noy optovoy trgovoy nadbavki v zavisimosti ot tseny preparata. URL: <http://fas.gov.ru/documents/documentdetails.html?id=15319>.
1. Alekseyev B. YA. i dr. Klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu raka pochki. Obshcherossiyskiy soyuz obshchestvennykh ob'yedineniy «Assotsiatsiya onkologov Rossii». 2014.
2. Klinicheskiye rekomendatsii Minzdrava RF. Rak parenkhimyy pochki u vzroslykh. URL: <http://clinrec.compilesoft.ru/schema.html?id=87#part/15>.
3. Ljungberg B. Albiges L., Bensalah K., et al. Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology. 2017. URL: <http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>.
4. Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V. Zlokachestvennyye novooobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevayemost' i smertnost'). Moscow: MNIIO im. P.A. Gertsena — filial FGBU «FMITs im. P.A. Gertsena» Minzdrava Rossii; 2018: 250 s. (In Russ.)
5. Current treatment options for advanced renal-cell cancer: Decision of the Expert Board. Cancer Urology. 2017; 13(1): 153-156.
6. Motzer R. J., Jonasch E., Agarwal N., et al. Kidney Cancer, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2017; 15(6): 804-834.
7. Nivolumab for previously treated advance renal cell carcinoma. Technology appraisal guidance [TA417]. 2016. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta417>.
8. Lenvatinib with everolimus for previously treated advanced renal cell carcinoma [ID1029]. In development [GID-TA10125]. Expected publication date: 27 December 2017. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10125>.
9. New deal will give people with kidney cancer another treatment option. 08 December 2017. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). URL: <https://www.nice.org.uk/news/article/new-deal-means-another-treatment-option-for-people-with-kidney-cancer>.
10. Motzer R. J., Hutson T. E., Glen H., et al. Lenvatinib, everolimus and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. The Lancet Oncology. 2015; 16(15): 1473-1482.
11. Motzer R. J., Escudier B., McDermott D. F., et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma, New England Journal of Medicine. 2015; 373(19): 1803-1813.
12. Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya meditsinskogo primeneniya Lenvima. Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv Ministerstva zdravookhraneniya RF. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dcddcc353-f6cf-43b1-83a6-2d99a5d5ea89&t=7c01fe8e-490f-46e1-ab09-9537e88809dd.

REFERENCES

Сведения об авторах:

Деркач Елена Владимировна

ведущий научный сотрудник лаборатории оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС, канд. мед. наук

Адрес для переписки:

Пр-т Вернадского, д. 82, стр. 1, Москва 119571, Российская Федерация
 Тел.: +7 (495) 699-8965
 E-mail: evd@hta-rus.ru

Абашин Сергей Юрьевич

врач-онколог Федеральной сети центров ядерной медицины «ПЭТ-Технологии», д-р мед. наук

Адрес для переписки:

Ул. Тимура Фрунзе, д. 24, Москва 119021, Российская Федерация

Тел.: +7 (495) 640-6719

E-mail: sergabash@mail.ru

Authors:**Derkach Elena Vladimirovna**

Leading Research Fellow at the Laboratory of Health Technology Assessment, Institute of Applied Economic Studies, Russian Presi-

dential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPA), PhD

Address for correspondence:

Prospekt Vernadskogo, 82/1, Moscow, 119571, Russian Federation

Tel.: +7 (495) 699-8965

E-mail: evd@hta-rus.ru

Abashin Sergey Yuryevich

Oncologist in the Federal Network of Nuclear Medicine Centers «PET-Technology», Doctor of Medicine

Address for correspondence:

Ul. Timura Frunze 24, Moscow 119021, Russian Federation

Tel.: +7 (495) 640-6719

E-mail: sergabash@mail.ru

Влияние биологических факторов на трансдермальную терапевтическую систему доставки лекарственных веществ в кровь

В. В. Тарасов, С. С. Сологова, Н. З. Мусина, В. Н. Чубарев, С. А. Шахмарданова, Е. М. Григоревских, Т. А. Зацепилова, Н. Г. Преферанская, Д. И. Сологова

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

В настоящее время получил распространение метод доставки лекарственных веществ в кровь через кожу, на основании которого создана новая лекарственная форма, получившая название трансдермальная терапевтическая система (ТТС). Этот метод имеет много преимуществ перед другими способами введения лекарственных средств, а именно: отсутствие «эффекта первого прохождения» и разрушения в ЖКТ, устойчивое сохранение равновесной концентрации действующего вещества в плазме крови, улучшение комплаентности пациентов к данной лекарственной форме. За последние 30 лет на фармацевтическом рынке появилось много лекарственных веществ способных к трансдермальному переходу в кровь. Однако, несмотря на имеющиеся преимущества ТТС и растущий список лекарственных веществ, выпускаемых в этой лекарственной форме, одним из основных недостатков ТТС являются интер- и интраиндивидуальные различия в поглощении действующего вещества кожей. Причиной большинства таких различий является ряд биологических факторов, таких как: пол, возраст, этническая принадлежность, степень гидратации кожи и особенности обмена веществ. Эти факторы влияют на целостность и барьерные свойства кожи, а потому могут привести к изменению процессов проникновения и всасывания лекарственного вещества. Основной целью представленной статьи стал обзор литературных данных о влиянии различных биологических факторов на проникновение лекарственных веществ в составе ТТС через кожу человека.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трансдермальная терапевтическая система, влияние биологических факторов на трансдермальную доставку лекарственных веществ.

Библиографическая ссылка: Тарасов В. В., Сологова С. С., Мусина Н. З., Чубарев В. Н., Шахмарданова С. А., Григоревских Е. М., Зацепилова Т. А., Преферанская Н. Г., Сологова Д. И. Влияние биологических факторов на трансдермальную терапевтическую систему доставки лекарственных веществ в кровь. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2018; 1(31): 95–101.

Influence of Biological Factors on Transdermal Drug Delivery System

V. V. Tarasov, S. S. Sologova, N. Z. Musina, V. N. Chubarev, S. A. Schakhmardanova, E. M. Grigorevskikh, T. A. Zatsepilova, N. G. Preferanskay, D. I. Sologova

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Transdermal drug delivery – a method that is used to deliver the drug into the systemic circulation through the skin. This mechanism of drug delivery has many advantages, including the achievement of a stable plasma concentrations, improved patient compliance to the dosage form of this, elimination of first pass through the liver damage in the absence of the gastrointestinal tract. Over the past 30 years has been put on the market a lot of drugs having transdermal structure. Despite the inherent benefits of a transdermal therapeutic system (TTS) and a growing list of products, one of the main drawbacks is the appearance of TTC inter- and intraindividual difference in absorption of the drug through the skin. The reason most of these differences is the number of biological factors such as gender, age, ethnicity and skin hydration and metabolism. These factors affect the integrity and barrier properties of the skin, which can then lead to a change in the amount of absorption of the drug. The main purpose of this review article is to provide a brief commentary on the biological factors that contribute to the change in the penetration of drugs as part of TTC through human skin.

KEYWORDS: transdermal therapeutic system, differences in skin absorption, biological factors.

For citations: Tarasov V. V., Sologova S. S., Musina N. Z., Chubarev V. N., Schakhmardanova S. A., Grigorevskikh E. M., Preferanskay N. G., Zatsepilova T. A., Sologova D. I. Influence of Biological Factors on Transdermal Drug Delivery System. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2018; 1(31): 95–101.

ВВЕДЕНИЕ

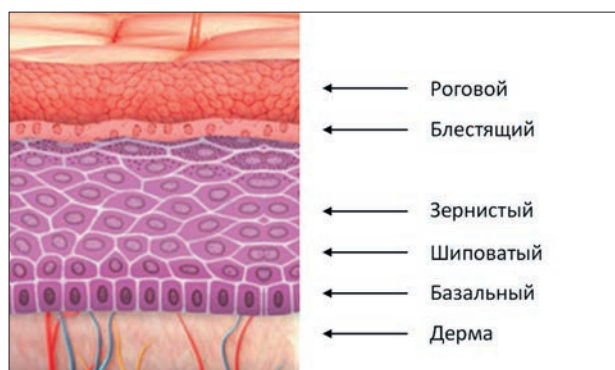
Введение лекарственных веществ в организм путем нанесения их на кожу использовалось с древних времен для лечения различных заболеваний, напри-

мер, лечение загридинных болей путем применения горчичников [1]. Сегодня метод трансдермальной доставки лекарств основан на представлении о том, что кожа может служить порталом для доставки препара-

тов в системный кровоток. Разработка в начале 1980-х первой ТТС, или «патча», содержащего скополамин в качестве средства против укачивания, ознаменовала начало пути к активному использованию данной лекарственной формы [2]. В настоящее время в форме ТТС выпускаются препараты клонидин, никотин, скополамин, нитроглицерин, эстрадиол [3].оборот ТТС составляет около 3 миллиардов долларов в год только в США [4]. Одним из недостатков ТТС является ее зависимость от индивидуальных различий в состоянии кожных покровов и как следствие нарушение всасывания лекарственных веществ через них [5]. Эти различия возникают под воздействием разнообразных биологических факторов и могут проявляться как на популяционном уровне, так и на уровне отдельных лиц [6]. Основные биологические факторы, способные привести к изменению абсорбции препарата через кожу: пол, возраст, этническая принадлежность, болезни, степень увлажнения и температура кожи – будут рассмотрены в данном обзоре.

АНАТОМИЯ КОЖИ ЧЕЛОВЕКА

Кожа является самым большим органом в организме, и на его долю приходится примерно 10% от массы тела человека. Имея большую площадь поверхности, кожа является мощным порталом для доставки лекарственных веществ и для осуществления их системного эффекта. Кожа состоит из трех основных слоев: эпидермис, дерма и гиподерма [7]. Эпидермис состоит из 5 слоев (рисунок): роговой слой, блестящий слой, зернистый слой, шиповатый слой, базальный слой и базальная мембрана.



Строение эпидермиса.

Дерма содержит кровеносные сосуды, лимфатические сосуды, нервные окончания (сенсорные рецепторы), потовые железы. Слой гиподермы, в основном состоит из жировой ткани и главным образом функционирует как изолятор, как источник энергии в виде триглицеридов. Слой эпидермиса и общая структура кожи образуют естественный барьер, который предот-

вращает потерю воды и проникновение в кровь экзогенных химических веществ [8].

ХАРАКТЕРИСТИКА ТРАНСДЕРМАЛЬНОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ

Чрезкожный путь обеспечивает безопасный, воспроизводимый метод доставки лекарств, с оптимальным соблюдением приверженности пациентов к данному пути введения. Однако полезность этого маршрута ограничена тем фактом, что роговой слой эпидермиса является хорошим барьером для экзогенных веществ [9]. Успешная доставка препарата через кожу зависит от его физико-химических свойств, таких как: молекулярная масса (< 500 Да), коэффициент распределения (1–3) и эффективность препарата [10]. Таким образом, при работе с препаратом, который выходит за пределы этих диапазонов, ключ к успешной ТТС будет связан с усовершенствованием технологий доставки ЛВ, посредством которых проницаемость ЛВ могла бы стать обратной, предсказуемой и контролируемой [11]. Эффективная ТТС должна быть способна временно уменьшить барьер для лекарственных препаратов через роговой слой и усилить доставку лекарств для достижения терапевтически эффективной плазменной концентрации. К трансдермальным лекарственным формам относятся мази, кремы, гели и, чаще всего, трансдермальные пластыри. Недавно была начата работа над новыми лекарственными формами, дозированными аэрозолями и баллистическими безыгольными инъекциями [12–14]. ТТС обеспечивают альтернативный способ назначения препаратов, которые не могут быть введены иначе, или их традиционный пероральный путь введения менее эффективен из-за их нестабильности ЛП в ЖКТ, узкой терапевтической широты или короткого периода полувыведения. Из ТТС молекулы диффундируют на поверхность кожи, затем проходят роговой слой и достигают эпидермиса, а потом дермы, где васкулярная сеть переносит их к органам [15]. Обычно ТТС состоят из следующих основных компонентов: полимерный матрикс (резервуар активных веществ), активные вещества, энхансеры, адгезивный слой, покровная пленка (ламинат), защитный слой. Полимерный матрикс является основой пластыря, именно полимеры контролируют процесс высвобождения активных ингредиентов. Активные вещества, используемые для трансдермальной доставки должны отвечать следующим требованиям: молекула должна быть нейтральной, хорошо растворяться в гидрофобной и гидрофильной среде, молекулярный вес не должен превышать 500 Да. Энхансеры повышают проницаемость активных веществ через роговой слой, взаимодействуя со структурными компонентами эпидермиса (протеинами, липидами). Адгезивный слой обеспечивает плотный контакт между ТТС и поверхностью кожи. Покровная пленка должна быть химически стойкой для исключения возможности

взаимодействия с матрицей и действующими веществами при хранении и использовании ТТС, а также не должна препятствовать испарению влаги через кожные покровы. Защитный слой должен быть химически и физически инертным к системе доставки препарата [16]. Примерами различных ТТС могут быть клонидин-содержащие ТТС Catapres, нитроглицерин-содержащие ТТС Deponit, содержащая изосорбида динитрат лента Frandol и т. д. В последние несколько десятилетий были проведены многочисленные химические и физические методы исследования, направленные на усовершенствование систем доставки лекарственных препаратов, позволяющих преодолеть множество факторов, влияющих на проникновение активных компонентов системы через роговой слой эпидермиса [17]. Растущее число заявленных патентов и представленных новых методов предполагает вероятность более эффективных ТТС в ближайшем будущем [18].

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ

Одно из различий между мужской и женской кожей – это размер кератиноцитов. Длина кератиноцитов, присутствующих в коже мужчин колеблется в диапазоне от 37 до 46 мкм, тогда как длина кератиноцитов в коже женщин обычно колеблется от 34 до 44 мкм [19]. Имеются и другие различия между мужской и женской кожей. Известно, что размер потовых и сальных желез в коже мужчин больше, чем у женщин. Мужчины также имеют более активные сальные железы [20], pH мужской кожи значительно ниже, чем женской кожи [21]. Эти различия потенциально могут привести к изменению в трансдермальном проникновении лекарственных средств.

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

С середины 80-х годов широко изучается взаимосвязь между возрастом и структурой кожи [22]. В то время как происходит процесс старения, развивается истончение эпидермиса и дермы, потеря сцепления между кератиноцитами, уменьшение числа меланоцитов и клеток Лангерганса, увеличение третьего типа коллагеновых волокон [23]. Вопрос в том, влияют ли структурные изменения кожи на трансдермальную абсорбцию. Это важный вопрос, потому что трансдермальные системы предназначены для нанесения на кожу пациентов всех возрастов. В литературе существуют два разных мнения. Первое предполагает, что роговой слой остается нетронутым и неизменным в течение человеческой жизни, несмотря на общие изменения [19]. И наоборот, другие исследователи показали, что этот слой изменяется поскольку проникновение некоторых нелипофильных соединений, таких как гидрокортизон, бензойная кислота, ацетилсалициловая кислота и кофеин, были значительно ниже у пожилых людей, по сравнению с молодыми людьми [22]. Однако в том же исследовании было установлено, что поглощение тестостерона и эстрадиола

было одинаковым у пожилых и молодых людей. Проникновение гидрофобных препаратов остается неизменным с возрастом, а проникновение менее липофильных соединений снижается с возрастом. Это исследование свидетельствует о том, что старение может повлиять на проникновение гидрофильных соединений через кожу. Предполагается, что это связано с более низким содержанием воды в роговом слое, которое проявляется сокращением естественного увлажняющего фактора (NMF) [19]. Таким образом, в теории, возможность трансдермальной доставки большего количества лекарственных веществ у новорожденных выше, чем у взрослых. Однако, для новорожденных такой метод доставки не актуален, так как преимущественно используется парентеральное введение лекарственных веществ.

ИЗМЕНЕНИЯ АБСОРБЦИИ, ОСНОВАННЫЕ НА ЭТНИЧЕСКОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

ТТС предназначены для населения в целом, независимо от типа кожи или этнического происхождения [6]. Имеется ряд исследований, которые подтвердили изменения в чрезкожной абсорбции, основанные на этнической принадлежности. Одни из ранних исследований показали, что проникновение флуоцинолона ацетонида через кожу было выше у народов Кавказа по сравнению с кожей афро-карибского происхождения [24]. Эти различия в проникающей способности обусловлены заметными различиями в структуре кожи, наблюдаемые между различными расами. Кожа у людей Афро-Карибского происхождения имеет большее количество слоев кератиноцитов в роговом слое и, таким образом, плотность рогового слоя больше [25]. Проводили сравнительный анализ чрезкожного проникновения метилникотината у четырех различных этнических групп. Было установлен следующий порядок ранжирования проницаемости кожи у лиц: афро-карибского происхождения < азиатов < кавказцев < латиноамериканцев [26]. Основываясь на этих наблюдениях, можно полагать, что расовые различия имеют место для чрезкожной абсорбции лекарственных веществ.

ТЕМПЕРАТУРА КОЖИ

В отличие от внутренней температуры тела, которая поддерживается на уровне 37° С, температура кожи меняется под влиянием факторов окружающей среды, таких как температура окружающей среды, циркуляция воздуха и влажность. Данные показатели могут вызвать значительное варьирование температуры кожи. Поэтому в информационный листок для пациента часто включены предостережения от воздействия яркого солнечного света или тепла при применении ТТС. Одним из таких примеров является Lidoderm, который применяют при местном обезболивании. Проницаемость кожи прямо пропорциональна ее температуре, при более высоких температу-

рах возникает повышенное псевдоожирение липидов, что приводит к увеличению коэффициента диффузии лекарственного средства [27]. Также интересен тот факт, что температура поверхности кожи, как было показано, изменяется в зависимости от эмоционального, психологического состояния индивидуума [28].

ЗАБОЛЕВАНИЯ КОЖНЫХ ПОКРОВОВ

Кожа защищает организм от вредных воздействий различных внешних раздражителей. При нарушении целостности кожи или при возникновении заболеваний кожи, нарушается проницаемость кожных покровов [29]. Ихтиоз, дерматит, импетиго, экзема и псориаз являются довольно распространенными кожными заболеваниями, которые могут привести к снижению барьерной функции кожи. Воспаление возникает в ответ на механические, химические, тепловые факторы и в результате инфицирования различными микроорганизмами. Ультрафиолетовое излучение может инициировать воспалительный процесс. Воспалительный процесс может привести к ослаблению защитной функции кожи, в результате чего возникает повышенная проницаемость для лекарственных веществ. Было показано, что в естественных условиях проникновение гидрокортизона через нормальную здоровую кожу человека ниже, чем через кожу, содержащую псориазические поражения [30]. Таким образом, противопоказанием для использования ТТС являются нарушения целостности кожных покровов, которые могут привести к избыточному и неравномерному поступлению лекарственных веществ и развитию неблагоприятных реакций организма.

АНАТОМИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ

Имеются не только этнические различия в структуре кожи, но и различия в зависимости от анатомической локализации. К примеру, эпидермис на подошве ног и ладонях до 13 раз толще по сравнению с эпидермисом век или губ. Исследования показали, что проникновение тестостерона через кожу мошонки в 5 раз больше, чем через кожу других частей тела [5].

Однако, если ТТС клонидина наносили на кожу рук и груди, то его концентрация в крови была одинаковой, что свидетельствует о равнозначных барьерных функциях кожи этих областей [5]. Следовательно, иерархия проницаемости различных анатомических областей может быть представлена от более высокой проницаемости к более низкой следующим образом: кожа в эпигенитальной области, кожа головы и шеи, кожа на туловище (грудь, живот, спина), кожа рук, и, наконец, кожа ног [19].

ТТС в настоящее время наносятся на различные участки кожи. Их активно используют для лечения хронических заболеваний. Для купирования хронических болей онкологических больных, используют трансдермальную форму фентанила, которая обеспечивает

трехдневную анальгезию. Также используют трансдермальное введение НПВС при лечении артрита. Такое введение ЛС обеспечивает проникновение терапевтической дозы лекарства в зону воспаления, в частности в капсулу сустава и синовиальную жидкость, позволяет избежать осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. В форме ТТС выпускают гормональные препараты, а также контрацептивы. В кардиологии используются ТТС для введения органических нитратов и это весьма эффективно. Кроме того, установлено, что при трансдермальном применении нитратов последние облегчают венопункцию, когда ее выполнение затруднено. ТТС нашли применение и в оториноларингологии. Доказана их эффективность при местной и системной терапии воспалительных процессов, а также в качестве иммуномодулирующих средств пролонгированного действия. Также в форме ТТС используются различные средства для снижения аппетита и избавления от никотиновой зависимости [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биологические факторы, описанные в этом обзоре, отражают значительные различия в доставке лекарственных веществ путем трансдермального введения. Как следствие, необходимо применять профилактические меры во избежание неравномерного проникновения, гиперабсорбции, достижения недостаточной терапевтической дозы препарата, которые могут привести к неблагоприятным реакциям организма. Кроме того, следует, принимать во внимание различные группы пациентов в зависимости от этнической принадлежности, возраста и пола. Такие факторы, как температура кожи и уровень гидратации кожи, должны быть контролируемы при использовании трансдермальной лекарственной формы для того, чтобы уменьшить различия в абсорбции препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фадеева Т. Б. Психические и нервные болезни. Мн.: Современный литератор. 2002: 170 с. (Справочник врача).
2. Hadgraft J., Lane M. E. Skin permeation: The years of enlightenment. *Int J Pharm.* 2005; 305: 2–12.
3. Honeywell-Nguyen P. L., Bouwstra J. A. Vesicles as a tool for transdermal and dermal delivery. *Drugs Today.* 2005; 2: 67–74.
4. Langer R. Transdermal drug delivery: past progress, current status, and future prospects. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004; 56: 557–8.
5. Farahmand S., Maibach H. I. Transdermal drug pharmacokinetics in man: Interindividual variability and partial prediction. *Int J Pharm.* 2009; 367: 1–15.
6. Kumar R., Philip A. Modified transdermal technologies: Breaking the barriers of drug permeation via the Skin. *Trop J Pharm Res.* 2007; 6: 633–44.
7. Walters K. A., Roberts M. S. The structure and function of skin. In: Walters KA, ed. *Dermatological and Transdermal Formulations.* New York: Marcel Dekker. 2002: 1–40.
8. Lampe M. A., Burlingame A. L., Whitney J., Williams M. L., Brown B. E., Roitman E., et al. Human stratum corneum lipids: Characterization and regional variations. *J Lipid Res.* 1983; 24: 120–30.
9. Iman I., Nadia A., Ebtsam M. A. Formulation and stability study of chlorpheniramine maleate transdermal patch. *Asian J Pharm.* 2010; 4: 17–23.

10. Hadgraft J. Skin deep. *Eur J Pharm Biopharm.* 2004; 58: 291–9.
11. Garala K., Faldu N., Basu B., Bhalodia R., Mehta K., Joshi B. Chemical penetration enhancement. *J Pharm Res.* 2009; 2: 1804–8.
12. Magnusson B. M., Walters K. A., Roberts M. S. Veterinary drug delivery: Potential for skin penetration enhancement. *Adv Drug Deliver Rev.* 2001; 50: 205–27.
13. Remington J. P., Gennaro A. R., chairman of the editorial board and editor Baltimore. *Remington: The science and practice of pharmacy.* MD: Lippincott Williams and Wilkins. 2005.
14. Morgan T. M., O'Sullivan H. M., Reed B. L., Finnin B. C. Transdermal delivery of estradiol in postmenopausal women with a novel topical aerosol. *J Pharm Sci.* 1998; 87: 1226–8.
15. Мизина П. Г., Быков В. А. Трансдермальные терапевтические системы. Качественная клиническая практика. 2001; №1: 12–14.
16. Aggarwal G., Dhawan S. Development, fabrication and evaluation of transdermal drug delivery system: A review. *Latest Rev.* 2009; 7.
17. Singh I., Sri P. Percutaneous permeation enhancement in transdermal drug delivery. *Asian J Pharm.* 2010; 4: 92–101.
18. Shah S. H., Shah D. Transdermal drug delivery technology revisited. *Recent Adv Latest Rev.* 2008; 6.
19. Williams A. C. Transdermal and topical drug delivery: From theory to clinical practice. London: Pharmaceutical Press. 2003.
20. Giacomoni P. U., Mammone T., Teri M. Gender-linked differences in human skin. *J Dermatol Sci.* 2009; 55: 144–9.
21. Jacobi U., Gautier J., Sterry W., Lademann J. Gender-related differences in the physiology of the stratum corneum. *Dermatology.* 2005; 211: 312–7.
22. Roskos K. V., Maibach H. I., Guy R. H. The effect of aging on percutaneous absorption in man. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 1989; 17: 617–30.
23. Fore J. A review of skin and the effects of aging on skin structure and function. *Ostomy Wound Manage.* 2006; 52: 24–39.
24. Stoughton R. B. *Pharmacology of the skin.* New York: Appleton Century Crofts. 1969.
25. Weigand D. A., Haygood C., Gaylor J. R. Cell layers and density of negro and Caucasian stratum corneum. *J Invest Dermatol.* 1974; 62: 563–8.
26. Leopold C. S., Maibach H. I. Effect of lipophilic vehicles on in vivo skin penetration of methyl nicotinate in different races. *Int J Pharm.* 1996; 139: 161–7.
27. Roberts M. S., Cross S. E., Pellet M. A. Skin transport. In: Walters KA, ed. *Dermatological and Transdermal Formulations.* Marcel Dekker, Inc, New York. 2002: 1–30.
28. McFarland R. A. Relationship of skin temperature changes to the emotions accompanying music. *Appl Psychophys Biof.* 1985; 10: 255–67.
29. Washington N., Washington C., Wilson C. G. Physiological pharmacetics: barriers to drug absorption. Taylor & Francis, New York. 2001: 182–7.
30. Wester R. C., Maibach H. I. Regional variations in percutaneous absorption. New York: Marcel Dekker. 1989: 111–20.
31. Львова Л. В. Трансдермальные терапевтические системы. *Провизор.* 2004; №17: 28–32.
6. Kumar R., Philip A. Modified transdermal technologies: Breaking the barriers of drug permeation via the Skin. *Trop J Pharm Res.* 2007; 6: 633–44.
7. Walters K. A., Roberts M. S. The structure and function of skin. In: Walters KA, ed. *Dermatological and Transdermal Formulations.* New York: Marcel Dekker. 2002: 1–40.
8. Lampe M. A., Burlingame A. L., Whitney J., Williams M. L., Brown B. E., Roitman E., et al. Human stratum corneum lipids: Characterization and regional variations. *J Lipid Res.* 1983; 24: 120–30.
9. Iman I., Nadia A., Ebtsam M. A. Formulation and stability study of chlorpheniramine maleate transdermal patch. *Asian J Pharm.* 2010; 4: 17–23.
10. Hadgraft J. Skin deep. *Eur J Pharm Biopharm.* 2004; 58: 291–9.
11. Garala K., Faldu N., Basu B., Bhalodia R., Mehta K., Joshi B. Chemical penetration enhancement. *J Pharm Res.* 2009; 2: 1804–8.
12. Magnusson B. M., Walters K. A., Roberts M. S. Veterinary drug delivery: Potential for skin penetration enhancement. *Adv Drug Deliver Rev.* 2001; 50: 205–27.
13. Remington J. P., Gennaro A. R., chairman of the editorial board and editor Baltimore. *Remington: The science and practice of pharmacy.* MD: Lippincott Williams and Wilkins. 2005.
14. Morgan T. M., O'Sullivan H. M., Reed B. L., Finnin B. C. Transdermal delivery of estradiol in postmenopausal women with a novel topical aerosol. *J Pharm Sci.* 1998; 87: 1226–8.
15. Mizina P. G., Bykov V. A. Transdermal'nyye terapevticheskiye sistemy. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2001; №1: 12–14.
16. Aggarwal G., Dhawan S. Development, fabrication and evaluation of transdermal drug delivery system: A review. *Latest Rev.* 2009; 7.
17. Singh I., Sri P. Percutaneous permeation enhancement in transdermal drug delivery. *Asian J Pharm.* 2010; 4: 92–101.
18. Shah S. H., Shah D. Transdermal drug delivery technology revisited. *Recent Adv Latest Rev.* 2008; 6.
19. Williams A. C. Transdermal and topical drug delivery: From theory to clinical practice. London: Pharmaceutical Press. 2003.
20. Giacomoni P. U., Mammone T., Teri M. Gender-linked differences in human skin. *J Dermatol Sci.* 2009; 55: 144–9.
21. Jacobi U., Gautier J., Sterry W., Lademann J. Gender-related differences in the physiology of the stratum corneum. *Dermatology.* 2005; 211: 312–7.
22. Roskos K. V., Maibach H. I., Guy R. H. The effect of aging on percutaneous absorption in man. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 1989; 17: 617–30.
23. Fore J. A review of skin and the effects of aging on skin structure and function. *Ostomy Wound Manage.* 2006; 52: 24–39.
24. Stoughton R. B. *Pharmacology of the skin.* New York: Appleton Century Crofts. 1969.
25. Weigand D. A., Haygood C., Gaylor J. R. Cell layers and density of negro and Caucasian stratum corneum. *J Invest Dermatol.* 1974; 62: 563–8.
26. Leopold C. S., Maibach H. I. Effect of lipophilic vehicles on in vivo skin penetration of methyl nicotinate in different races. *Int J Pharm.* 1996; 139: 161–7.
27. Roberts M. S., Cross S. E., Pellet M. A. Skin transport. In: Walters KA, ed. *Dermatological and Transdermal Formulations.* Marcel Dekker, Inc, New York. 2002: 1–30.
28. McFarland R. A. Relationship of skin temperature changes to the emotions accompanying music. *Appl Psychophys Biof.* 1985; 10: 255–67.
29. Washington N., Washington C., Wilson C. G. Physiological pharmacetics: barriers to drug absorption. Taylor & Francis, New York. 2001: 182–7.
30. Wester R. C., Maibach H. I. Regional variations in percutaneous absorption. New York: Marcel Dekker. 1989: 111–20.
31. Л'вова Л. В. Трансдермальные терапевтические системы. *Провизор.* 2004; №17: 28–32.

REFERENCES

1. Fadeyeva T. B. *Psikhicheskkiye i nervnyye bolezni.* Mn.: Sovremennyy literator. 2002: 170 s. (Spravochnik vracha).
2. Hadgraft J., Lane M. E. Skin permeation: The years of enlightenment. *Int J Pharm.* 2005; 305: 2–12.
3. Honeywell-Nguyen P. L., Bouwstra J.A. Vesicles as a tool for transdermal and dermal delivery. *Drugs Today.* 2005; 2: 67–74.
4. Langer R. Transdermal drug delivery: past progress, current status, and future prospects. *Adv Drug Deliv Rev.* 2004; 56: 557–8.
5. Farahmand S., Maibach H. I. Transdermal drug pharmacokinetics in man: Interindividual variability and partial prediction. *Int J Pharm.* 2009; 367: 1–15.
6. Kumar R., Philip A. Modified transdermal technologies: Breaking the barriers of drug permeation via the Skin. *Trop J Pharm Res.* 2007; 6: 633–44.
7. Walters K. A., Roberts M. S. The structure and function of skin. In: Walters KA, ed. *Dermatological and Transdermal Formulations.* New York: Marcel Dekker. 2002: 1–40.
8. Lampe M. A., Burlingame A. L., Whitney J., Williams M. L., Brown B. E., Roitman E., et al. Human stratum corneum lipids: Characterization and regional variations. *J Lipid Res.* 1983; 24: 120–30.
9. Iman I., Nadia A., Ebtsam M. A. Formulation and stability study of chlorpheniramine maleate transdermal patch. *Asian J Pharm.* 2010; 4: 17–23.
10. Hadgraft J. Skin deep. *Eur J Pharm Biopharm.* 2004; 58: 291–9.
11. Garala K., Faldu N., Basu B., Bhalodia R., Mehta K., Joshi B. Chemical penetration enhancement. *J Pharm Res.* 2009; 2: 1804–8.
12. Magnusson B. M., Walters K. A., Roberts M. S. Veterinary drug delivery: Potential for skin penetration enhancement. *Adv Drug Deliver Rev.* 2001; 50: 205–27.
13. Remington J. P., Gennaro A. R., chairman of the editorial board and editor Baltimore. *Remington: The science and practice of pharmacy.* MD: Lippincott Williams and Wilkins. 2005.
14. Morgan T. M., O'Sullivan H. M., Reed B. L., Finnin B. C. Transdermal delivery of estradiol in postmenopausal women with a novel topical aerosol. *J Pharm Sci.* 1998; 87: 1226–8.
15. Mizina P. G., Bykov V. A. Transdermal'nyye terapevticheskiye sistemy. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika.* 2001; №1: 12–14.
16. Aggarwal G., Dhawan S. Development, fabrication and evaluation of transdermal drug delivery system: A review. *Latest Rev.* 2009; 7.
17. Singh I., Sri P. Percutaneous permeation enhancement in transdermal drug delivery. *Asian J Pharm.* 2010; 4: 92–101.
18. Shah S. H., Shah D. Transdermal drug delivery technology revisited. *Recent Adv Latest Rev.* 2008; 6.
19. Williams A. C. Transdermal and topical drug delivery: From theory to clinical practice. London: Pharmaceutical Press. 2003.
20. Giacomoni P. U., Mammone T., Teri M. Gender-linked differences in human skin. *J Dermatol Sci.* 2009; 55: 144–9.
21. Jacobi U., Gautier J., Sterry W., Lademann J. Gender-related differences in the physiology of the stratum corneum. *Dermatology.* 2005; 211: 312–7.
22. Roskos K. V., Maibach H. I., Guy R. H. The effect of aging on percutaneous absorption in man. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 1989; 17: 617–30.
23. Fore J. A review of skin and the effects of aging on skin structure and function. *Ostomy Wound Manage.* 2006; 52: 24–39.
24. Stoughton R. B. *Pharmacology of the skin.* New York: Appleton Century Crofts. 1969.
25. Weigand D. A., Haygood C., Gaylor J. R. Cell layers and density of negro and Caucasian stratum corneum. *J Invest Dermatol.* 1974; 62: 563–8.
26. Leopold C. S., Maibach H. I. Effect of lipophilic vehicles on in vivo skin penetration of methyl nicotinate in different races. *Int J Pharm.* 1996; 139: 161–7.
27. Roberts M. S., Cross S. E., Pellet M. A. Skin transport. In: Walters KA, ed. *Dermatological and Transdermal Formulations.* Marcel Dekker, Inc, New York. 2002: 1–30.
28. McFarland R. A. Relationship of skin temperature changes to the emotions accompanying music. *Appl Psychophys Biof.* 1985; 10: 255–67.
29. Washington N., Washington C., Wilson C. G. Physiological pharmacetics: barriers to drug absorption. Taylor & Francis, New York. 2001: 182–7.
30. Wester R. C., Maibach H. I. Regional variations in percutaneous absorption. New York: Marcel Dekker. 1989: 111–20.
31. Л'вова Л. В. Трансдермальные терапевтические системы. *Провизор.* 2004; №17: 28–32.

Сведения об авторах:

Тарасов Вадим Владимирович

заведующий кафедрой фармакологии Института Фармации, директор Института трансляционной медицины и биотехнологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, доцент, канд. фарм. наук

Адрес для переписки:

Никитский бульвар, д. 13, стр. 1, Москва 119019, Российская Федерация
Тел.: +7 (495) 622-9834
E-mail: tarasov-v-v@mail.ru

Сологова Сусанна Сергеевна

заведующая учебной частью кафедры фармакологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, доцент, канд. биол. наук

Адрес для переписки:

Никитский бульвар, д. 13, стр. 1, Москва 119019, Российская Федерация
Тел.: +7 (495) 690-2017
E-mail: susanna.sologova@yandex.ru

Мусина Нурия Загитовна

доцент кафедры фармакологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, канд. фарм. наук

Адрес для переписки:

Никитский бульвар, д. 13, стр. 1, Москва 119019, Российская Федерация
Тел.: +7 (495) 690-2017
E-mail: nuriyamusina@gmail.com

Чубарев Владимир Николаевич

профессор кафедры фармакологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, канд. биол. наук

Адрес для переписки:

Никитский бульвар, д. 13, стр. 1, Москва 119019, Российская Федерация
Тел.: +7 (495) 691-0523
E-mail: tchoubarov@mail.ru

Шахмарданова Светлана Анатольевна

доцент кафедры фармакологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, канд. биол. наук

Адрес для переписки:

Никитский бульвар, д. 13, стр. 1, Москва 119019, Российская Федерация
Тел.: +7 (495) 690-0480
E-mail: lebedeva502@yandex.ru

Григоревских Екатерина Михайловна

старший преподаватель кафедры фармакологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России

Адрес для переписки:

Никитский бульвар, д. 13, стр. 1, Москва 119019, Российская Федерация
Тел.: +7 (495) 691-8941
E-mail: girl-violet@yandex.ru

Зацепилова Тамара Анатольевна

доцент кафедры фармакологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, канд. биол. наук

Адрес для переписки:

Никитский бульвар, д. 13, стр. 1, Москва 119019, Российская Федерация
Тел.: +7 (495) 691-8941
E-mail: pharmamsmu1@mail.ru

Преферанская Нина Германовна

доцент кафедры фармакологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, канд. фарм. наук

Адрес для переписки:

Никитский бульвар, д. 13, стр. 1, Москва 119019, Российская Федерация
Тел.: +7 (495) 690-5469
E-mail: ninusik50@yandex.ru

Сологова Диана Игоревна

студент 3 курса Института стоматологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России

Адрес для переписки:

Никитский бульвар, д. 13, стр. 1, Москва 119019, Российская Федерация
Тел.: +7 (495) 690-5469
E-mail: sologova.diana@yandex.ru

Authors:

Tarasov Vadim Vladimirovich

Director of the Institute of Translational Medicine and Biotechnology, Head of Chair of Pharmacology of Institute of Pharmacy I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, PhD

Address for correspondence:

Nikitsky b., 13/1, Moscow 119019, Russian Federation
Tel.: +7 (495) 622-9834
E-mail: tarasov-v-v@mail.ru

Sologova Susanna Sergeevna

The Head of the Educational Part of Department of Pharmacology I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, PhD

Address for correspondence:

Nikitsky b., 13/1, Moscow 119019, Russian Federation
Tel.: +7 (495) 690-2017
E-mail: susanna.sologova@yandex.ru

Musina Nuriya Zagitovna

Assistant Professor in the Department of Pharmacology I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, PhD

Address for correspondence:

Nikitsky b., 13/1, Moscow 119019, Russian Federation
Tel.: +7 (495) 690-2017
E-mail: nuriyamusina@gmail.com

Chubarev Vladimir Nicolaevich

Professor Department of Pharmacology I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, PhD

Address for correspondence:

Nikitsky b., 13/1, Moscow 119019, Russian Federation
Tel.: +7 (495) 691-0523
E-mail: tchoubarov@mail.ru

Schakhmardanova Svetlana Anatolievna

Assistant Professor in the Department of Pharmacology I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, PhD

Address for correspondence:

Nikitsky b., 13/1, Moscow 119019, Russian Federation
Tel.: +7 (495) 690-0480
E-mail: lebedeva502@yandex.ru

Grigorevskikh Ekaterina Mikhailovna

Chief Lecturer of Department of Pharmacology I. M. Sechenov First Moscow State Medical University

Address for correspondence:

Nikitsky b., 13/1, Moscow 119019, Russian Federation

Tel.: +7 (495) 691-8941

E-mail: girl-violet@yandex.ru

Zatsepilova Tamara Anatolievna

Assistant Professor of Department of Pharmacology I. M. Sechenov
First Moscow State Medical University, PhD

Address for correspondence:

Nikitsky b., 13/1, Moscow 119019, Russian Federation

Tel.: +7 (495) 691-8941

E-mail: pharmamsmu1@mail.ru

Preferanskay Nina Germanovna

Assistant Professor of Department of Pharmacology I. M. Sechenov
First Moscow State Medical University, PhD

Address for correspondence:

Nikitsky b., 13/1, Moscow 119019, Russian Federation

Tel.: +7 (495) 690-5469

E-mail: ninusik50@yandex.ru

Sologova Diana Igorevna

3 rd year student of the Institute of dentistry I. M. Sechenov First
Moscow State Medical University

Address for correspondence:

Nikitsky b., 13/1, Moscow 119019, Russian Federation

Tel.: +7 (495) 690-5469

E-mail: sologova.diana@yandex

Резолюция совещания экспертов, посвященного обсуждению доступности инновационных методов лечения пациентов с atopической неконтролируемой бронхиальной астмой

Resolution of the Expert Panel on the Availability of Innovative Treatment of Patients with Atopic Uncontrolled Asthma

7 февраля 2018 г. в Москве состоялось Совещание экспертов, посвященное обсуждению доступности инновационных методов лечения пациентов с atopической неконтролируемой бронхиальной астмой. В заседании приняли участие следующие эксперты:

Авдеев С. Н. – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой пульмонологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, главный внештатный специалист пульмонолог Минздрава России, заместитель директора НИИ Пульмонологии РАН.

Авксентьева М. В. – д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории оценки технологий в здравоохранении РАНХиГС, профессор Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Белевский А. С. – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, главный пульмонолог Департамента здравоохранения г. Москвы, президент Российского респираторного общества.

Верлан Н. В. – д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ.

Вишнева Е. А. – к. м. н., заместитель директора НИИ педиатрии по научной работе, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии ФГАУ «НМИЦЗД» Минздрава России

Журавлёва М. В. – д. м. н., профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова

Зырянов С. К. – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии; РУДН.

Княжеская Н. П. – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии ФДПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России.

Курбачева О. М. – д. м. н., профессор, зав. отделением ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

Ненашева Н. М. – д. м. н., профессор кафедры клинической аллергологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

Фролов М. Ю. – к. м. н., доцент курса клинической фармакологии ФУВ кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, ВолгГМУ.

Программа совещания включала обсуждение следующих вопросов:

1. Atopическая неконтролируемая бронхиальная астма – одна из ведущих нерешенных проблем российского здравоохранения.
2. Клинико-экономическое обоснование целесообразности внедрения инновационных методов лечения пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.
3. Современные возможности оптимизации расходов медицинских учреждений на лечение средне-тяжелой и тяжелой atopической БА.

По статистическим данным Министерства здравоохранения Российской Федерации и ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава РФ, заболеваемость бронхиальной астмой (БА) составляет 82,5 на 100 тыс. населения, или около 120 тыс. человек, в то время как распространенность – 997,6 на 100 тыс. всего населения, или почти 1,5 млн человек [1]. По результатам эпидемиологического исследования, проводившегося в Рос-

сийской Федерации (РФ) в рамках программы ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood), распространенность БА у детей сопоставима в разных регионах страны и составляет от 10,6 до 16,9% [2]. Согласно данным Глобальной инициативы по бронхиальной астме (GINA), к 2025 количество людей, страдающих астмой, увеличится на 100 миллионов. От бронхиальной астмы ежегодно в мире умирает 250 000 человек [3]. По данным исследования НИКА, течение БА было расценено как тяжелое у 15% пациентов, среднетяжелое – у 68% и легкое – у 17%. При этом контроль БА, согласно критериям GINA, был определен как полный у 23% пациентов и частичный – у 35%, в то время как у 42% пациентов он не был достигнут [4]. Что обусловлено, в том числе, отсутствием единого общероссийского регистра пациентов, который позволил бы отражать и отслеживать заболеваемость и болезненность, количество пациентов с разной степенью тяжести заболевания, особенности течения атопической и неатопической БА, оценить эффективность проводимого лечения, а также преемственность терапии астмы между ЛПУ стационарного и амбулаторного звена, лечебными учреждениями педиатрического профиля и учреждениями для лечения взрослых пациентов с БА. У 5–10% пациентов регистрируется тяжелая БА, при этом приблизительно у 40% из них – неконтролируемое течение, несмотря на возможность получения базисной терапии БА в полном объеме [5, 6, 7]. Некоторые из этих пациентов рефрактерны к традиционной терапии, у этих больных отмечается высокая частота обострений, незапланированных визитов к врачу и обращений за неотложной медицинской помощью, госпитализаций. Именно тяжелая бронхиальная астма поглощает 50% всех экономических затрат, предназначенных на терапию заболевания в целом [8]. В настоящее время предусмотрено несколько вариантов оптимизации терапии для пациентов, у которых не удается достичь достаточного контроля БА, несмотря на терапию в объеме, предусмотренном клиническими руководствами. Среди них наиболее часто в рутинной клинической практике используются системные ГКС. Однако, применение системных глюкокортикостероидов может вызывать побочные эффекты (включая задержку роста у детей, синдром Иценко-Кушинга, сахарный диабет и т. д.) [9, 10].

Омализумаб в настоящее время является первой линией биологической терапии среднетяжелой и тяжелой атопической бронхиальной астмы, не контролируемой ингаляционными глюкокортикостероидами, с эффективностью и безопасностью, доказанными в исследованиях реальной клинической практики [11, 12, 13]. Омализумаб представляет собой гуманизированные рекомбинантные моноклональные антитела к

иммуноглобулину E (IgE) и является единственным зарегистрированным представителем этого нового класса препаратов для лечения атопической бронхиальной астмы. Несмотря на разнообразие фенотипов бронхиальной астмы, аллергическая IgE – обусловленная бронхиальной астмой составляет более 80% случаев детской бронхиальной астмы и более 60% случаев БА у взрослых [14, 15].

Востребованность (социальная значимость) лекарственного препарата омализумаб системой здравоохранения продемонстрирована наличием лекарственного препарата в российских и международных клинических рекомендациях по лечению бронхиальной астмы, включая Глобальную инициативу по ведению пациентов с бронхиальной астмой 2017, а также в действующих перечнях ЖНВЛП и лекарственных препаратов, финансируемых за счет средств бюджетов субъектов Российской Федерации [16, 17, 18].

Метод лечения «Дифференцированное назначение иммунобиологического генно-инженерного лекарственного препарата, содержащего анти-IgE-антитела на фоне базисного кортикостероидного и иммуносупрессивного лечения» включен в Перечень видов высокотехнологичной медицинской помощи [19].

В настоящее время в мире накоплен большой опыт использования омализумаба в реальной клинической практике – препарат зарегистрирован в 90 странах и более 12 лет назначается для лечения больных с тяжелой неконтролируемой БА [20], имеются публикации о его эффективности при длительном применении в течение 9 лет [21]. На сегодняшний день в мире более 200 000 пациентов лечатся омализумабом. В Великобритании, например, количество пациентов составляет 5000. Большинство пациентов получают данную терапию в амбулаторных условиях.

В лечебных учреждениях России лечение омализумабом получили в общей сложности около 1000 пациентов с атопической бронхиальной астмой. Результаты локального клинического опыта использования препарата опубликованы в научной литературе [22, 23, 24]. По данным отечественных экспертов, ежегодно появляется от 800 до 1000 пациентов, нуждающихся в проведении данной терапии.

Использование моноклональных антител сопряжено со значимыми дополнительными финансовыми затратами, что определяет необходимость проведения фармакоэкономической оценки, целью которой является не только определение дополнительных затрат, связанных с лекарственным обеспечением пациентов, а, прежде всего, анализ структуры всех расходов, связанных с ведением пациентов, и оценка возможностей их рационального перераспределения.

Проведенные отечественные фармакоэкономические исследования демонстрируют, что значимую долю в структуре общих затрат на заболевание со-

ставляют не прямые затраты, связанные с расходами социальной сферы и нетрудоспособностью, обусловленными не только заболеванием и его тяжестью у пациентов, а также и здоровых родственников, вынужденных ухаживать за больными. По данным экспертов, эти потери составляют более 50% от всех затрат, связанных с бронхиальной астмой. Высокий уровень данного показателя в настоящее время является особенно важным с учетом растущей доли взрослого населения пенсионного возраста в структуре общей популяции страны [25, 26].

Актуальными для отечественного здравоохранения, как федерального, так и регионального уровней, являются прямые медицинские затраты, связанные с частыми обострениями, госпитализациями, визитами к врачу, объемом лекарственной помощи, которые, могут достигать более 100 тысяч руб. на одного пациента в год.

Результаты нескольких фармакоэкономических исследований, проведенных при участии ведущих экспертов в области комплексной оценки здравоохранения и фармакоэкономики, демонстрируют, что лечение омализумабом снижает на 45% прямые и на 43% не прямые затраты, связанные с заболеванием.

В настоящее время использование моноклональных антител для лечения больных бронхиальной астмой регламентировано российским законодательством. Этот вид лечения может проводиться в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи в условиях круглосуточного или дневного стационара, а также амбулаторно.

Инициация терапии ГИБП в условиях круглосуточного стационара сама по себе значительно увеличивает затраты здравоохранения на и без того дорогостоящее лечение БА. Уменьшение количества госпитализаций в стационар для пациентов с атопической формой заболевания, подтвержденная безопасность амбулаторного назначения моноклональных антител, в том числе инициация терапии ГИБП, являются источниками дополнительной экономии финансовых средств.

Результаты исследования региональной клинической практики лечения больных демонстрируют, что клиническая эффективность применения ГИБП в условиях круглосуточного, дневного стационаров и в амбулаторных условиях сопоставима. При лечении с применением омализумаба у 89,5% больных выявляется стабильный клинический эффект. Нежелательные явления и побочные реакции регистрировались независимо от вариантов госпитализации больных, что отражает идентичность показателей безопасности терапии омализумабом при различных условиях пребывания пациентов [27].

Кроме того, необходимо подчеркнуть, что показатель разницы затрат при лечении ГИБП больных БА в условиях круглосуточного, дневного стационаров и

в амбулаторных условиях в системе ОМС составляет 77%, что свидетельствует о необходимости широкого внедрения назначения омализумаба в амбулаторных условиях. Таким образом, лечение омализумабом больных среднетяжелой и тяжелой неконтролируемой БА в амбулаторных условиях является экономически целесообразным, позволяет добиться оптимизации незапланированных расходов системы здравоохранения (вызовы скорой помощи, незапланированные обращения к специалистам, экстренные госпитализации, пребывание в отделениях интенсивной терапии) и рационально распределить бюджетные средства территориальных систем здравоохранения и отдельных медицинских учреждений.

На основании изученных материалов и последовавшей дискуссии участники совещания экспертов пришли к заключению, что включение омализумаба в программу ОНЛС является экономически обоснованным, так как позволяет добиться контроля над заболеванием, снизить риск инвалидизации пациентов и существенно сократить расходы бюджета здравоохранения на лечение больных, а также не прямые и дополнительные затраты, связанные с выплатой социальных пособий и реабилитацией таких пациентов.

Учитывая выше изложенное, следует рекомендовать Комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи, включить омализумаб в «Перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан».

ЛИТЕРАТУРА

1. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/#.
2. Намазова-Баранова Л. С. Аллергия у детей: от теории к практике. М.: Союз педиатров России. 2010–2011. 668 с.
3. Masoli M. et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004; 59(5): 469–478.
4. Архипов В. В., Григорьева Е. В., Гавришина Е. В. Контроль над бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового наблюдательного исследования. *НИКА. Пульмонология*. 2014; № 6: 87–93. DOI: 10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93.
5. To T. et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC public health*. 2012; 12(1): 204.
6. Chung K. F., Wenzel S. International European Respiratory Society. American Thoracic Society guidelines on severe asthma. *European Respiratory Journal*. 2014; 44(5): 1378–1379.
7. Stone B. et al. Characterizing patients with asthma who received Global Initiative for Asthma steps 4-5 therapy and managed in a specialty care setting. *Allergy & Asthma Proceedings*. 2018; 39(1): 27–35.
8. Godard P. et al. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *European Respiratory Journal*. 2002; 19(1): 61–67.
9. Schäcke H., Döcke W. D., Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacology & Therapeutics*. 2002. 96(1): 23–43.

10. Aljebab F., Choonara I., Conroy S. Systematic review of the toxicity of long-course oral corticosteroids in children. *PloS One*. 2017; 12(1): e0170259.
11. Braunstahl G. J. et al. The eXpeRience registry: the «real-world» effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respiratory medicine*. 2013; 107(8): 1141–1151.
12. Abraham I. et al. «Real-life» effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. *Allergy*. 2016; 71(5): 593–610.
13. Alhossan A. et al. «Real-life» effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: meta-analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017; 5(5): 1362–1370: e2.
14. Ненашева Н. М. Клинические фенотипы атопической бронхиальной астмы и дифференцированная тактика диагностики и лечения. Автореф. дисс....д-ра мед. наук. М., 2008.
15. Wenzel S. E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature medicine*. 2012; 18(5): 716 pp.
16. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. Москва. Оригинал-макет. 2017: 160 с.
17. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии бронхиальной астмы. 2016. URL: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (дата обращения: 19.03.18).
18. Глобальная инициатива по бронхиальной астме. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2017. URL: <https://www.ginasthma.org>.
19. Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 г. и на плановый период 2019–2020 гг. URL: <http://government.ru/docs/30487/> (дата обращения: 19.03.18).
20. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103976s5211lbl.pdf (дата обращения: 19.03.18).
21. Menzella F, et al. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017 Jul; 9(4): 368–372.
22. Куличенко Т. В. и др. Обобщенный анализ применения моноклональных антител к IgE в лечении бронхиальной астмы у детей в РФ. *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8(2): 50–54.
23. Намазова-Баранова Л. С. и др. Первые результаты длительного динамического мониторинга детей с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения. *Педиатрическая фармакология*. 2016; 13(6): 554–559. DOI:10.15690/pf.v13i6.1668.
24. Белевский А. С. и др. Наблюдательная программа «Общероссийский регистр пациентов с тяжелой бронхиальной астмой» (пилотный проект на примере Москвы). *Практическая пульмонология*. 2017; № 1: 7–14.
25. Колбин А. С. Фармакоэкономическая экспертиза целесообразности применения омализумаба у больных персистирующей атопической бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения. *Практическая фармакоэкономика*. Том II. Москва. 2013: 99–112.
26. Колбин А. С., Намазова-Баранова Л. С., Вишнева Е. А. и др. «Комплексная клинико-экономическая экспертиза применения омализумаба при тяжелой неконтролируемой бронхиальной астме в России». *Клиническая фармакология и терапия*. 2016, 26(5): 80–85.
27. Верлан Н. В., Варик Н. А., Секретарева Л. Б. и др. «Современные возможности оптимизации расходов медицинских учреждений на лечение среднетяжелой и тяжелой атопической бронхиальной астмы». *Практическая пульмонология*. 2017; № 2: 22–26.
3. Masoli M. et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004; 59(5): 469–478.
4. Arkhipov V. V., Grigoryeva E. V., Gavrishina E. V. Control of bronchial asthma in Russia: results of NIKA multi-center observational study. *Russian Pulmonology*. 2011; (6): 87–93. (In Russ.) DOI:10.18093/0869-0189-2011-0-6-87-93.
5. To T. et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC public health*. 2012; 12(1): 204.
6. Chung K. F., Wenzel S. International European Respiratory Society. American Thoracic Society guidelines on severe asthma. *European Respiratory Journal*. 2014; 44(5): 1378–1379.
7. Stone B. et al. Characterizing patients with asthma who received Global Initiative for Asthma steps 4-5 therapy and managed in a specialty care setting. *Allergy & Asthma Proceedings*. 2018; 39(1): 27–35.
8. Godard P. et al. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *European Respiratory Journal*. 2002; 19(1): 61–67.
9. Schäcke H., Döcke W. D., Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacology & Therapeutics*. 2002. 96(1): 23–43.
10. Aljebab F., Choonara I., Conroy S. Systematic review of the toxicity of long-course oral corticosteroids in children. *PloS One*. 2017; 12(1): e0170259.
11. Braunstahl G. J. et al. The eXpeRience registry: the «real-world» effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respiratory medicine*. 2013; 107(8): 1141–1151.
12. Abraham I. et al. «Real-life» effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: systematic review. *Allergy*. 2016; 71(5): 593–610.
13. Alhossan A. et al. «Real-life» effectiveness studies of omalizumab in adult patients with severe allergic asthma: meta-analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017; 5(5): 1362–1370: e2.
14. Nenasheva N. M. *Klinicheskiye fenotipy atopicheskoy bronkhial'noy astmy i differentsirovannaya taktika diagnostiki i lecheniya*. Avtoref. diss....d-ra med. nauk. M., 2008.
15. Wenzel S. E. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature medicine*. 2012; 18(5): 716 pp.
16. Natsional'naya programma «Bronkhial'naya astma u detey. Strategiya lecheniya i profilaktika». 5-ye izd., pererab. i dop. Moskva. Original-maket. 2017: 160 s.
17. Federal'nyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i terapii bronkhial'noy astmy. 2016. URL: <http://spulmo.ru/obrazovatelnye-resursy/federalnye-klinicheskie-rekomendatsii/> (date of access: 19.03.18).
18. Global initiative on bronchial asthma. Global strategy for the treatment and prevention of bronchial asthma. Revision of 2017. URL: <https://www.ginasthma.org>.
19. Programma gosudarstvennykh garantiy besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoy pomoshchi na 2018 g. i na planovyy period 2019–2020 gg. URL: <http://government.ru/docs/30487/> (date of access: 19.03.18).
20. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103976s5211lbl.pdf (date of access: 19.03.18).
21. Menzella F, et al. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017 Jul; 9(4): 368–372.
22. Kulichenko T., Baranov A., Abelevich M., Balashova E., Vishneva E., Galustyan A., Elizarova S., Koroleva I., Manvelyan A., Namazova-Baranova L., Peshekhonova Y., Timofeeva E., Torshhova R., Tursina N., Chashina T. Generalized Analysis of Monoclonal Antibodies to IgE in the Treatment of Bronchial Asthma in Children in Russian Federation. *Pediatric pharmacology*. 2011; 8(2):50–56.
23. Namazova-Baranova L. S., Vishnyova E. A., Dobrynina E. A., Alekseeva A. A., Smirnov V. I., Levina J. G., Antonova E. V. Primary results of long-term dynamic monitoring of children with bronchial asthma of uncontrolled severe persistent course. *Pediatric pharmacology*. 2016; 13(6) :554–559. (In Russ.) DOI:10.15690/pf.v13i6.1668.

REFERENCES

1. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/healthcare/#.
2. Namazova-Baranova L. S. *Allergiya u detey: ot teorii k praktike*. M.: Soyuz pediatrov Rossii. 2010–2011. 668 s.

24. Belevskiy A. S., Vishneva E. A., Ilina N. I., Knyazheskaya N. P., Kurbatcheva O. M., Namazova-Baranova L. S., Osipova G. L. Observational Program All-Russian Register of Patients with Severe Asthma (Pilot Project in Terms of Moscow). *Practical Pulmonology*. 2017; № 1: 7–14.
25. Kolbin A. S. Farmakoeconomicheskaya ekspertiza tselesoobraznosti primeneniya omalizumaba u bol'nykh persistiruyushchey atopicheskoy pronkhial'noy astmoy srednetyazhelogo i tyazhelogo techeniya. *Prakticheskaya farmakoeconomika*. Tom II. Moskva. 2013: 99–112.
26. Kolbin A. S., Namazova-Baranova L. S., Vishneva Ye. A. i dr. «Kompleksnaya kliniko-ekonomicheskaya ekspertiza primeneniya omalizumaba pri tyazheloy nekontroliruyemoy bronkhial'noy astme v Rossii». *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2016, 26(5): 80–85.
27. Verlan N. V., Varik N. A., Sekretareva L. B., et al. Optimizing the Costs of Medical Institutions for the Treatment of Moderate and Severe Atopic Asthma. *Practical Pulmonology*. 2017; № 2: 22–26.

Резолюция опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками ООО «Новартис Фарма» и действующим законодательством Российской Федерации. ООО «Новартис Фарма», его работники, либо представители не принимали участия в написании настоящей резолюции, не несут ответственности за ее содержание, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения авторов резолюции и редакции.

Авторы резолюции подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ID 930467/ HEOR/ 03.18/ A4/ 6000