

# Медицинские технологии

оценка и выбор

№ 4 (38) | 2019

*Экспертное мнение  
должно быть востребовано!*

## УЧРЕДИТЕЛИ:

Фонд развития социальной политики  
и здравоохранения «Гелиос»

При поддержке Комитета по социальной политике Совета  
Федерации Федерального Собрания Российской Федерации  
и Ассоциации специалистов по оценке технологий  
в здравоохранении

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**

Заведующий редакцией | **Ю. В. Феофанова**

### Адрес для корреспонденции:

117485, Москва, ул. Бултерова, д. 12  
(для Фонда «Гелиос»)

### Контакты редакции:

Тел.: + 7 (495) 921-10-89

E-mail: [journal@hta-rus.ru](mailto:journal@hta-rus.ru)

<http://www.mt-choice.ru>

### Издатель:

ФГУП «Издательство «Наука»

### Адрес издательства:

117997, Москва, Профсоюзная ул., 90

E-mail: [info@naukaran.com](mailto:info@naukaran.com)

[naukapublishers.ru](http://naukapublishers.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](http://www.elibrary.ru)

### Подписные индексы:

«Роспечать» – 81012, «Пресса России» – Ц45160, «Урал-Пресс» – 81012,  
«Информнаука» – 17961

Дата выхода в свет 31.01.2020

Научные специальности в рамках групп научных специальностей,  
по которым издание входит в Перечень

14.01.04 Внутренние болезни

14.01.05 Кардиология

14.01.12 Онкология

14.01.17 Хирургия

14.02.03 Общественное здоровье и здравоохранение

14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

# Medical Technologies

Assessment and Choice

№ 4 (38) | 2019

*Expert Opinion  
Must Be On High Demand!*

## FOUNDING PARTIES

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 and Health Technology  
Assessment Association

The Journal provides informational support  
of the ISPOR Russia HTA Chapter

## EDITORIAL STAFF:

Editor-in-Chief | **V. V. Omelyanovskiy**

Deputy Editor-in-Chief | **M. V. Avxentyeva**

Managing Editor | **Yu. V. Feofanova**

## EDITORIAL OFFICE

### The Address for Correspondence:

117485, Moscow, Butlerova str. 12

(for «Helios» Foundation)

Tel: + 7 (495) 921-10-89

E-mail: [journal@hta-rus.ru](mailto:journal@hta-rus.ru)

<http://www.mt-choice.ru>

### Publisher:

Publishing house «Nauka»

### Address:

117997, Moscow, Profsoyuznaya str. 90

E-mail: [info@naukaran.com](mailto:info@naukaran.com)

[naukapublishers.ru](http://naukapublishers.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

The journal is included into the list of periodicals  
recommended by the Higher Attestation Committee  
of the Russian Federation for publishing the papers containing  
the data from doctoral and candidate theses

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](http://www.elibrary.ru)

### Subscription index:

«Rospechat» – 81012, «Prassa Rossii» – Ц45160,  
«Ural-Press» – 81012, «Informnauka» – 17961

Publication date 31.01.2020

Categories of scientific specialties within the groups of scientific  
specialties for which the journal is listed in the List

14.01.04 Internal medicine

14.01.05 Cardiology

14.01.12 Oncology

14.01.17 Surgery

14.02.03 Public Health and Healthcare

14.03.06 Pharmacology, clinical pharmacology

## 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.

### Члены Редакционной коллегии

#### **Арутюнов Григорий Павлович**

Москва, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

#### **Власов Василий Викторович**

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

#### **Дюжева Татьяна Геннадьевна**

Москва, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

#### **Жуков Николай Владимирович**

Москва, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела мультидисциплинарной онкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

#### **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.

#### **Монсеррат Лоренцо**

А-Корунья, доктор медицинских наук, директор по научным исследованиям в кардиологии медицинской организации «Зашифрованное здоровье» HEALTH IN CODE, Корунья, Галисия, Испания

#### **Мусина Нурия Загитовна**

Москва, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармакологии фармацевтического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

#### **Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**

Москва, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заместитель директора ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН по научной работе, директор НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения.

#### **Насонов Евгений Львович**

Москва, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», член Американской коллегии ревматологов.

#### **Носов Дмитрий Александрович**

Москва, доктор медицинских наук, профессор, руководитель онкологического отделения противоопухолевого отделения ФГБУ «Центральная Клиническая больница с Поликлиникой» Управления делами Президента РФ.

#### **Пикард Симон**

Чикаго, профессор, директор магистратуры и докторантуры на кафедре фармацевтических систем, исходов и политики в Университете Иллинойса, США.

#### **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, доктор медицинских наук, профессор, декан школы политики и управления здравоохранения Эразма (ESHPM) бывшего Института политики и управления здравоохранением (iBMG) Университета Эразма в Роттердаме.

#### **Фигарес Альберт**

Барселона, клинический фармаколог, профессор отделения фармакологии, терапии и токсикологии Университета Аутонома де Барселона (Autònoma de Barcelona).

#### **Хоч Джеффри**

Калифорния, кандидат медицинских наук, профессор, заместитель директора Центра политики и исследований в области здравоохранения, начальник отдела политики и управления здравоохранением Калифорнийский университет в Дейвисе, США.

#### **Чазова Ирина Евгеньевна**

Москва, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России.

#### **Шимановский Николай Львович**

Москва, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, и. о. декана медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

#### **Шишкин Сергей Владимирович**

Москва, доктор экономических наук, заведующий кафедрой управления и экономики здравоохранения ФГАОУ ВПО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», член Экспертного совета при Правительстве Российской Федерации, член Ученого совета факультета социальных наук НИУ ВШЭ, член Совета Издательского Дома НИУ ВШЭ, директор Центра политики в сфере здравоохранения НИУ ВШЭ.

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

#### **Герасевич Виталий**

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

#### **Максимкина Елена Анатольевна**

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

#### **Петровский Александр Валерьевич**

Москва, кандидат медицинских наук, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной радиологии «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

#### **Семенов Владимир Юрьевич**

Москва, доктор медицинских наук, главный врач Института коронарной и сосудистой хирургии НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева.

#### **Сипкин Александр Михайлович**

Москва, доктор медицинских наук, руководитель отделения челюстно-лицевой хирургии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского.

#### **Сokolov Андрей Владимирович**

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

#### **Солдатова Ирина Геннадьевна**

Москва, доктор медицинских наук, профессор, заместитель министра здравоохранения Московской области, начальник управления организации медицинской помощи матерям и детям.

#### **Хачатрян Нана Николаевна**

Москва, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургических болезней и клинической ангиологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова.

#### **Чухраев Александр Михайлович**

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

#### **Шипков Владимир Григорьевич**

Москва, исполнительный директор Ассоциации международных фармацевтических производителей (АИРМ).

## EDITORIAL BOARD

### Chairman of the Editorial Board

#### **Volodin Nikolay Nikolaevich**

Moscow, PhD (Doctor of Medicine Sciences), Professor, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the 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.

### Members of the Editorial Board

#### **Arutyunov Grigoriy Pavlovich**

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

#### **Vlasov Vasily Viktorovich**

Moscow, PhD (Doctor of Medicine Sciences), Professor, President of the Society of Evidence-Based Medicine, Professor of the Department of Public Health Management and Economics, Faculty of State and Municipal Management of the National Research University «Higher School of Economics».

#### **Dyuzheva Tatiana Gennadyevna**

Moscow, PhD (Doctor of Medicine Sciences), Professor, Professor of the Department of Hospital Surgery, Medical Faculty of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

#### **Zhukov Nikolay Vladimirovich**

Moscow, PhD (Doctor of Medicine Sciences), Professor, Head of the Multidisciplinary Oncology Department of Clinical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev.

#### **Kolbin Alexey Sergeevich**

St. Petersburg, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Professor of the Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University.

#### **Montserrat Lorenzo**

A Coruña, PhD European Doctorate in Medicine, Cardiology specialist, Scientific Director, HEALTH IN CODE, A Coruña, Galicia, Spain.

#### **Musina Nuriya Zagitovna**

Moscow, Candidate of Pharm Sciences, Associate Professor at the Department of Pharmacology of Pharmaceutical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

#### **Namazova-Baranova Leyla Seymurovna**

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Scientific Center for Children's Health of the Russian Academy of Medical Sciences, Director of the Scientific Research Institute of Preventive Pediatrics and Medical Rehabilitation.

#### **Nasonov Evgeniy Lvovich**

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Director of Federal State Budget Organization «V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology», member of the American College of Rheumatology.

#### **Nosov Dmitry Alexandrovich**

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Head of the Oncology unit of the Antitumor Department of the Federal Clinical Hospital of the Central Clinical Hospital and Polyclinic of the Presidential Administration.

#### **Pickard Simon**

Chicago, PhD, Professor and Director of Graduate Studies in the Department of Pharmacy Systems, Outcomes and Policy at the University of Illinois, USA.

#### **Rebrova Olga Yurievna**

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, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, dean of the Erasmus School of Health Policy and Management (ESHPM) of the former Institute of Health Policy and Management (iBMG) of Erasmus University in Rotterdam.

#### **Figueras Albert**

Barcelona, Doctor in Medicine, Clinical Pharmacologist, Professor of the Department of Pharmacology, Therapy and Toxicology, University of Autònoma de Barcelona (Universitat Autònoma de Barcelona).

#### **Hoch Jeffrey**

California, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Associate Director of the Center for Health Policy and Research, Head of the Department of Health Policy and Management, University of California, Davis, USA.

#### **Chazova Irina Evgenevna**

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Federal State Budget Organization «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of Russia.

#### **Shimanovskiy Nikolay Lvovich**

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Dean of the Medical and Biological Faculty of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov.

#### **Shishkin Sergey Vladimirovich**

Moscow, Doctor of Economics, Head of the Department of Management and Economics of Public Health of the Federal State Educational Institution of Higher Professional Education, National Research University «Higher School of Economics», Member of the Expert Council under the Government of the Russian Federation, Member of the Academic Council of the Social Sciences Department of the «Higher School of Economics», Member of the Council of the Publishing House of the «Higher School of Economics», Director of the Health Policy Center of the «Higher School of Economics».

## EDITORIAL COUNCIL

#### **Gerasevich Vitaly**

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

#### **Maksimkina Elena Anatolyevna**

Moscow, Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Department of the Provision of Medicines and the Regulation of the Circulation of Medical Devices of the Ministry of Health of the Russian Federation.

#### **Petrovskiy Alexander Valeryevich**

Moscow, Candidate of Medical Sciences, Deputy Director for Scientific Work of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin» of the Ministry of Health of Russia.

#### **Semenov Vladimir Yuryevich**

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Medical Director of the Institute of Coronary and Vascular Surgery named after A.N. Bakulev.

#### **Sipkin Alexander Mikhailovich**

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Head of the Department of Maxillofacial Surgery of the Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovich.

#### **Sokolov Andrey Vladimirovich**

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

#### **Soldatova Irina Gennadyevna**

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Deputy Minister of Health of the Moscow Region, Head of the Department of the Provision of Medical Care for Mothers and Children.

#### **Khachatryan Nana Nikolaevna**

Moscow, PhD (Doctor of Medical Sciences), Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases and Clinical Angiology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

#### **Chukhraev Alexander Mikhaylovich**

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

#### **Shipkov Vladimir Grigorievich**

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

## Медицинские технологии оценка и выбор

## Medical Technologies assessment and choice

ДАЙДЖЕСТ НОВОСТЕЙ .....	5	NEWS DIGEST .....	5
<b>МЕТОДОЛОГИЯ</b>		<b>METHODOLOGY</b>	
<b>Ковалева М.Ю., Федяева В.К.</b>		<b>Kovalyova M.Y., Fedyaeva V.K.</b>	
Об использовании оценки соотношения пользы и вреда медицинских вмешательств при разработке клинических рекомендаций и оценке уровней убедительности рекомендаций .....	8	The Assessment of Potential Benefit and Risk Balance in the Process of Clinical Practice Guidelines Development and Grading the Evidence .....	8
<b>МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ</b>		<b>INTERNATIONAL EXPERIENCE</b>	
<b>Тюрина И.В., Авксентьева М.В.</b>		<b>Tyurina I.V., Avxentyeva M.V.</b>	
Сравнительный анализ номенклатуры медицинских услуг и международной классификации медицинских вмешательств Всемирной организации здравоохранения .....	18	Comparative Analysis of Nomenclature of Medical Services and International Classification of Health Interventions of the World Health Organization .....	18
<b>УПРАВЛЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕМ</b>		<b>MANAGEMENT IN HEALTH CARE</b>	
<b>Луценко В.А., Вялова К.В., Бульбенко П.В., Железнякова И.А.</b>		<b>Lutsenko V.A., Vyalova K.V., Bulbenko P.V., Zheleznyakova I.A.</b>	
Повышение доступности радионуклидной терапии рака предстательной железы в рамках системы обязательного медицинского страхования и пути их решения на региональном уровне: опыт Кемеровской области .....	27	Improving the Access to Radionuclide Therapy for Prostate Cancer within Compulsory Health Insurance System at the Regional Level: Experience of the Kemerovo Region .....	27
<b>Дорошев И.А., Стилиди И.С., Завольская Ж.А., Рябчиков Д.А., Волкова Е.С., Кулусhev В.М., Кобякова Е.А., Казаков А.М., Артемьев С.А., Ильин С.Н.</b>		<b>Doroshev I.A., Stilidi I.S., Zavolskaia Z.A., Riabchikov D.A., Volkova E.S., Kulushev V.M., Kobiakova E.A., Kazakov A.M., Artemev S.A., Ilin S.N.</b>	
Оптимизация работы научно-консультативного отделения онкологического центра .....	35	Optimization of the Research and Advisory Department of the Oncological Center .....	35
<b>Гольдина Т.А., Суворов Н.И., Ремизова А.В., Жигунова Д.С., Морылева О.Н., Кречиков В.А., Мурашко И.С.</b>		<b>Goldina T.A., Suvorov N.I., Remizova A.V., Zhigunova D.S., Moryleva O.N., Krechikov V.A., Murashko I.S.</b>	
Юридические аспекты проведения неинтервенционных исследований .....	40	Legal Aspects of Non-Interventional Studies Conduction .....	40
<b>ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ</b>		<b>ORIGINAL RESEARCH</b>	
<b>Скрипов В.С., Семенова Н.В., Кочорова Л.В., Шведова А.А., Сажин В.Л., Чехонадский И.И.</b>		<b>Skripov V.S., Semenova N.V., Kochorova L.V., Shvedova A.A., Sazhin V.L., Chekhonadsky I.I.</b>	
Телемедицинские технологии в психиатрии и наркологии глазами специалистов .....	49	Telemedicine Technologies in Psychiatry and Narcology: Specialists' Point of View .....	49
<b>Боярская Т.В., Деркач Е.В.</b>		<b>Boyarskaya T.V., Derkach E.V.</b>	
Анализ влияния на бюджет включения ипраглифлозина в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов .....	55	Inclusion of Ipragliflozin into the Vital and Essential Drugs List: Budget Impact Analysis .....	55
<b>Авксентьев Н.А., Деркач Е.В., Макаров А.С.</b>		<b>Avxentyev N.A., Derkach E.V., Makarov A.S.</b>	
Клинико-экономическое исследование даратумумаба в составе комбинированной терапии у пациентов с множественной миеломой, ранее получавших лечение .....	62	Clinical and Economic Study of Daratumumab in Combination Therapy for Previously Treated Patients with Multiple Myeloma .....	62
<b>Толкачева Д.Г., Соколова В.Д., Младов В.В.</b>		<b>Tolkachyova D.G., Sokolova V.D., Mladov V.V.</b>	
Эффективность и безопасность таргетных лекарственных препаратов в терапии взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом в Российской Федерации .....	76	Effectiveness and Safety of Targeted Drugs for the Treatment of Adults with Moderate-to-severe Plaque Psoriasis in the Russian Federation .....	76
<b>Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Смирнова В.О., Попова Е.А.</b>		<b>Nedogoda S.V., Salasyuk A.S., Barykina I.N., Smirnova V.O., Popova E.A.</b>	
Оценка клинико-экономической эффективности применения препарата алектиниб у пациентов с ALK+ немелкоклеточным раком лёгкого без опыта таргетной терапии .....	87	Assessment of Clinical and Economic Effectiveness of Alectinib for Patients with ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer without Previous Experience of Targeted Therapy .....	87

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

### ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ: НОВОСТИ

#### Кокрановское сотрудничество (The Cochrane Collaboration)

Члены кокрановского сотрудничества выполнили систематический обзор точности КТ для диагностики аппендицита у взрослых пациентов. Обобщены 64 исследования, в общей сложности включающих 10 280 участников (4 583 с острым аппендицитом и 5 697 без него). Суммарная чувствительность КТ составила 0,95 (95% ДИ 0,93; 0,96), а суммарная специфичность – 0,94 (95% ДИ 0,92; 0,95). При средней распространенности аппендицита (43%) вероятность наличия аппендицита после положительного результата КТ составила 0,92 (95% ДИ 0,90; 0,94), а после отрицательного – 0,04 (95% ДИ 0,03; 0,05). Использование различных типов введения контраста (пероральный, внутривенный, ректальный) не влияло на специфичность. Различия в чувствительности и специфичности между низкодозовым и высокодозовым КТ также оказались незначительными. По мнению авторов, результаты этого обзора следует интерпретировать с осторожностью, так как они основаны на исследованиях низкого методологического качества и сравнениях

разных типов контрастирования и видов КТ (низкодозового и высокодозового).

*Источник: Кокрановский регистр систематических обзоров  
(<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009977.pub2/full>)*

Члены кокрановского сотрудничества опубликовали систематический обзор с целью оценить влияние многократной периферической магнитной стимуляции на повседневную активность и функциональное состояние пациентов, перенесших инсульт. В обзор были включены четыре исследования (три РКИ и одно с перекрестным дизайном) с участием 139 пациентов. Только два исследования (с 63 и 18 участниками соответственно) содержали достаточно информации для включения в мета-анализ. Четкого влияния многократной периферической магнитной стимуляции на повседневную деятельность в конце лечения не обнаружили. Авторы не выявили статистически значимого улучшения функции верхних конечностей как в конце лечения, так и в конце периода наблюдения. Наблюдалось значительное снижение спастичности в области локтевого сустава в конце периода наблюдения ( $p = 0,03$ ), при этом не

выявлено статистически значимых изменений в мышечной силе при разгибании голеностопного сустава в конце лечения. По заключению авторов, доступные исследования предоставляют недостаточно доказательств, чтобы сделать какие-либо выводы о целесообразности рутинного использования многократной периферической магнитной стимуляции у пациентов, перенесших инсульт.

*Источник: Кокрановский регистр систематических обзоров  
(<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011968.pub3/full>)*

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

CADTH рекомендует препарат инотерсен (*не зарегистрирован в РФ*) для лечения полиневропатии у взрослых пациентов с наследственным транстиретиновым амилоидозом, если состояние пациента отвечает следующим условиям:

- имеются симптомы невропатии ранней стадии, определяемой как инвалидизирующая полиневропатия от I до  $\leq$  IIIВ стадии, или семейная амилоидная полиневропатия I или II стадии;

#### Список сокращений

ДИ – доверительные интервалы  
РКИ – рандомизированное контролируемое испытание  
КТ – компьютерная томография  
РНК – рибонуклеиновая кислота  
ФП – фибрилляция предсердий

- отсутствуют симптомы тяжелой сердечной недостаточности (III или IV класс согласно Нью-Йоркской кардиологической ассоциации);
- нет пересадки печени в анамнезе; Инотерсен не рекомендуется применять в сочетании с другими лекарственными средствами, использующими механизм РНК-интерференции, или стабилизаторами транстиретиона, показанными для лечения пациентов с наследственным транстиретиновым амилоидозом.

*Источник: CADTH*  
(<https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0603%20Tegsedi%20-%20Final%20CDEC%20Recommendation%20December%2020%2C%202019%20for%20posting.pdf>)

CADTH рекомендует ланаделумаб (не зарегистрирован в РФ) для рутинной профилактики приступов наследственного ангионевротического отека, при следующих условиях:

- пациенту не менее 12 лет;
- диагноз наследственного ангионевротического отека I или II типа ставит врач-специалист, имеющий опыт диагностики этого заболевания;

- у пациента в течение любого четырехнедельного периода до начала терапии ланаделумабом было по крайней мере три приступа наследственного ангионевротического отека, которые требовали купирования путем инъекций лекарственных препаратов.

Дозу ланаделумаба не рекомендуется повышать до более чем 300 мг каждые две недели в случаях неадекватного ответа или его отсутствия. Ланаделумаб не следует использовать в сочетании с другими лекарственными средствами для долгосрочного профилактического лечения ангионевротического отека.

*Источник: CADTH*  
([https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0618%20Takhzyro%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20November%202022%2C%202019\\_for%20posting.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0618%20Takhzyro%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20November%202022%2C%202019_for%20posting.pdf))

CADTH рекомендует возмещение стоимости онаботулоксина А для профилактики головных болей у взрослых с хронической мигренью, при следующих условиях:

- у пациента подтвержден диагноз хронической мигрени в соответствии с критериями Международного общества головной боли (головные боли не менее 15 дней в месяц продолжительностью более трех месяцев, из них не менее восьми дней в месяц связаны с мигренью);

- у пациента в анамнезе отмечаются неадекватный ответ, переносимость или противопоказания к применению, касающиеся по крайней мере трех пероральных препаратов для профилактики мигрени;

- врач должен указать количество дней с головной болью за месяц и оценку, полученную в результате теста на головную боль (Headache Impact Test, HIT-6) при первичном запросе на возмещение стоимости;

- максимальная продолжительность первичного применения составляет девять месяцев.

Назначение должно проводиться только врачами с соответствующей квалификацией и опытом терапевтического применения онаботулоксина А при мигрени.

*Источник: CADTH*  
([https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0584%20Botox%20Resubmission%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20October%202022%2C%202019\\_for%20posting.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0584%20Botox%20Resubmission%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20October%202022%2C%202019_for%20posting.pdf))

#### **Высший орган здравоохранения Франции (Haute Autorit de Sant, HAS)**

Комитет по оценке медицинских изделий и технологий здравоохранения Франции (CNEDiMTS) приступил к общественному обсуждению предложений по анализу алгоритмической части медицинских устройств со встроенным искусственным интеллектом, для которых рассматривается

возмещение стоимости по схеме медицинского страхования. CNEDiMTS считает, что критерии оценки медицинской технологии должны оставаться клиническими и оценка математического функционирования модели неуместна, но для оценки процесса принятия решений, заключенного в устройство, необходима дополнительная информация. HAS добавил в руководство по подаче досье новый проект раздела, посвященного медицинским устройствам с одним или несколькими алгоритмами самообучения. Представленный в виде схемы, этот проект включает 36 пунктов, охватывающих 8 ключевых областей, среди которых процесс обучения и данные, вовлеченные в процесс обучения или участвующие в принятии решения. Общественное обсуждение продолжалось с 20 ноября 2019 года до 15 января 2020 года. Цель состояла в том, чтобы собрать мнения и предложения всех заинтересованных сторон, участвующих в разработке или использовании медицинских устройств, интегрирующих алгоритмы машинного обучения: медицинскую индустрию, ассоциации пациентов, национальных профессиональных медицинских обществ, разработчиков IT-решений, исследователей, междисциплинарных институтов, связанных с разработками искусственного интеллекта и т.д. Собранные мнения и предложения будут использованы для формирования итоговой схемы анализа.

*Источник: HAS* ([https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3118247/en/draft-analysis-grid-for-the-evaluation-of-medical-devices-embedding-artificial-intelligence#toc\\_1\\_2](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3118247/en/draft-analysis-grid-for-the-evaluation-of-medical-devices-embedding-artificial-intelligence#toc_1_2))

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

NICE рекомендует имплантируемые кардиомониторы, позволяющие

щие дистанционно выявлять ФП у пациентов, перенесших инсульт неустановленной этиологии. Согласно опубликованному руководству, монитор Reveal LINQ, разработанный Medtronic, позволит выявлять в пять раз больше людей с ФП, перенесших инсульт неустановленной этиологии или транзиторную ишемическую атаку, с целью дальнейшего лечения ФП и снижения риска повторного инсульта. Согласно данным, представленным консультативному комитету по диагностике NICE, ФП после инсульта неустановленной этиологии обнаруживалась в пять раз чаще при использовании монитора Reveal в течение шести месяцев, чем в ситуации без имплантации устройства. Стоимость Reveal LINQ составляет 1800 фунтов стерлингов плюс стоимость имплантации. Пациенты с имплантируемым кардиомонитором должны посетить специалиста через месяц после процедуры, а затем продолжат наблюдаться дистанционно. Это первое медицинское изделие такого типа, рекомендованное NICE.

*Источник: NICE (<https://www.nice.org.uk/news/article/implantable-cardiac-monitors-detect-atrial-fibrillation-after-stroke-of-unknown-cause-recommended-for-routine-nhs-adoption>)*

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

FDA объявило о глобальном запуске CURE ID, интернет-хранилища, которое позволит клиницистам сообщать о своем опыте лечения трудноизлечимых инфекционных заболеваний с помощью новых одобренных препаратов через веб-сайт или мобильное приложение. Платформа предоставляет возможность обмена информацией между поставщиками медицинских услуг, поможет устанавливать потенциально спасающие жизни

мероприятия и облегчит разработку новых лекарственных средств. В хранилище фиксируются результаты лечения препаратами, применяемыми по новым показаниям, в новых популяциях, в новых дозах или в новых комбинациях. Клиницисты, как правило, могут назначать или использовать зарегистрированный препарат или медицинское изделие для неувержденного или нестандартного применения, если они считают, что данная клиническая ситуация того требует. Систематический сбор реальной практики поможет выявить среди лекарственных средств кандидатов для дополнительного изучения, будет стимулировать дальнейшую разработку препаратов и может послужить источником информации для принятия индивидуальных решений о лечении пациентов в отсутствие данных о доказанной эффективности.

*Источник: FDA (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-launches-app-health-care-professionals-report-novel-uses-existing-medicines-patients-difficult>)*

FDA одобрило применение автоматизированного устройства для контроля гликемии, которое автоматически регулирует доставку инсулина, подключаясь к инсулиновой помпе с включенным контроллером и встроенным непрерывным дозиметром глюкозы. Это первый контроллер, который можно использовать с другими диабетическими устройствами, также предназначенными для интеграции в настраиваемую систему для автоматической доставки инсулина. Несмотря на то, что система была оценена на предмет надежности, неправильных и неуместных расчетов и команд, задержка инъекции инсулина все же может произойти. Риски могут быть связаны с потерей связи между подключенными устройствами или из-за уязвимостей в кибербезопасности медицинских изделий. Наряду с этим разрешением FDA

установило критерии, которые определяют конкретные нормативные требования, обеспечивающие разумную гарантию безопасности и эффективности устройств этого типа. Также FDA создала новую нормативную классификацию для этого типа медицинских изделий: последующие устройства с тем же предполагаемым применением будут проходить предпродажный процесс, в котором должны продемонстрировать эквивалентность ранее одобренному изделию.

*Источник: FDA (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-first-interoperable-automated-insulin-dosing-controller-designed-allow-more-choices>)*

# Об использовании оценки соотношения пользы и вреда медицинских вмешательств при разработке клинических рекомендаций и оценке уровней убедительности рекомендаций

М.Ю. Ковалева<sup>1</sup>, В.К. Федяева<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

<sup>2</sup> Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

<sup>3</sup> Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов РФ, Москва, Россия

**Цель исследования.** Анализ мирового опыта применения методик оценки соотношения пользы и вреда медицинских вмешательств при разработке клинических рекомендаций (КР), а также оценка возможности их включения в методологию оценки научной обоснованности российских КР.

**Материал и методы.** Были проанализированы официальные методические руководства рабочей группы GRADE (Grading Of Recommendations Assessment, Development And Evaluation – Система классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций) и информация с сайтов профессиональных медицинских ассоциаций – разработчиков КР, названия которых указаны на официальном сайте GRADE. Также дополнительно был проведен обзор иных подходов к оценке соотношения пользы и вреда медицинских вмешательств в электронных базах данных PubMed и Embase в апреле 2019 года согласно поисковым запросам «benefit-risk guidelines», «balance of benefits and harm», «risk-benefit guidelines».

**Результаты.** Несмотря на то, что оценка соотношения пользы и вреда медицинских вмешательств является важной составляющей при разработке КР, универсальных прозрачных методов для оценки данного соотношения не было выявлено: в зарубежных КР соотношение пользы и вреда медицинских вмешательств определяется экспертной группой, разрабатывающей КР, путем достижения консенсуса. Также были идентифицированы количественные способы оценки данного соотношения, не применяемые в мировой практике в настоящее время в процессе разработки КР.

**Заключение.** Так как нами не были идентифицированы валидизированные прозрачные количественные методы оценки соотношения пользы и вреда медицинских вмешательств, но существует множество количественных, полуквантитативных и качественных методов анализа данного соотношения, представляется целесообразным проведение дальнейшего анализа международного опыта количественной оценки соотношения пользы и вреда медицинских вмешательств с оценкой преимуществ и недостатков всех систем оценки и апробация их применения для разработки КР в РФ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** клинические рекомендации, доказательная медицина, оценка технологий в здравоохранении, соотношение пользы и вреда от медицинских вмешательств, оценка польза–риск.

**Для цитирования:** Ковалева М.Ю., Федяева В.К. Об использовании оценки соотношения пользы и вреда медицинских вмешательств при разработке клинических рекомендаций и оценке уровней убедительности рекомендаций. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019;(4):8–17. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.38.4.008-017

## The Assessment of Potential Benefit and Risk Balance in the Process of Clinical Practice Guidelines Development and Grading the Evidence

M.Yu. Kovaleva<sup>1</sup>, V.K. Fediaeva<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEP), Moscow, Russia

<sup>3</sup> Financial Scientific Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow, Russia

**Aim of the study.** A review of international practice of “benefit-risk” ratio assessment in the process of clinical practice guidelines (CPG) development; assessment of its acceptability for Russian Federation.

**Material and methods.** We analyzed official methodological guides of the GRADE working group and information from the websites of the professional associations, indicated on the official GRADE website. Additionally, the review of methods of quantitative assessment of risk-benefit ratio was conducted. The search was performed in Pubmed and Embase in April 2019, according to the queries “benefit-risk guidelines”, “balance of benefits and harm”, “risk-benefit guidelines”.

**Results.** The “benefit-risk” ratio assessment is an important component in the development of CPG, however, there were no universal transparent methods for it: in foreign CPG, the “benefit-risk” ratio for medical interventions is determined by the expert group consensus. There were also identified quantitative methods for assessing this ratio, currently not used in the process of the CPG development.

**Conclusion.** We have not identified universal transparent validated quantitative methods for assessing the “benefit-risk” ratio for medical interventions in CPG. Still many quantitative, semi-quantitative and qualitative methods for analyzing this ratio were found in the literature. Thus it seems appropriate to analyze international experience further, to evaluate the advantages and disadvantages of all assessment systems and to test their acceptability for the development of CPG in the Russian Federation.

**KEYWORDS:** clinical practice guidelines, evidence-based medicine, health technology assessment, «benefit-risk» ratio.

**For citation:** Kovalyova MY, Fedyayeva VK. The Assessment of potential benefit and risk balance in the process of clinical practice guidelines development and grading the evidence. Medical Technologies Assessment and Choice. 2019;(4):8–17. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.38.4.008-017

## ВВЕДЕНИЕ

Медицинская помощь, наряду с пользой для пациента, может быть сопряжена с возможным вредом медицинского вмешательства, риском неблагоприятного исхода. Понимание соотношения пользы и вреда медицинского вмешательства в каждой конкретной ситуации может помочь медицинским работникам в принятии верного решения и снизить риски возникновения неблагоприятных событий, в связи с чем оценка данного соотношения – важный элемент при формировании клинических рекомендаций (КР). Понимание вероятностей развития благоприятных и неблагоприятных исходов позволяет врачам и пациентам честно и прозрачно обсудить риски и преимущества лечебных процедур, например в рамках получения согласия пациента на медицинское вмешательство [1].

В Российской Федерации, как и во многих странах мира, КР, основанные на принципах доказательной медицины, являются одним из главных инструментов поддержки принятия решения для практикующих врачей<sup>1</sup>. На данный момент порядок разработки КР, включая требования к структуре, составу и научной обоснованности включаемой в КР информации, утвержден Приказом Минздрава РФ № 103н от 28.02.2019 г. «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации»<sup>2</sup>.

Методология оценки научной обоснованности, используемая в российских КР, была разработана на основании методологий Оксфордского центра доказательной медицины (англ. Oxford Center for Evidence-based Medicine, OCEBM) для оценки уровня достоверности доказательств (УДД) и системы классификации и оценки качества рекомендаций (англ. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE) для оценки уровня убедительности

рекомендаций (УУР) [2]. Методика оценки УДД предусматривает оценку дизайна клинических исследований, а методика оценки УУР – оценку методологического качества клинических исследований, обосновывающих УДД, оценку согласованности результатов данных исследований и оценку важности исходов, на достижение которых направлено рекомендуемое медицинское вмешательство [2].

В системе GRADE учитываются достоверность доказательств, ценности и предпочтения пациентов, стоимость медицинского вмешательства, а также соотношение между пользой и вредом медицинского вмешательства [3]. Следует отметить, что достоверность доказательств в российской методологии оценки УУР учтена в форме оценки методологического качества исследований, обосновывающих тезис-рекомендацию, ценности и предпочтения пациентов так или иначе учтены в форме оценки важности исходов. Стоимость медицинских вмешательств учитывается в стандартах медицинской помощи, и не должна учитываться в российских КР. Таким образом, в настоящее время, единственной составляющей, никаким образом не учтенной в методологии оценки научной обоснованности КР в России, является соотношение пользы и вреда медицинских вмешательств.

В англоязычной литературе используется термин «соотношение пользы и вреда медицинских вмешательств (health benefits and harms of a therapy), «баланс пользы и риска» (risk-benefit ratio, balance benefit-risk) или оценка пользы и вреда (benefit and harm assessment), баланс между желательными и нежелательными последствиями (balance between desirable and undesirable consequences). Оценка соотношения пользы и вреда медицинских вмешательств, согласно директивам Европейского союза<sup>3</sup>, является «сопоставлением положительных терапевтических эффектов и возможных неблагоприятных рисков, связанных с медицинским вмешательством» для «подготовки научно обоснованного заключения о безопасности использования в медицинской практике». Основными принципами данного анализа являются использование сопоставимых величин, сбор и оценка всей значимой информации, касающейся рисков и пользы (объективность), «прозрачность» про-

<sup>1</sup> Федеральный закон “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” от 21.11.2011 № 323-ФЗ.

<sup>2</sup> Приказ Минздрава России от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности: включаемой в клинические рекомендации информации.

<sup>3</sup> Директива 2001/83/ЕС Европейского парламента и Совета ЕС от 6 ноября 2001 г. О своде законов Сообщества в отношении лекарственных препаратов для человека с изменениями.

цедуры, ее воспроизводимость и универсальность [4]. Данное определение касается только оценки лекарственных препаратов (ЛП), но существуют, однако, и другие, более общие определения этих понятий. Так, в англоязычной литературе можно встретить следующие трактовки:

– Польза – это «любые положительные изменения в состоянии здоровья человека, улучшение качества жизни или экономических показателей, вызванные медицинским вмешательством у индивидуума или группы лиц» [5].

– Вред – это «вероятность развития нежелательных или неблагоприятных исходов и характеристика тяжести вреда, причиненного здоровью индивидуумов в определенной популяции вследствие применения определенного медицинского вмешательства для терапии патологического состояния при определенных условиях» [6].

Оценка пользы и вреда медицинского вмешательства (или их соотношения) является важным компонентом оценки необходимости применения вмешательства, и правильное понимание данного соотношения как врачом, так и пациентом может способствовать не только рациональному назначению медицинских вмешательств, а также осознанности принятия решения пациентом. Таким образом, включение оценки соотношения пользы и вреда медицинских вмешательств в методологию оценки научной обоснованности информации, включаемой в российские КР, представляется перспективной с точки зрения повышения безопасности проводимого лечения и приверженности пациентов назначенному лечению.

Цель настоящей работы – анализ мирового опыта применения методики оценки соотношения пользы и вреда от медицинских вмешательств при разработке КР на основании методических материалов рабочей группы GRADE, зарубежных КР, использующих систему GRADE для оценки научной обоснованности информации, включаемой в КР, а также иных источников.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Система GRADE была выбрана в качестве основного источника информации, поскольку методология оценки научной обоснованности информации, включаемой в российские КР, основана именно на GRADE в части оценки УУР.

В рамках настоящего исследования выполнены:

– Анализ методических документов рабочей группы GRADE в части подходов к оценке соотношения пользы и вреда от медицинских вмешательств;

– Поиск и анализ информации о методиках оценки соотношения пользы и вреда от медицинских вмешательств в зарубежных КР, использующих систему GRADE для оценки научной обоснованности информации, включаемой в КР;

– Обзор опыта применения методик оценки соотношения пользы и вреда от медицинских вмешательств в зарубежных КР, использующих систему GRADE для оценки научной обоснованности информации, включаемой в КР;

– Обзор иных подходов к оценке соотношения пользы и вреда от медицинских вмешательств;

– Оценка возможности использования выявленных методик при разработке российских КР, в частности для оценки научной обоснованности информации, включаемой в российские КР.

Поиск и анализ информации о методиках оценки соотношения пользы и вреда от медицинских вмешательств в зарубежных КР, использующих систему GRADE для оценки научной обоснованности информации, включаемой в КР, проведен на основании информации с сайтов трех профессиональных медицинских ассоциаций-разработчиков КР, названия которых указаны на официальном сайте GRADE [7]: Эндокринологическое общество Америки, Американская коллегия врачей, Ассоциация по заболеванию почек и улучшению глобальных результатов. Выбор профессиональных медицинских ассоциаций – разработчиков КР для анализа был случайным.

Обзор опыта применения методик оценки соотношения пользы и вреда от медицинских вмешательств в зарубежных КР, использующих систему GRADE для оценки научной обоснованности информации, включаемой в КР, и подходов проводился в электронных базах данных PubMed и Embase в апреле 2019 года согласно поисковым запросам «benefit-risk guidelines», «balance of benefits and harm», «risk-benefit guidelines».

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Оценка соотношения пользы и вреда от медицинских вмешательств в методических документах рабочей группы GRADE

На основании методических рекомендаций GRADE (серия публикаций Gordon H Guyatt и соавторов) [8–12], а также официального практического руководства GRADE [13] было выявлено, что рабочая группа GRADE рекомендует оценивать соотношение пользы и вреда медицинских вмешательств (в документах GRADE данное понятие обозначается как «баланс пользы и вреда», англ. balance benefit and harm) для всех медицинских вмешательств в рамках разработки КР. В частности, это рекомендуется учитывать при постановке клинического вопроса для выполнения систематического поиска научных данных для обоснования необходимости применения медицинского вмешательства [8], этапе оценки качества выявленных доказательств [9], этапе оценки доверительных интервалов для клинического эффекта медицинского вмешательства [10], синтеза доказательств (подготовки сводной таблицы результатов найденных клинических исследований) [11], а также при принятии решений о рекомендации использования медицинской технологии в клинической практике [12]. В тексте рекомендаций даже приводятся примеры: например, в части диагностики интраэпителиальной неоплазии шейки матки у женщин с риском развития рака шейки матки рассматриваются риски, возникающие вследствие обследования недоста-

**Таблица 1** | Таблица для принятия решений по схеме DECIDE (фрагмент, касающийся оценки соотношения пользы и вреда медицинских вмешательств), изложенная в практическом руководстве GRADE

**Table 1** | Table for decision making based on DECIDE scheme, presented in the GRADE practice guideline (fragment regarding the assessment of the harms and benefits ratios of health interventions)

Критерии / Criteria	Вопросы, которые нужно задать / Questions to ask	Пояснения / Clarifications
Насколько существенны желаемые ожидаемые эффекты? / How significant are desired expected effects?	Насколько существенными (значительными) являются ожидаемые положительные эффекты (включая пользу для здоровья и другие преимущества) варианта лечения (с учетом серьезности или важности желаемых последствий и количества людей, затронутых этой проблемой)? / How significant (considerable) are the expected positive effects (including health benefits and other advantages) of the treatment option (given the severity or importance of the desired consequences and the number of people affected by this problem)?	Чем больше польза, тем больше вероятность того, что медицинскую технологию следует рекомендовать / The greater the benefit, the greater the likelihood that health technology should be recommended
Насколько существенны нежелательные ожидаемые эффекты? / How significant are adverse expected effects?	Насколько существенными (значительными) являются нежелательные ожидаемые последствия (включая вред для здоровья и другие вредные последствия) варианта (с учетом серьезности или важности неблагоприятных последствий и количества людей, затронутых этой проблемой)? / How significant (considerable) are the undesirable expected consequences (including harm to health and other harmful consequences) of the option (given the severity or importance of the adverse effects and the number of people affected by this problem)?	Чем больше вред, тем меньше вероятность того, что медицинскую технологию следует рекомендовать / The greater the harm, the less the likelihood that health technology should be recommended

точного количества женщин при отсутствии скрининга или ошибочного диагноза при проведении скрининга для всех пациентов. Однако приведенные примеры не могут служить образцом для всех случаев оценки соотношения пользы и вреда медицинских вмешательств, кроме того, все они основаны на экспертном мнении и не являются прозрачными, т.е. процесс оценки и принятия решения не структурирован.

Также в практическом руководстве GRADE [13] разработчикам КР предлагается оценивать соотношение пользы и вреда для каждого медицинского вмешательства согласно схеме проекта «Разработка и оценка коммуникационных стратегий для поддержки обоснованных решений и практики на основе фактических данных» (англ. Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence, DECIDE) рабочей группы GRADE с целью улучшения распространения основанных на научных данных КР, с использованием итеративного процесса (табл. 1). Кроме того, в данном документе говорится, что «авторы должны использовать свое суждение при принятии решения о том, что представляет собой значительную пользу и значительный риск, и предоставлять обоснование своих оценок».

### Оценка соотношения пользы и вреда медицинских вмешательств в клинических рекомендациях, разработанных с использованием системы GRADE

В зарубежных КР соотношение пользы и вреда для медицинских вмешательств определяется экспертной группой, разрабатывающей КР, путем достижения консенсуса, и не является прозрачной и воспроизводимой – в результате проведенного поиска и анализа информации было выявлено, что в опубликованных

отобранными для анализа профессиональными медицинскими ассоциациями – разработчиками КР, в которых использовалась методика GRADE, отсутствует информация о способе определения соотношения пользы и вреда от медицинских вмешательств, или же указано, что определение данного соотношения является результатом достижения консенсуса экспертов, принимающих участие в разработке КР, с указанием учитываемых факторов [14–16].

### Опыт применения методик оценки соотношения пользы и вреда медицинских вмешательств в зарубежных КР, использующих систему GRADE

Обзор опыта применения методик оценки соотношения пользы и вреда медицинских вмешательств в зарубежных КР, использующих систему GRADE, для оценки научной обоснованности информации, включаемой в КР, выявил проблему гетерогенности подходов к определению данного соотношения и, как следствие – разнородности результатов оценки.

В публикации Mercuri M. et al. [17] отмечается, что в руководствах GRADE отсутствуют четкие критерии определения как самих показателей пользы и вреда, так и их соотношения. Данная ситуация, по мнению авторов, может привести к тому, что разные разработчики КР будут по-разному оценивать исходные данные. Также авторы обращают внимание на то, что оценка соотношения пользы и вреда медицинских вмешательств, в силу, например, разнородности качества клинических исследований, на основании которых формируются рекомендации, является крайне сложным процессом, и у всех созданных на данный момент методик оценки пользы и вреда медицинских вмешательств имеются недостатки.

**Таблица 2** | Различия в клинических рекомендациях по применению низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) для снижения риска развития инфаркта миокарда (ИМ)

**Table 2** | Differences in clinical recommendations about the use low-dosage acetylsalicylic acid (ASA) for reduction of myocardial infarction (MI) risk

Организация / Organization	Рекомендации и сделанные предположения / Recommendations and the assumptions made	Допущения, сделанные при формировании рекомендаций / Assumptions in the assessment of harms and benefits
Европейское общество кардиологов [19] / European Society of Cardiology	АСК или клопидогрел не может быть рекомендован людям без сердечно-сосудистых или цереброваскулярных заболеваний из-за повышенного риска сильного кровотечения / ASA or clopidogrel can't be recommended for patients without cardiovascular or cerebrovascular diseases because of increased risk of major bleeding	Нет подробностей о допущениях или о том, как проводилась оценка соотношения пользы и вреда / There are no details about the assumptions or about the harms and benefits assessment
Всемирная организация здравоохранения [20] / World Health Organization	ИБС 10-летний риск <10%. Для людей в этой категории риска, вред, причиненный лечением АСК, перевешивает выгоды. АСК не следует назначать лицам, относящимся к этой категории низкого риска / IHD risk for 10 years from 10% to <20%. For the patients in this risk category the benefits from ASA treatment are balanced by the inflicted harm. ASA shouldn't be prescribed to people in this risk category (1++, A)	Нет подробностей о допущениях или о том, как проводилась оценка соотношения пользы и вреда / There are no details about the assumptions or about the harms and benefits assessment
	ИБС 10-летний риск от 10 до <20%. Для лиц этой категории риска преимущества лечения АСК уравновешены нанесенным вредом. АСК не следует назначать лицам этой категории риска (1 ++, A) / IHD risk for 10 years from 10% to <20%. For the patients in this risk category the benefits from ASA treatment are balanced by the inflicted harm. ASA shouldn't be prescribed to people in this risk category (1++, A)	
	ИБС 10-летний риск от 20 до <30%. Для лиц этой категории риска соотношение пользы-риска от лечения АСК неясно. АСК, вероятно, не следует назначать лицам этой категории риска (1 ++, A) / IHD risk for 10 years from 20% to <30%. For the patients in this risk category benefit-risk ration from ASA is unclear. ASA probably shouldn't be prescribed to people in this risk category (1++, A)	
	ИБС 10-летний риск ≥ 30%. Лицам в этой категории риска следует назначать низкие дозы АСК (1 ++, A) / IHD risk for 10 years ≥ 30%. For the patients in this risk category ASA should be prescribed in low doses (1++, A)	
Целевая группа по профилактическим услугам США [21] / US Preventive services Task Force	Поощряйте мужчин в возрасте от 45 до 79 лет использовать АСК, когда потенциальная польза от снижения риска ИМ превышает увеличение потенциального риска желудочно-кишечного кровотечения / Men from 45 to 70 years old should be encouraged to use ASA when the potential benefit from reduction of the risk of MI is higher than the potential risk increase of gastrointestinal bleeding	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Равные веса для ИБС, желудочно-кишечного кровотечения и геморрагического инсульта</li> <li>– 10-летний риск развития ИБС от 0 до 20%</li> <li>– Средний риск по возрастной категории, учитывающий желудочно-кишечное кровотечение и геморрагический инсульт</li> <li>– риск развития ишемического инсульта не учитывался</li> <li>– не учитывались иные риски /</li> <li>– Equal weights for IHD, gastrointestinal bleeding and hemorrhagic insult</li> <li>– 10-years risk of developing IHD from 0 to 20%</li> <li>– Average risk for age category, accounting for gastrointestinal bleeding and hemorrhagic stroke</li> <li>– Risk of developing the ischemic stroke is not taken in the account</li> <li>– Other risks are not considered</li> </ul>
	Снижение частоты развития ИМ перевешивает потенциальный вред от увеличения желудочно-кишечного кровотечения: – 45–59 лет, если ≥4% 10-летний риск ИБС – 60–69 лет, если ≥9% 10-летний риск ИБС – 70–79 лет, если ≥12% 10-летний риск ИБС / Reduction of MI risk outweighs potential harm from increased risk of gastrointestinal bleeding: – 45–59 years, if 10-years risk of IHD ≥4% – 60–69 years if 10-years risk of IHD ≥9% – 70–79 years, if 10-years risk of IHD ≥12%	

Примечания: ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Notes. IHD – ischemic heart disease.

Ярким примером разногласий и противоречий, которые могут возникнуть у разработчиков КР, может служить ситуация с применением низкой дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК) для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (табл. 2) [18]. В исследовании Puhan M.A. et al. [18] было выявлено, что различные разработчики КР по одной и той же нозологии пришли к различным выводам относительно применения одного ЛП (назначение низкой дозы АСК для первичной профилактики сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний). По мнению авторов [18], данная ситуация в первую очередь связана с использованием разработчиками КР только качественных методов оценки соотношения пользы и вреда от медицинских вмешательств.

### Обзор иных подходов к оценке соотношения пользы и вреда от медицинских вмешательств

Нами был найден проведенный в 2014 году организацией IMI-PROTECT систематический обзор всех имеющихся методов оценки соотношения пользы и вреда медицинских вмешательств [22]. Было найдено 49 опубликованных в научной литературе методов, которые оценивают положительные и отрицательные эффекты медицинского вмешательства без учета экономических аспектов. Данные методы были как качественными (основанными на мнении экспертов, без использования математических методов), так и количественными/полуколичественными (с применением математических методов анализа).

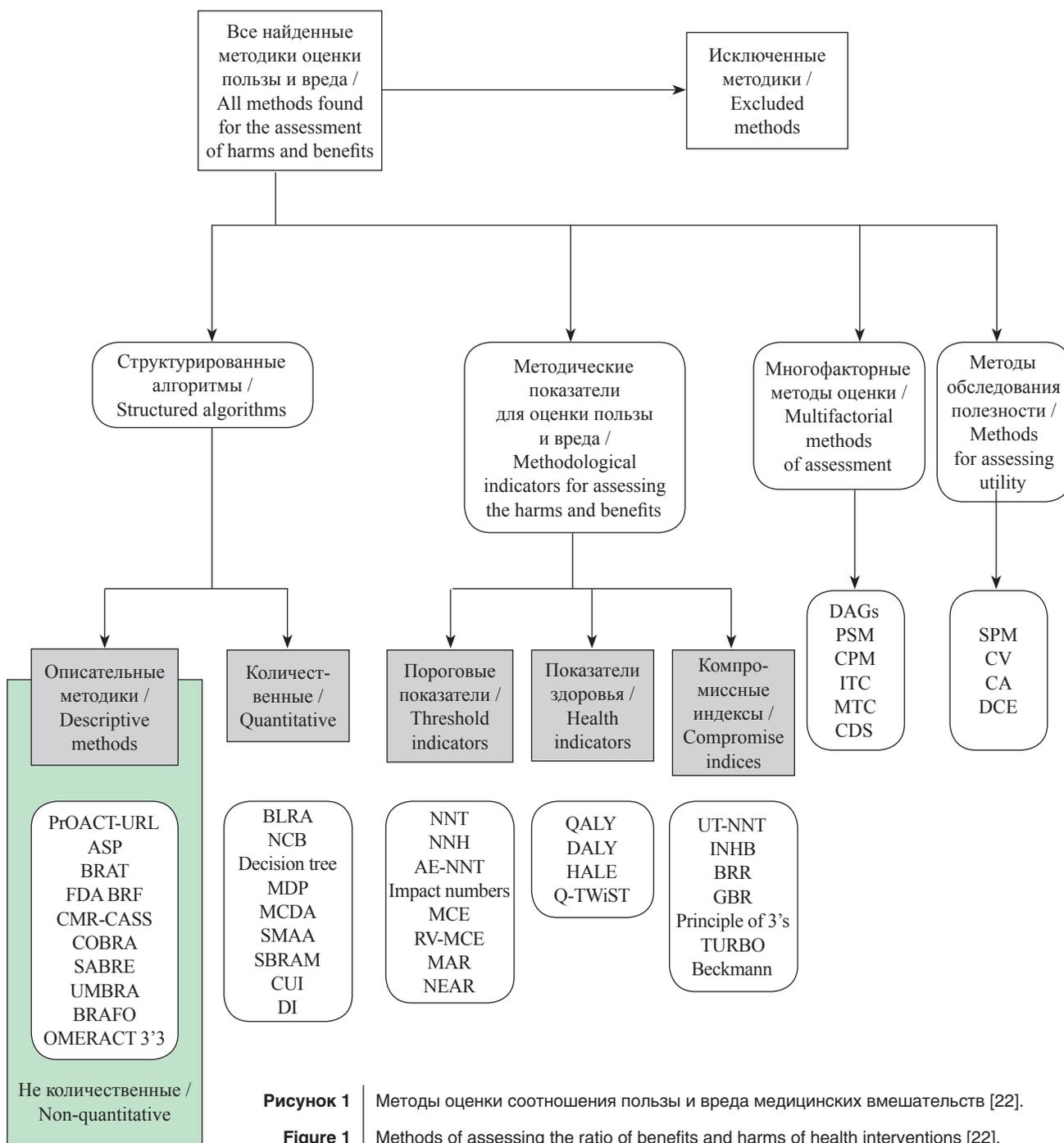
Можно выделить количественные методы, основанные на структурированных алгоритмах, многофакторном анализе, метрических показателях и т.д. (рис. 1). В результате анализа было выявлено 13 методов, которые авторы могли бы рекомендовать к использованию при оценке соотношения пользы и вреда от медицинских вмешательств. К данным методам относятся PrOACT-URL (англ. Problems, Objectives, Alternatives, Consequences, Trade-offs, Uncertainty, Risk attitudes, and Linked decisions, структурный метод оценки, включающий 8 последовательных шагов: оценка проблемы, оценка целей, альтернатив, последствий, выгод, неопределенностей, соотношений рисков между собой и связанные с этим решения), BRAT (англ. Benefit-Risk Action Team представляет собой алгоритм из 6 последовательных шагов, начинающихся со сбора и анализа информации об оцениваемом ЛП, групп пациентов, у которых планируется его применять, медицинских технологий, используемых для сравнительной оценки, временных интервалов, а также мнения заинтересованных сторон (регуляторы, спонсоры, пациенты, врачи)) [23], MCDA (англ. Multi-Criteria Decision Analysis, многокритериальный анализ принятия решений), NNT (англ. Number Needed to Treat, число больных, которых необходимо лечить) и NNH (англ. Number Needed to Harm, количество, необходимое для причинения вреда), оценка количества QALY (англ. Quality-Adjusted Life-Year, количество лет качественной жизни), Q-TWiST (англ. Quality-adjusted

Time Without Symptoms and Toxicity, метод оценки качества без учета симптомов заболевания и токсичности), INHB (англ. Incremental Net Health Benefit метод дополнительных чистых преимуществ для здоровья), BRR (Benefit Risk Ratio, коэффициент риска выгод) и др. [22].

Однако авторы отмечают, что не все методы были валидизированы для использования на практике, поэтому данная тема еще требует изучения. Сложность практического применения данных методов состоит также в том, что, многие количественные подходы фокусируются на бинарных результатах (отражающих только наличие или отсутствие факта наступления события у каждого пациента) с учетом или без учета времени до наступления исхода (как благоприятного, так и неблагоприятного для пациента). Следует отметить, что некоторые важные для пациента результаты, такие как качество жизни или тяжесть симптомов, не могут быть выражены только как бинарные результаты: некоторые события, связанные с пользой и риском медицинского вмешательства, могут происходить несколько раз у одного пациента, поэтому необходимо учитывать количество таких событий для одного пациента, а не только долю пациентов с по крайней мере одним наступившим событием [24]. В опубликованных результатах опроса Leong J, et al. [25], касающегося использования методов оценки соотношения пользы и вреда медицинских вмешательств (benefit-risk, пользы риска), указано, что из 11 регуляторных органов, участвовавших в опросе, ни один (а также ни одна фармацевтическая компания) не использует в настоящее время только количественные методы оценки соотношения пользы и вреда (пользы-риска), большинство их них используют качественные и полуколичественные методы. Необходимо отметить, что в данном опросе принимали участие ведущие учреждения в сфере организации систем здравоохранения разных стран – EMA (англ. European Medicines Agency, Европейское Медицинское Агентство), National agencies of Belgium, Denmark, Ireland, Netherlands, Sweden (Национальные агентства Бельгии, Германии, Ирландии, Нидерландов, Швеции), MHRA (англ. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, Агентство по регулированию лекарственных средств и товаров медицинского назначения), FDA (англ. Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов), TGA (англ. Therapeutic Goods Administration, Администрация терапевтических товаров Австралии), Health Canada (Министерство здравоохранения Канады), Health Sciences Authority of Singapore (Управление медицинских наук правительства Сингапура).

В Российской Федерации также используется экспертиза соотношения пользы и вреда медицинских вмешательств<sup>4</sup> (экспертиза пользы и риска) в рамках

<sup>4</sup> Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора» [Интернет] (дата обращения: 20.06.2019). URL: <http://www.roszdravnadzor.ru/documents/39003>.



**Рисунок 1** | Методы оценки соотношения пользы и вреда медицинских вмешательств [22].  
**Figure 1** | Methods of assessing the ratio of benefits and harms of health interventions [22].

14

фармаконадзора за обращением ЛП (в частности, при подготовке Периодического отчета по безопасности ЛП в рамках Росздравнадзора производители обязаны проводить «оценку пользы и риска», возникающих при применении каждого ЛП)<sup>5</sup>. Неблагоприятная оценка

пользы и риска может быть причиной отзыва лицензии для ЛП, при этом данный анализ может проводиться на основании множества факторов. Однако в настоящее время Росздравнадзором не утверждено унифицированной, количественной методики для оценки соотношения пользы и риска, поэтому производители вправе использовать любую из имеющихся. Данный подход не применим для разработки КР, поскольку может стать причиной использования разнородных и несогласованных между собой методов, что может привести к снижению качества КР.

<sup>5</sup> Методические рекомендации по подготовке разработчиками и производителями лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, периодических отчетов по безопасности лекарственных препаратов (утв. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения 4 июня 2013 г.).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка соотношения пользы и вреда медицинских вмешательств является важной составляющей при принятии врачебного решения и широко используется в мире. Вместе с тем, в результате поиска не было выявлено универсальных прозрачных методов для оценки данного соотношения, поскольку в большинстве действующих зарубежных КР оценка соотношения пользы и вреда медицинских вмешательств определяется экспертной группой, разрабатывающей КР, путем достижения консенсуса. Также были найдены указания на то, что многие общеизвестные методики, например, расчет количества QALY, могут быть также использованы для оценки соотношения пользы и вреда от медицинских вмешательств.

Необходимо отметить, что при этом в настоящее время существует множество количественных, полуколичественных и качественных методов анализа соотношения пользы и вреда от медицинских вмешательств, а также предпринимается попытка поиска универсального способа оценки, который мог бы применяться как регуляторными органами разных стран, так и организациями, проводящими клинические исследования ЛП, или разработчиками КР. Оценка соотношения пользы и вреда от медицинских вмешательств в настоящее время используются во многих государственных регуляторных органах при регистрационной экспертизе ЛП – например, FDA (англ. Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов), TGA (англ. Therapeutic Goods Administration, Администрация терапевтических товаров Австралии), MHRA (англ. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency, Агентство по регулированию лекарственных препаратов и товаров медицинского назначения), Росздравнадзор и др. При этом в перечисленных организациях также не используются утвержденные количественные методики определения данного соотношения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, поскольку в проведенном исследовании нами не были идентифицированы валидизированные прозрачные количественные методы оценки соотношения пользы и вреда медицинских вмешательств, но было выделено множество количественных, полуколичественных и качественных методов анализа данного соотношения, представляется целесообразным проведение дальнейшего анализа международного опыта количественной оценки соотношения пользы и вреда медицинских вмешательств с оценкой преимуществ и недостатков всех систем оценки и апробация их применения для разработки КР в РФ.

## Дополнительная информация

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** статья опубликована без финансовой поддержки.

**Статья поступила:** 28.06.2019 г.

**Принято к публикации:** 17.12.2019 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Stahel PF, Douglas IS, VanderHeiden TF, Weckbach S. The history of risk: a review. *World J Emerg Surg* 2017;12:15. DOI: 10.1186/s13017-017-0125-6
2. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Железнякова И.А., Сухоруких О.А., Хачатрян Г.Р., Галева Ж.А. и др. Клинические рекомендации как инструмент повышения качества медицинской помощи. *Онкопедиатрия*. 2017;4(4):246–259. DOI: 10.15690/onco.v4i4.1811
3. Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А., Авксентьева М.В., Омеляновский В.В. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2012; (4):10–24.
4. Миронов А.Н., Меркулов В.А., Сакаева И.В., Бунятян Н.Д., Лепехин В.К., Романов Б.К. и др. Современные методы оценки соотношения «Польза – риск» фармакотерапии: существует ли универсальный способ? *Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике*. 2014; (1–2):68–70. DOI: 10.21518/1561-5936-2014-1-2-68-70
5. Benefit, risk and cost management of drugs: report of the CPHA National Advisory Panel on Risk/Benefit Management of Drugs. Ottawa: Canadian Public Health Association, 1993.
6. Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals. Report of CIOMS Working Group IV. Geneva, 1998. Available from: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/benefit-risk.pdf>
7. GRADE working group Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/>
8. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2011; 64(4):395–400. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012
9. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J. Clin. Epidemiol*. 2011; 64(4):401–406. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.015
10. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence – imprecision. *J. Clin. Epidemiol*. 2011;64(12):1283–1293. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.012
11. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing Summary of Findings tables – binary outcomes. *J. Clin. Epidemiol*. 2013;66(2):158–172. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.01.012.
12. Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, Santesso N, Alonso-Coello P, Guyatt G, et al. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. *J. Clin. Epidemiol*. 2016;76:89–98. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.01.032
13. GRADE Handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013, Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
14. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(11):4043–4088. doi: 10.1210/jc.2018-01865.
15. Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forcica MA; Clinical Guidelines Committee of
16. The American College of Physicians. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017; 166(4):279–290. doi: 10.7326/M16-1860.
17. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2(1):1–138. Available from: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>
18. Mercuri M, Baigrie B, Upshur REG. Going from evidence to recommendations: Can GRADE get us there? *J. Eval. Clin. Pract*. 2018. 24(5):1232–1239. doi: 10.1111/jep.12857.
19. Puhhan MA, Yu T, Stegeman I, Varadhan R., Singh S, Boyd CM. Benefit-harm analysis and charts for individualized and preference-sensitive prevention: example of low dose aspirin for primary prevention of cardiovascular disease and cancer. *BMC Med*. 2015; 13:250. doi: 10.1186/s12916-015-0493-2
20. Perk J, De Backer, G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention

- in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by rerepresentatives of nine societies and by invited experts) *Eur. Heart J.* 2012; 33(1):1635–1701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092
21. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization, 2011. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44701/1/9789241564373\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44701/1/9789241564373_eng.pdf?ua=1)
  22. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150(6):396–404. DOI: 10.7326/0003-4819-150-6-200903170-00008
  23. Mt'Isa S, Hallgreen CE, Wang N, Callréus T, Genov G, Hirsch I, et al. Balancing benefit and risk of medicines: a systematic review and classification of available methodologies. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2014; 23(7):667–678. DOI 10.1002/pds.3636
  24. Переверзев А.П., Миронов А.Н., Бунятян Н.Д., Лепяхин В.К., Романов Б.К. Качественные методы определения отношения польза/риск фармакотерапии. ПОЛЬЗА/РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ. Безопасность и риск фармакотерапии. 2014; (2):22–27.
  25. Puhana MA, Singh S, Weiss CO, Varadhan R, Boyd CM. A framework for organizing and selecting quantitative approaches for benefit-harm assessment. *BMC Med. Res. Methodol.* 2012; 12(1):173. doi: 10.1186/1471-2288-12-173
  26. Leong J, McAuslane N, Walker S, Salek S. Is there a need for a universal benefit-risk assessment framework for medicines? Regulatory and industry perspectives. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2013; 22(9):1004–12. doi: 10.1002/pds.3464.

## REFERENCES

1. Stahel PF, Douglas IS, VanderHeiden TF, Weckbach S. The history of risk: a review. *World J Emerg Surg* 2017; 12:15. DOI: 10.1186/s13017-017-0125-6
2. Omelyanovskiy VV, Avxentyeva, MV, ZHeleznyakova IA, Suhorukih OA, Hachatryan GR, Galeeva ZHA, et al. Clinical Guidelines as a Tool for Improving the Quality of Medical Care Delivery. *Oncopediatrics.* 2017; 4(4):246–259. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/onco.v4i4.1811>
3. Andreeva NS, Rebrova OYU, Zorin NA, Avxentyeva MV, Omelyanovskiy VV, et al. Systems for Assessing the Reliability of Scientific Evidence and the Soundness of Guidelines: Comparison and Prospects for Unification. *Medical Technologies. Assessment and Choice.* 2012; (4):10–24. (In Russ.)
4. Mironov AN, Merkulov VA, Sakaeva IV, Bunyatyan ND, Lepakhin VK, Romanov BK, et al. Current methods for benefit – risk evaluation in pharmacotherapy: is there a general way? *Remedium.* 2014; (1–2):68–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.21518/1561-5936-2014-1-2-68-70>
5. Benefit, risk and cost management of drugs: report of the CPHA National Advisory Panel on Risk/Benefit Management of Drugs. Ottawa: Canadian Public Health Association, 1993.
6. Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals. Report of CIOMS Working Group IV. Geneva, 1998. Available from: <https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/01/benefit-risk.pdf>
7. GRADE working group Available from: <http://www.gradeworking-group.org/>
8. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64(4):395–400. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012
9. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J. Clin. Epidemiol.* 2011; 64(4):401–406. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.07.01510.
10. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence – imprecision. *J. Clin. Epidemiol.* 2011; 64(12):1283–1293. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.012
11. Guyatt GH., Oxman AD, Santesso N, Helfand M, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 12. Preparing Summary of Findings tables – binary outcomes. *J. Clin. Epidemiol.* 2013; 66(2):158–172. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.01.012.
12. Schünemann HJ, Mustafa R, Brozek J, Santesso N, Alonso-Coello P, Guyatt G, et al. GRADE Guidelines: 16. GRADE evidence to decision frameworks for tests in clinical practice and public health. *J. Clin. Epidemiol.* 2016; 76:89–98. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.01.032
13. GRADE Handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013, Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
14. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(11):4043–4088. DOI: 10.1210/jc.2018-01865.
15. Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forcica MA; Clinical Guidelines Committee of
16. the American College of Physicians. Oral Pharmacologic Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017; 166(4):279–290. DOI: 10.7326/M16-1860.
17. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2(1):1–138. Available from: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf>
18. Mercuri M, Baigrie B, Upshur REG. Going from evidence to recommendations: Can GRADE get us there? *J. Eval. Clin. Pract.* 2018. 24(5):1232–1239. doi: 10.1111/jep.12857.
19. Puhana MA, Yu T, Stegeman I, Varadhan R., Singh S, Boyd CM. Benefit-harm analysis and charts for individualized and preference-sensitive prevention: example of low dose aspirin for primary prevention of cardiovascular disease and cancer. *BMC Med.* 2015; 13:250. DOI: 10.1186/s12916-015-0493-2
20. Perk J, De Backer, G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by rerepresentatives of nine societies and by invited).
21. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization, 2011. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44701/1/9789241564373\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44701/1/9789241564373_eng.pdf?ua=1)
22. US Preventive Services Task Force. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann. Intern. Med.* 2009; 150(6):396–404. DOI: 10.7326/0003-4819-150-6-200903170-00008
23. Mt'Isa S, Hallgreen CE, Wang N, Callréus T, Genov G, Hirsch I, et al. Balancing benefit and risk of medicines: a systematic review and classification of available methodologies. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2014; 23(7):667–678. DOI 10.1002/pds.3636
24. Pereverzev AP, Mironov AN, Bunyatyan ND, Lepakhin VK, Romanov BK. QUALITATIVE METHODS OF BENEFIT / RISK ASSESSMENT. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2014;(2):22–27.
25. Puhana MA, Singh S, Weiss CO, Varadhan R, Boyd CM. A framework for organizing and selecting quantitative approaches for benefit-harm assessment. *BMC Med. Res. Methodol.* 2012; 12(1):173. doi: 10.1186/1471-2288-12-173
26. Leong J, McAuslane N, Walker S & Salek S. Is there a need for a universal benefit-risk assessment framework for medicines? Regulatory and industry perspectives. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2013; 22(9):1004–12. doi: 10.1002/pds.3464.

---

---

**Сведения об авторах:****Ковалева Мария Юрьевна**

ведущий специалист отдела медицинского обеспечения стандартизации ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
ORCID ID0000-0002-9429-143X

**Федяева Влада Константиновна**

заместитель начальника отдела медицинского обеспечения стандартизации, ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научный сотрудник лаборатории оценки технологий в здравоохранении института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ  
ORCID ID0000-0002-7730-1237  
SCOPUS Author ID57189502826

**Адрес для переписки:**

Хохловский переулок, вл. 10, стр. 5, Москва 109028,  
Российская Федерация  
**Тел.:** +7 (495) 783-19-05  
**E-mail:** kovalevamy@rosmedex.ru

**Authors:****Kovaleva Maria Yuryevna**

lead specialist, Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation  
ORCID ID0000-0002-9429-143X

**Fediaeva Vlada Konstantinovna**

deputy head of department, Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation, researcher at the Laboratory of Health Technology Assessment in the Institute for Applied Economic Research of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration  
ORCID ID0000-0002-7730-1237  
SCOPUS Author ID57189502826

**Correspondence address:**

Khokhlovsky lane 10, bldg. 5, Moscow 109028,  
Russian Federation  
**Tel.:** +7 (495) 783-19-05  
**E-mail:** kovalevamy@rosmedex.ru

# Сравнительный анализ номенклатуры медицинских услуг и международной классификации медицинских вмешательств Всемирной организации здравоохранения

И.В. Тюрина<sup>1</sup>, М.В. Авксентьева<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Представлены результаты сравнительного анализа двух классификаторов – номенклатуры медицинских услуг, утвержденной приказом Минздрава России от 13 октября 2017 № 804н, и Международной классификации медицинских вмешательств (МКМВ), разрабатываемой Всемирной организацией здравоохранения. Выделены общие черты и различия в классификации медицинских вмешательств в МКМВ и медицинских услуг в номенклатуре. Результаты работы должны послужить основой для совершенствования номенклатуры.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** медицинское вмешательство, медицинская услуга, классификация, кодирование, номенклатура медицинских услуг, международная классификация медицинских вмешательств (МКМВ, англ. ICHI).

**Для цитирования:** Тюрина И.В., Авксентьева М.В. Сравнительный анализ номенклатуры медицинских услуг и международной классификации медицинских вмешательств Всемирной организации здравоохранения. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019;(4):18–26. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.38.4.018-026

## Comparative Analysis of Nomenclature of Medical Services and International Classification of Health Interventions of the World Health Organization

I.V. Tyurina<sup>1</sup>, M.V. Avxentyeva<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

The article describes the results of comparative analysis of two classifiers – the nomenclature of medical services, approved by the order of the Ministry of Health of Russia from October 13 2017 № 804(n), and International Classification of Health Interventions (ICHI), developed by World Health Organization. Similarities and differences are identified in classification of medical interventions in ICHI and medical services in nomenclature. Results of this work are expected to serve as a base for nomenclature's improvement.

**KEYWORDS:** health intervention, medical service, classification, coding, nomenclature of medical services, international classification of health interventions (ICHI).

**For citations:** Tyurina IV, Avxentyeva MV. Comparative analysis of nomenclature of medical services and international classification of health interventions of the World Health Organization. Medical Technologies Assessment and Choice. 2019;(4):18–26. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.38.4.018-026

### ВВЕДЕНИЕ

Согласованные на международном уровне классификации способствуют хранению, извлечению, анализу, интерпретации и сравнению данных о системах здравоохранения и здоровье<sup>1</sup>. Разработка, соблюдение

и исполнение международных стандартов в области медико-санитарной информации, обеспечение всеобщего, конструктивного и полезного общего языка для использования правительствами, поставщиками и потребителями медико-санитарных услуг является одной из основных задач Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Использование Международной классификации болезней (МКБ), которую ВОЗ разрабатывает

<sup>1</sup> ВОЗ. Классификация <https://www.who.int/topics/classification/ru/>

с 1948 г., позволяет анализировать структуру причин заболеваемости и смертности в разных странах и, таким образом, создает основу для планирования деятельности системы здравоохранения и принятия управленческих решений. В области классификации медицинских вмешательств пока разработана только бета-2 версия международной классификации медицинских вмешательств (МКМВ)<sup>2</sup> (2019), которая не является окончательной и не рекомендована для кодирования медицинских вмешательств в национальных системах здравоохранения. Тем не менее она регулярно обновляется и в перспективе должна быть доработана до состояния, пригодного для использования на национальном уровне; тогда государства получат возможность разрабатывать для своих нужд классификации, являющиеся производными или расширенными версиями МКМВ.

В Российской Федерации существует нормативный правовой документ, представляющий собой единый классификатор медицинских услуг федерального уровня – номенклатура медицинских услуг. Она создавалась путем доработки и объединения отраслевых классификаторов «Простые медицинские услуги» и «Сложные и комплексные медицинские услуги»<sup>3,4,5,6</sup> с учетом зарубежного опыта классификации медицинских вмешательств [1, 2]. Тем не менее в номенклатуре выявлялись недостатки классификации и кодирования, которые дважды стремились устранить в ходе ее актуализации [3, 4].

Созданная в ходе последней актуализации действующая версия номенклатуры утверждена приказом Минздрава России от 13 октября 2017 № 804 н, и она также не лишена недостатков. При анализе принципов построения МКМВ показано, что она отличается от номенклатуры глубиной проработки подходов к классификации прежде всего наличием перечней признаков, которые могут применяться в роли критериев на разных уровнях классификации, унификацией обозначающих их терминов и определений [5]. Отсюда вытекает очевидная необходимость создания словаря терминов, использующихся в качестве классификационных признаков, с однозначным их определением. Анализ содержания номенклатуры в сравнении с МКМВ необходим для прогнозирования сроков и определения этапов совершенствования номенклатуры с учетом лучшего международного опыта.

**Цель настоящего исследования** – оценка возможности использования принципов классификации меди-

цинских вмешательств в бета-2 версии МКМВ для совершенствования отечественной классификации медицинских услуг (номенклатуры).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен сравнительный анализ содержания номенклатуры медицинских услуг, утвержденной приказом Минздрава России от 13 октября 2017 № 804н, раздел А, и первого раздела бета-2 версии МКМВ, содержащего вмешательства, направленные на диагностику, лечение и медицинскую реабилитацию. Всего в бета-версии 2 МКМВ выделено четыре раздела: 1) вмешательства, направленные на диагностику, лечение и медицинскую реабилитацию; 2) вмешательства, связанные с активностью и участием; 3) вмешательства, связанные с окружающей средой; 4) вмешательства в отношении поведения, связанного со здоровьем. Подробно принципы построения МКМВ рассмотрены в публикации [5]. Другие разделы МКМВ, на наш взгляд, в настоящее время не столь значимы для системы здравоохранения Российской Федерации. Проанализированы: определения объекта классификации; признаки, по которым проводится классификация (классификационные критерии), и их иерархия (уровни классификации); система кодирования; число классифицированных объектов и отдельные формулировки их наименований. Выделены общие черты и различия в классификации медицинских вмешательств в МКМВ и медицинских услуг в номенклатуре.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В российской номенклатуре медицинских услуг и в МКМВ используются разные понятия для обозначения объекта классификации: «медицинское вмешательство» (МКМВ) и «медицинская услуга» (номенклатура). Тем не менее медицинская услуга определяется в Федеральном законе «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 № 323-ФЗ (ред. от 27.12.2018) как медицинское вмешательство или комплекс медицинских вмешательств, направленных на профилактику, диагностику и лечение заболеваний, медицинскую реабилитацию и имеющих самостоятельное законченное значение. Определения медицинских вмешательств в российском законодательстве и в МКМВ сформулированы по-разному (табл. 1), однако в обоих случаях есть указание на направленность действий на человека и на их характер – влияние на здоровье. Таким образом, можно считать, что объекты классификации в двух сравниваемых документах аналогичны.

Российская номенклатура медицинских услуг, как и МКМВ, построена по иерархической системе классификации, при этом часть классификационных признаков схожа: анатомо-функциональная область, действие, способ действия<sup>7</sup>, – но их иерархия различается.

<sup>7</sup> Касается раздела А номенклатуры. В разделе В – использован другой принцип.

<sup>2</sup> <http://www.who.int/classifications/ichi/en/>

<sup>3</sup> Приказ Минздрава России от 22.12.1998 г. № 374 «О введении классификатора «Простые медицинские услуги».

<sup>4</sup> Приказ Минздрава России от 10.04.2001 г. № 113 «О введении в действие отраслевого классификатора «Простые медицинские услуги» (вместе с ОК ПМУ 91500.09.0001-2001).

<sup>5</sup> Приказ Минздрава России от 16.07.2001 г. № 268 «О введении в действие Отраслевого классификатора «Сложные и комплексные медицинские услуги» (вместе с ОК 91500.09.0002-2001).

<sup>6</sup> Приказ Минздрава России от 16.07.2001 г. № 269 «О введении в действие отраслевого стандарта «Сложные и комплексные медицинские услуги. Состав» (ОСТ 91500.09.0003-2001).

**Таблица 1** Определения терминов «медицинская услуга» и «медицинское вмешательство» в МКМВ и российском законодательстве

**Table 1** Definitions of the terms “medical service” and “health intervention” in ICHI and in Russian legislation

Термин / Term	Определение / Definition	
	МКМВ / ICHI	Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 № 323-ФЗ / Federal Law “On the fundamentals of health protection of the citizens in Russian Federation” from November 21 2011 № 323-FZ
Медицинское вмешательство / Health Intervention	Действие, выполненное для человека или популяции, с их участием или от их имени, с целью улучшить, поддержать, укрепить или изменить состояние здоровья, состояние функционирования или санитарные условия / An action, performed for a person or population with their involvement or on their behalf with the purpose of improvement, support, strengthening or change health status, performance status or sanitary conditions.	Выполняемые медицинским работником и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, исследовательскую, диагностическую, лечебную, реабилитационную направленность виды медицинских обследований и (или) медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности / Types of medical examinations and (or) medical manipulations, and also abortion, performed by a medical worker or another worker who is entitled to implement medical actions, with regard to a patient, which are concerned with physical or mental status of a person and which are of preventive, exploratory, diagnostic, therapeutic, rehabilitation orientation.
Медицинская услуга / Medical Service	–	Медицинское вмешательство или комплекс медицинских вмешательств, направленных на профилактику, диагностику и лечение заболеваний, медицинскую реабилитацию и имеющих самостоятельное законченное значение / A medical intervention or a complex of medical interventions which have an independent completed value and are aimed at prevention, diagnosis and treatment of diseases, medical rehabilitation

Различия в иерархии признаков наглядно отражены в коде, который в номенклатуре имеет буквенно-цифровую структуру длиной не более 12 символов, составляющих 5 уровней классификации, в МКМВ – содержит семь знаков (букв), составляющих три основных уровня (оси) (рис. 1, 2).

В номенклатуре первым уровнем классификации является отнесение к разделу медицинских услуг (А) или комплексу медицинских услуг (В). Классификация простых медицинских услуг (раздел А) начинается с раздела, определяющего тип медицинской услуги, потом следует класс – анатомо-функциональная область, потом конкретный вид услуги и подвид. В МКМВ признаком первого уровня является система органов, анатомо-функциональная область или функция, обозначающие цель, или мишень вмешательства, второго уровня – действие, совершаемое целью, или мишенью вмешательства, третьего – способ выполнения действия. Комплексные медицинские услуги, такие как приемы врача, услуги сестринского ухода, комплексные диагностические, судебно-медицинские, судебно-психиатрические услуги и др., которые содержатся в разделе «В» номенклатуры, в МКМВ отсутствуют.

Некоторые типы медицинских услуг в номенклатуре близки по смыслу к действию в МКМВ. Всего в номенклатуре выделяют 27 разделов, определяющих тип услуг, например, регистрация звуковых сигналов, издаваемых или отражающихся органами или тканями с их последующей расшифровкой и описанием; рентгенологические исследования с их последующим описанием и рентгенотерапия; морфологические исследования тканей; оперативное лечение; электромагнитное лечебное

воздействие на органы и ткани и т.д. Однако правила выделения типов услуг в приказе Минздрава России от 13 октября 2017 г. № 804 н не сформулировано<sup>8</sup>. Вместе с тем необходимо отметить, что в ранее существующих отраслевых классификаторах медицинских услуг<sup>9,10</sup> и номенклатуре работ услуг в здравоохранении<sup>11</sup> к типовым разделам была дана характеристика, определяющая перечень медицинских услуг, относящихся к тому или иному типовому разделу. В редакции номенклатуры 2011 г.<sup>12</sup> эта информация была исключена и остался лишь перечень, определяющий тип медицинских услуг.

Анатомо-функциональная область в номенклатуре (признак второго уровня классификации) аналогичен по смыслу признаку первого уровня в МКМВ: система органов, анатомо-функциональная область или функция, обозначающие цель, или мишень вмешательства. Тем не менее обращают на себя внимание различия в количестве понятий, характеризующих этот признак: 348 целей, или

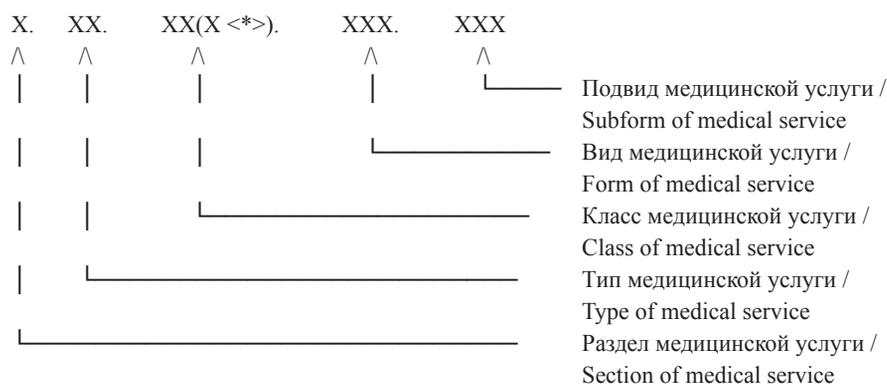
<sup>8</sup> Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» (Зарегистрировано в Минюсте России 07.11.2017 № 48808).

<sup>9</sup> Приказ Минздрава России от 10.04.2001 г. № 113 «О введении в действие отраслевого классификатора «Простые медицинские услуги» (вместе с ОК ПМУ 91500.09.0001-2001).

<sup>10</sup> Приказ Минздрава России от 16.07.2001 г. № 268 «О введении в действие Отраслевого классификатора «Сложные и комплексные медицинские услуги» (вместе с ОК 91500.09.0002-2001).

<sup>11</sup> Номенклатура работ и услуг в здравоохранении, утвержденная 12.07.2004 г. Заместителем министра здравоохранения и социального развития России.

<sup>12</sup> Приказ Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 № 1664 «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».



Примечание. <\*> Для раздела «В».  
Note. <\*> For section “B”.

**Рисунок 1** | Структура кода в номенклатуре<sup>13</sup>.  
**Figure 1** | Coding Structure in Nomenclature.



Примечание. Составлено авторами на основе<sup>14</sup>.  
Note. Compiled by the authors based on<sup>14</sup>.

**Рисунок 2** | Структура кода в МКМВ.  
**Figure 2** | Coding Structure in ICHI.

мишеней, в МКМВ против 30 анатомо-функциональных областей в разделе «А» в номенклатуре.

Различия в числе понятий связаны с тем, что в МКМВ вмешательства по оси «цель/мишень» классифицируются как по конкретным органам и их структурам, так и по функциям организма, и по системам в целом. При этом в МКМВ оговорено, что код системы используется только в том случае, если определить конкретный объект вмешательства невозможно или не требуется.

Например, вмешательства *LZZ.AC.AE* *Внутрикожная кожная проба*, *LZZ.AD.AE* *Закрытая биопсия кожи и подкожной клетчатки, место не указано (site not specified)* – первые три буквы (*LZZ*) обозначают «цель/мишень» – кожа и подкожная клетчатка неуточненная.

В то же время, в номенклатуре анатомо-функциональная область определяется по-разному – система

организма, орган, ткань, анатомо-топографическая область, и не указано в каком случае что используется.

В результате есть ситуации, когда на одну медицинскую услугу из номенклатуры в МКМВ приходится несколько подобных вмешательств. Например, в номенклатуре есть услуга «A16.04.025 Дискэктомия» (отдел позвоночника не указан). В МКМВ для этого вмешательства предлагается несколько кодов с указанием конкретного отдела позвоночника («цель/мишень») и способа выполнения вмешательства:

- MBV.JJ.AA* *Дискэктомия шейного отдела открытым способом,*
- MBV.JJ.AB* *Артроскопическая дискэктомия шейного отдела,*
- MBH.JJ.AA* *Дискэктомия грудного отдела открытым способом,*
- MBH.JJ.AB* *Артроскопическая дискэктомия грудного отдела,*
- MBN.JJ.AA* *Дискэктомия поясничного отдела открытым способом,*
- MBN.JJ.AB* *Артроскопическая дискэктомия поясничного отдела,*
- MBN.JJ.AE* *Чрескожная дискэктомия поясничного отдела.*

<sup>13</sup> Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» (Зарегистрировано в Минюсте России 07.11.2017 № 48808).

<sup>14</sup> Международная классификация медицинских вмешательств. URL: <http://www.who.int/classifications/ichi/en/>

Сравнение наименований отдельных услуг выявило ряд признаков, которые применяются в одном классификаторе, но отсутствуют в другом. В МКМВ не используется «нозологический» принцип, в то время как в номенклатуре есть ряд медицинских услуг, в наименовании которых указана болезнь, например:

*A16.01.005.001 Широкое иссечение меланомы кожи,*

*A16.01.016 Удаление атеромы,*

*A16.01.017 Удаление доброкачественных новообразований кожи,*

*A16.01.023 Иссечение рубцов кожи.*

Для классификации вмешательств, связанных с функционированием организма (например, спирометрия, оценка сознания, измерение частоты дыхания, измерение артериального давления, плетизмография, тестирование голоса и речевых функций др.), в МКМВ используется Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ, англ. ICF, разработана ВОЗ, 2001) т.е. каждая цель, или мишень, в виде функции соотносена с кодом МКФ.

*Пример, AT2.AA.ZZ Оценка глобальных умственных функций*

*где,*

*AT2 – код для обозначения «цель/мишень», в данном случае это глобальные умственные функции*

*AA – код для обозначения «действия», оценка*

*ZZ – код для обозначения «способа», другие и неуточненные средства.*

22

В справочном информационном поле для классификационного уровня «цель/мишень» указано, что AT2 Глобальные умственные функции относится к следующему коду МКФ – b110-b139.

В номенклатуре в настоящее время функции организма не применяются в роли классификационного признака, а МКФ пока не получила широкого распространения, мало знакома медицинским работникам, хотя используется при осуществлении медико-социальной экспертизы<sup>15</sup> и в области медицинской реабилитации. Ясного обозначения, в каких случаях указывается орган, а в каких – система органов, также в номенклатуре нет.

Вид и подвид услуг в номенклатуре могут быть образованы, исходя из самых различных признаков, поскольку классификационные признаки на этом уровне не определены. В итоге в номенклатуре присутствуют наименования услуг, в которых подвид сформирован:

– по анатомо-функциональному признаку (услуга A16.04.023 Экзартикуляция имеет 2 подвида – A16.04.023.001 Экзартикуляция пальца кисти и A16.04.023.002 Экзартикуляция пальца стопы);

– по признаку способа выполнения услуги (в услуге A16.20.026 Рассечение и иссечение спаек женских

половых органов выделен подвид A16.20.026.001 Рассечение и иссечение спаек женских половых органов с использованием видеоэндоскопических технологий);

– по признаку вида медицинского изделия, использующегося в процессе оказания услуги (услуга A16.10.014 Имплантация кардиостимулятора имеет 9 подвидов – A16.10.014.001 Имплантация однокамерного кардиовертера дефибриллятора, A16.10.014.002 Имплантация однокамерного электрокардиостимулятора, A16.10.014.003 Имплантация двухкамерного электрокардиостимулятора и т.д.);

– по признаку объема вмешательства (A16.16.017.001 Резекция желудка дистальная субтотальная, A16.16.017.004 Резекция желудка проксимальная субтотальная, A16.16.017.008 Резекция желудка парциальная);

– по методике выполнения услуги (в подвидах услуги A16.16.026 Пластика пищевода указывается, с помощью какого трансплантата может выполняться эта услуга – A16.16.026.001 Пластика пищевода желудком, A16.16.026.002 Пластика пищевода толстой кишкой, Пластика пищевода тонкой кишкой).

В МКМВ, в отличие от номенклатуры, в качестве классификационного признака третьего уровня применяется только способ выполнения действия, вид медицинского изделия не указывается. Например, имплантация кардиостимулятора в МКМВ представлена всего тремя наименованиями, а резекция желудка – одним (табл. 2).

В МКМВ отсутствуют комбинированные хирургические методы лечения, включенные в номенклатуру в основном для кодирования высокотехнологичных методов лечения, такие как:

A16.09.013.002 Комбинированная операция удаления новообразования легкого и коррекция плевральной полости: торакомиопластика, транспозиция диафрагмы,

A16.09.009.005 Лобэктомия (билобэктомия) с резекцией и реконструкцией бронха, бифуркации трахеи,

A16.09.032.003 Реконструктивно-пластические операции на грудной стенке и диафрагме при врожденных аномалиях (пороки развития) грудной клетки и др.

В МКМВ предлагается в таких случаях использовать многокомпонентное кодирование, а при необходимости указывать коды расширения (например, для уточнения топологии, применяемых технологий, медицинских изделий и др.).

При многокомпонентном кодировании медицинская услуга «A16.28.030.003 Радикальная цистэктомия с ортотопической реконструкцией мочевого резервуара» в соответствии с вышеуказанным правилом будет выглядеть следующим образом:

*NAI.JL.AA Радикальная цистэктомия /*

*NAI.ML.AA Реконструкция мочевого пузыря*

*где,*

*NAI – код для обозначения «цель/мишень», в данном случае это мочевого пузыря*

*JL и ML – код для обозначения «действия», экцизия расширенная (JL) и реконструкция (ML)*

*AA – код для обозначения «способа», открытый.*

<sup>15</sup> Приказ Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 17.12.2015 № 1024 н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы»

**Таблица 2** Коды и наименования отдельных услуг в номенклатуре и аналогичных вмешательствах в МКМБ

**Table 2** Codes and names of some services in nomenclature and of similar interventions in ICHI

Номенклатура / Nomenclature	МКМБ / ICHI
Имплантация кардиостимулятора / Pacemaker Implantation	
A16.10.014 Имплантация кардиостимулятора / A16.10.014 Pacemaker Implantation	HZZ.DN.AA Имплантация кардиологического устройства открытым способом / HZZ.DN.AA Implantation of cardiac device, open approach
A16.10.014.001 Имплантация однокамерного кардиовертера дефибриллятора / A16.10.014.001 Implantation of a single-chamber defibrillator cardioverter	HZZ.DN.AF Имплантация кардиологического устройства, чрескожная транслюминальная / HZZ.DN.AF Implantation of cardiac device, percutaneous transluminal
A16.10.014.002 Имплантация однокамерного электрокардиостимулятора / A16.10.014.002 Implantation of a single-chamber electric pacemaker	HZZ.KA.AF Замена сердечного устройства, чрескожная транслюминальная / HZZ.KA.AF Replacement of cardiac device, percutaneous transluminal
A16.10.014.003 Имплантация двухкамерного электрокардиостимулятора / A16.10.014.003 Implantation of a dual-chamber electric pacemaker	
A16.10.014.004 Имплантация трехкамерного электрокардиостимулятора (ресинхронизирующая терапия) / A16.10.014.004 Implantation of a triple-chamber electric pacemaker (resynchronization therapy)	
A16.10.014.005 Имплантация трехкамерного электрокардиостимулятора с функцией дефибриллятора / A16.10.014.005 Implantation of a triple-chamber electric pacemaker with defibrillator function	
A16.10.014.006 Имплантация эпикардиальной системы для электрокардиостимуляции / A16.10.014.006 Implantation of the epicardial system for pacing	
A16.10.014.007 Имплантация двухкамерного кардиовертера дефибриллятора / A16.10.014.007 Implantation of a dual-chamber defibrillator cardioverter	
A16.10.014.008 Установка временного однокамерного не частотно-адаптивного электрокардиостимулятора / A16.10.014.008 Installation of a temporary single-chamber non-frequency-adaptive pacemaker	
A16.10.014.009 Установка временного двухкамерного не частотно-адаптивного электрокардиостимулятора / A16.10.014.009 Installation of a temporary dual-chamber non-frequency-adaptive pacemaker	
A16.10.015 Удаление или замена имплантированного кардиостимулятора / A16.10.015 Removal or replacement of an implanted pacemaker	
A16.10.015.001 Удаление электродов и их замена / A16.10.015.001 Removal of electrodes and their replacement	
Резекция желудка / Gastrectomy	
A16.16.017.001 Резекция желудка дистальная субтотальная / A16.16.017.001 Distal subtotal gastric resection	KBF.JJ.AA Частичная гастрэктомия открытым способом / KBF.JJ.AA Partial gastrectomy
A16.16.017.004 Резекция желудка проксимальная субтотальная / A16.16.017.004 Proximal subtotal gastric resection	
A16.16.017.008 Резекция желудка парциальная / A16.16.017.008 Partial gastric resection	

Другой пример многокомпонентного кодирования медицинских вмешательств с применением кодов расширения: такое оперативное вмешательство как «Роботассистированная овариэктомия двусторонняя, субтотальная резекция большого сальника» в соответствии с вышеуказанным правилом нужно будет закодировать следующим образом:

*NMA.JK.AA Овариэктомия & XCA2 /  
KMA.JJ.AA Иссечение ткани брюшины & XH01  
где,*

*NMA и KMA – код для обозначения «цель/мишень»,  
яичник (NMA) и брюшина и брюшинная  
полость (KMA)*

*JK и JJ – код для обозначения «действия», экцизия  
тотальная (JK) и экцизия частичная (JJ)*

*AA – код для обозначения «способа», открытый  
XCA2 – код расширения для обозначения топологии,  
двусторонняя*

*XH01 – код расширения для обозначения выполнение  
вмешательства с помощью роботизированного  
управления из отдаленного места.*

**Таблица 3** | Пример сравнения наименований медицинских вмешательств по лучевой терапии в номенклатуре и МКМВ  
**Table 3** | Health interventions in radiation therapy in nomenclature and in ICHI: comparison of terms

Номенклатура / Nomenclature	МКМВ / ICHI
A07.14.001 Дистанционная лучевая терапия при поражении печени и желчевыводящих путей / A07.14.001 Remote radiation therapy for liver and biliary tract damage	Отсутствуют / Absent
A07.14.001.001 Дистанционная лучевая терапия опухолей печени и желчевыводящих путей на линейном ускорителе электронным пучком интраоперационная / A07.14.001.001 Remote radiation therapy of tumors of the liver and biliary tract on a linear electron-beam accelerator, intraoperative	
A07.14.001.002 Дистанционная гамма-терапия при поражении печени и желчевыводящих путей / A07.14.001.002 Remote gamma therapy for liver and biliary tract damage	
A07.14.001.004 Дистанционная лучевая терапия опухолей желчевыводящих путей стереотаксическим методом пучками нейтронов, протонов и тяжелых ионов / A07.14.001.004 Remote radiation therapy of biliary tract tumors by the stereotactic method with beams of neutrons, protons and heavy ions	
A07.23.001 Дистанционная лучевая терапия при поражении центральной нервной системы и головного мозга A07.23.001 Remote radiation therapy for damage of central nervous system and brain	AAA.GA.BA Разрушение ткани мозга ионизирующей радиацией / AAA.GA.BA Destruction of tissue of brain by radiation
A07.23.001.001 Дистанционная прецизионная лучевая терапия со стереотаксическим наведением на линейном ускорителе с фокусировкой при поражении центральной нервной системы и головного мозга / A07.23.001.001 Remote precision radiation therapy with stereotactic guidance on a linear accelerator with focusing for damage to the central nervous system and brain	
A07.23.001.002 Дистанционная гамма-терапия при поражении центральной нервной системы и головного мозга / A07.23.001.002 Remote gamma therapy for damage to the central nervous system and brain	
A07.23.001.003 Дистанционная лучевая терапия при поражении центральной нервной системы и головного мозга с использованием индивидуальных формирующих или фиксирующих устройств / A07.23.001.003 Remote radiation therapy for damage to the central nervous system and brain using individual forming or fixing devices	
A07.23.001.004 Дистанционная лучевая терапия при поражении центральной нервной системы и головного мозга стереотаксическим методом пучками нейтронов, протонов и тяжелых ионов / A07.23.001.004 Remote radiation therapy for damage to the central nervous system and brain by the stereotactic method with beams of neutrons, protons and heavy ions	
Отсутствует / Absent	PZZ.GA.BA Лучевая терапия, не классифицированная в других рубриках / PZZ.GA.BA Radiation therapy, not elsewhere classified

24

В то же время по объему номенклатура значительно больше, чем МКМВ. Бета-2 версия МКМВ (2019) всего содержит более 7000 закодированных названий вмешательств, из них 4575 в первом разделе – направленных на диагностику, лечение и медицинскую реабилитацию. В номенклатуре, с учетом внесенных последних изменений, в 2,2 раза больше (10383) медицинских услуг<sup>16</sup>.

<sup>16</sup> Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N804н (с изм. от 12.07.2018) «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» (Зарегистрировано в Минюсте России 07.11.2017 № 48808).

Некоторые вмешательства в МКМВ представлены ограничено. Так, лучевая терапия в МКМВ не детализирована, в то время как в номенклатуре она классифицируется по видам и объектам – конкретным целям/мишеням (табл. 3). В связи с развитием телемедицинских технологий Минздравом России подготовлен проект приказа о внесении в номенклатуру соответствующих медицинских услуг, который в октябре 2018 г. прошел общественное обсуждение на федеральном портале проектов нормативных правовых актов (<http://regulation.gov.ru/> ID проекта: 01/02/10-18/00084753).

В МКМВ понятие «телемедицина» определяется как использование информационных и коммуникационных технологий для оказания медицинской помощи. Медицинские вмешательства с применением телемедицинских технологии предлагается кодировать через дополнительный код расширения к основному выполняемому вмешательству.

Пример, *IAA.DB.AF&XH02 Консультация врачом-консультантом врача-специалиста по телефону во время выполнения пациенту, например, тромболитика внутричерепной артерии, где,*

*IAA – код для обозначения «цель/мишень», внутричерепная артерия*

*DB – код для обозначения «действия», применение лекарственных средств*

*AF – код для обозначения «способа», чрескожный транслюминальный*

*XH02 – код расширения для обозначения того, что вмешательство, предоставляется получателю (ям) в отдаленном месте*

*В случае если вмешательство предоставляется получателю (ям) по месту его нахождения, то код расширения будет XH01.*

Доля услуг по клинико-лабораторной диагностике, физиотерапии и стоматологии (в том числе стоматологии ортопедической) в МКМВ незначительна, отсутствуют патолого-анатомические, генетические и токсикологические исследования, услуги по назначению конкретных групп лекарственных средств.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Разработка подходов к классификации медицинских услуг в РФ проводилась с учетом зарубежного опыта подобных работ. Прототипом отраслевого классификатора «Простые медицинские услуги»<sup>17</sup> являлась Международная классификация процедур в медицине (МКПМ, англ. International Classification of Procedures in Medicine, ICPM), но работа над МКПМ закончилась в 1989 г. [5] и поэтому на период создания номенклатуры не существовало единой международной классификации, которая могла бы служить основой создания национальных документов. Публикаций, посвященных сравнительному анализу актуальной версии российской номенклатуры медицинских услуг с бета-2 версией МКМВ, нами не обнаружено. Проведенное исследование позволило оценить возможность использования принципов формирования МКМВ для совершенствования номенклатуры.

Тем не менее российская номенклатура медицинских услуг обеспечивает более широкий охват областей клинической медицины, хотя МКМВ классифицирует

вмешательства, осуществляемые во всех секторах системы здравоохранения, включая меры общественного здравоохранения. Номенклатура больше по объему, чем бета-2 версия МКМВ, и содержит больше видов медицинских услуг.

Отсутствие некоторых услуг в МКМВ объясняется существованием отдельных международных классификаций (например, клинико-лабораторных исследований (англ. *Logical Observation Identifiers Names and Codes, LOINC*); сестринских услуг (англ. *International Classification for Nursing Practice, ICNP*); анатомо-терапевтической и химической классификационной системы лекарственных средств с установленными суточными дозам (англ. *The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses, ATC/DDD*)).

Отсутствие других услуг, возможно, связано с тем, что бета-версия 2 МКМВ не окончательная и работа над ней продолжается. Уровень детализации в ней ограничен, формулировки медицинских вмешательств зачастую носят общий описательный характер. Тем не менее разработчики МКМВ указывают на то, что национальные модификации данной классификации могут содержать более подробную детализацию и включать больше вмешательств для указанных в МКМВ семibuквенных комбинаций.

При планировании работ по совершенствованию номенклатуры необходимо учитывать, что текущая версия в настоящее время используются как для разработки стандартов медицинской помощи, клинических рекомендаций (протоколов лечения), так и для классификации случаев госпитализации в клинико-статистических группах. Таким образом, внедрение улучшенной классификации потребует переходного периода, в течение которого надо будет предусмотреть поэтапный перевод всех связанных с номенклатурой документов на новую версию.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение принципов классификации медицинских вмешательств в МКМВ для совершенствования номенклатуры медицинских услуг возможно и будет способствовать устранению ее недостатков. Однако потребуется существенная адаптация МКМВ для ее применения в условиях здравоохранения Российской Федерации. В дальнейшем представляется целесообразным оценить затраты ресурсов и возможные риски использования новых подходов к классификации медицинских услуг.

## Дополнительная информация

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** статья опубликована без финансовой поддержки.

**Статья поступила:** 02.07.2019 г.

**Принято к публикации:** 12.12.2019 г.

<sup>17</sup> Приказ Минздрава России от 10.04.2001 г. № 113 «О введении в действие отраслевого классификатора «Простые медицинские услуги» (вместе с ОК ПМУ 91500.09.0001-2001).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лукьянцева Д.В., Бальчевский В.В., Воробьев П.А., Горбунова И.Б., Горохова С.Г., Тарновская И.И. Актуализация классификаторов медицинских услуг как составляющая обеспечения качества медицинской помощи. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2001; (5):3–8.
2. Вялков А.И., Лукьянцева Д.В., Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Тюрина И.В., Новолодский В.М. Создание номенклатуры работ и услуг в здравоохранении. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2004; (10):3–12.
3. Вялков А.И., Никитин И.Г., Каракулина Е.В., Гурова А.А., Воробьев П.А., Тюрина И.В., и др. Аудит номенклатуры медицинских услуг. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2014; (11–12):3–7.
4. Вялков А.И., Никитин И.Г., Каракулина Е.В., Гурова А.А., Воробьев П.А., Тюрина И.В., и др. Предложения по актуализации номенклатуры медицинских услуг в части разделов клинической лабораторной диагностики. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2015; (5–6):3–8.
5. Тюрина И.В. Принципы построения международной классификации медицинских вмешательств Всемирной организации здравоохранения. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2018; (3):18–27. DOI: 10.31556/2219-0678.2018.33.3.018-027

## REFERENCES

1. Lukyantseva DV, Balchevsky VV, Vorobiev PA, Gorbunova IB, Gorohova SG, Tarnovskaya II. Updating of classifiers of medical services as a component of medical care quality assurance. Health care Standardization Problems. 2001; (5):3–8. (In Russ.).
2. Vyalkov AI, Lukyantseva DV, Vorobiev PA, Avksenteva MV, Tyurina IV, Novolodsky VM. Creating the nomenclature of activities and services in public health. Health care Standardization Problems. 2004; (10):3–12 (In Russ.).
3. Vyalkov AI, Nikitin IG, Karakulina EV, Gurova AA, Vorobiev PA, Tyurina IV, et al. Audit of nomenclature of medical services. Health care Standardization Problems. 2014; (11):3–7. (In Russ.).
4. Vyalkov AI, Nikitin IG, Karakulina EV, Gurova AA, Vorobiev PA, Tyurina IV, et al. Suggestions for updating nomenclature of medical services in the field of clinical laboratory diagnostics. 2015; (5–6):3–8 (In Russ.).
5. Tyurina IV. The Principles of International Classification of Health Interventions of World Health Organization. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2018; (3): 18–27. DOI: 10.31556/2219-0678.2018.33.3.018-027 (In Russ.).

**Сведения об авторах:****Тюрина Ирина Вячеславовна**

заместитель начальника отдела методического обеспечения стандартизации ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России

**Авксентьева Мария Владимировна**

ведущий научный сотрудник лаборатории оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований РАНХиГС при Президенте РФ, профессор Высшей школы управления здравоохранением Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), д-р мед. наук

**Адрес для переписки:**

Хохловский переулок, вл. 10, стр. 5, Москва 109028,  
Российская Федерация  
Тел.: +7 (495) 783-19-05  
E-mail: turina99@ya.ru

**Authors:****Tyurina Irina Vyacheslavovna**

Deputy chief in Department of Methodological Support of Standardization at CHQAC of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Avxentyeva Maria Vladimirovna**

Leading researcher in Health Technologies Assessment Laboratory at the Institute of Applied Economic Research of RANEPa, professor in High School of Health Administration at Sechenov University, doctor of medical sciences.

**Correspondence address:**

Khokhlovsky lane 10, bldg. 5, Moscow 109028  
Russian Federation  
Tel.: +7 (495) 783-19-05  
E-mail: turina99@ya.ru

# Повышение доступности радионуклидной терапии рака предстательной железы в рамках системы обязательного медицинского страхования на региональном уровне: опыт Кемеровской области

В.А. Луценко<sup>1</sup>, К.В. Вялова<sup>1</sup>, П.В. Бульбенко<sup>1</sup>, И.А. Железнякова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Областной клинический онкологический диспансер, Кемерово, Россия

<sup>2</sup> Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи Минздрава России, Москва, Россия

В статье рассматриваются вопросы оплаты из средств обязательного медицинского страхования лучевой и, в частности, радионуклидной терапии онкологических заболеваний, с которыми сталкивается медицинская организация, в том числе при внедрении новых методов лечения. Затрагиваются регуляторные и инфраструктурные особенности радионуклидной терапии. Поднимается проблема применения принципа усреднения при формировании клинко-статистических групп (КСГ) на федеральном уровне, затрудняющая применение отдельных медицинских услуг, стоимость которых превышает средний размер финансового обеспечения, установленного для КСГ. В качестве примера подробно описан опыт Кемеровской области по корректировке тарифа КСГ, включающей системную радионуклидную терапию радием-223, способом выделения подгруппы из базовой КСГ для возможности обеспечения терапией нуждающихся пациентов региона с раком предстательной железы. Кроме того, обсуждаются актуальность и практические аспекты применения механизма межтерриториальных расчетов в системе ОМС в отношении оплаты радионуклидной терапии в целях повышения качества оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими заболеваниями, независимо от инфраструктурных ограничений и места проживания пациентов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** рак предстательной железы, клинко-статистическая группа, системная альфа-радиотерапия, механизм выделения подгрупп, межтерриториальный расчет.

**Для цитирования:** Луценко В.А., Вялова К.В., Бульбенко П.В., Железнякова И.А. Повышение доступности радионуклидной терапии рака предстательной железы в рамках системы обязательного медицинского страхования на региональном уровне: опыт Кемеровской области. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019;(4):27–34. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.38.4.027-034

## Improving the Access to Radionuclide Therapy for Prostate Cancer within Compulsory Health Insurance System at the Regional Level: Experience of the Kemerovo Region

V.A. Lutsenko<sup>1</sup>, K.V. Vyalova<sup>1</sup>, P.V. Bulbenko<sup>1</sup>, I.A. Zheleznyakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Regional Clinical Oncology Center, Kemerovo, Russia

<sup>2</sup> Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The article discusses issues of antineoplastic radiation, particularly radionuclide, therapy payment through compulsory health insurance system. Healthcare organization faces several problems in this field when introducing new treatment methods. Regulatory and infrastructural aspects of the radionuclide therapy provision are brought up. The article discusses the problem raised by the average payment for the diagnostic-related groups (DRG) at the federal level, which makes it difficult to use selected medical services with the cost above the average DRG tariff. As an example, the article describes the experience of Kemerovo region on tariff correction using subgroup split-off method for DRG that includes systemic radionuclide therapy with radium-223. Splitting the federal DRG for sub-groups gave the possibility of providing therapy to patients with prostate cancer in the region. Besides, the authors discuss the relevance and practical aspects of interregional payments in the compulsory healthcare insurance system with respect to the radionuclide therapy in order to improve the quality of medical care for patients with cancer, regardless of infrastructural restrictions and the patients' residence.

**KEYWORDS:** prostate cancer, diagnostic-related group, systemic alpha-radiotherapy, subgroup split-off mechanism, interregional payments.

**For citations:** Lutsenko VA, Vyalova KV, Bulbenko PV, Zheleznyakova IA. Improving the access to radionuclide therapy for prostate cancer within compulsory health insurance system at the regional level: experience of the Kemerovo Region. Medical Technologies Assessment and Choice. 2019;(4):27–34. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.38.4.027-034

### ВВЕДЕНИЕ

Лучевая терапия – один из элементов стандартной «триады» подходов к лечению онкологических заболеваний, включающей также хирургическое лечение и химиотерапию.

Проведение лучевой терапии имеет свои особенности и требует наличия в медицинской организации специальных помещений, оборудования, лицензии для работы с радиационными источниками, в том числе радиофармацевтическими препаратами.

Радионуклидная терапия, в основе которой лежит селективная доставка радиоактивных изотопов к опухолевой клетке, активно развивается во всем мире в силу целого ряда преимуществ: избирательность повреждения опухоли или патологического очага, воздействие одновременно на все патологические очаги, высокая толерантность здоровых тканей, хорошая переносимость, короткая госпитализация [1].

Системное применение радиофармацевтических препаратов в настоящее время открывает возможности для продления жизни при сохранении ее качества у пациентов с метастатической стадией заболевания. Примером является рак предстательной железы.

В Российской Федерации рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний у мужчин, занимает 2-е место после опухолей легких [2]. Доля РПЖ в структуре онкологических заболеваний составляет 14,9%. Стандартизированный показатель заболеваемости в 2018 г. составил 41,45 на 100 тыс. мужчин. В РФ число мужчин, заболевших РПЖ в 2018 г., составило 42,5 тыс., тогда как в 2008 г. было выявлено 22,1 тыс. [2]. Рост заболеваемости за последние 10 лет составил 88% [2]. Важно отметить, что при общем снижении стандартизованного показателя смертности от всех онкозаболеваний, смертность от РПЖ растет: прирост за 10 лет составляет +9,3% [2].

Смертность от новообразований на протяжении многих лет входит в тройку основных причин смертности населения в Кемеровской области, но в сравнении с 2009 годом смертность от новообразований в 2018 году переместилась с третьего места на второе<sup>1</sup>.

«Грубый» показатель смертности от РПЖ составил 23,69 случая на 100 тыс. населения, что выше показателя по Сибирскому федеральному округу на 7% (21,99 на 100 тыс. нас.). В период с 2008 по 2018 г. отмечается рост «грубого» показателя смертности на 51,9% (с 15,60 на 100 тыс. нас. в 2008 г.). Стандартизированный показатель составляет 15,68 на 100 тыс. населения Кемеровской области (по СФО – 15,58 на 100 тыс. нас.) [2].

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в Кемеровской области в 2018 г. РПЖ занимает 4-е место – 7,2%<sup>2</sup>. В структуре заболеваемости у мужчин РПЖ занимает второе место среди ЗНО – 15,5%, что несколько выше среднероссийского показателя (14,9%)<sup>1</sup>. Рост заболеваемости РПЖ за 10 лет в период с 2008 по 2018 г. составил (+) 119% в абсолютных значениях (с 346 до 759 чел.)<sup>3</sup>. Таким образом, заболеваемость РПЖ к 2018 году на территории выросла примерно в 2,2 раза, что сопоставимо со среднероссийским темпом роста (в 1,9 раза)<sup>4</sup>.

Одним из основных показателей, определяющих прогноз онкологического заболевания, является степень распространенности опухолевого процесса на момент диагностики. Удельный вес больных РПЖ с опухолевым процессом IV стадии, то есть с отдаленными метастазами, в 2018 г. на территории Кемеровской области продолжает оставаться достаточно высоким – 13,4%. Летальность на первом году с момента установления диагноза составляет 9,4%, что превышает показатель Сибирского федерального округа на 8,5% (СФО – 8,6%) [3].

Исследование по оценке бремени РПЖ в РФ установило, что доля инвалидов по причине РПЖ в структуре общей инвалидности составляет 3,5% [4]. Таким образом, РПЖ имеет один из наиболее высоких показателей в структуре заболеваемости, смертности и инвалидизации мужского населения в России в целом и в Кемеровской области в частности. Среднегодовой темп прироста пациентов с РПЖ самый высокий среди всех ЗНО. При этом почти половина вновь выявленных пациентов находятся на III–IV стадиях заболевания, что и является основной причиной инвалидизации.

Хотя такие методы лечения, как радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия и брахитерапия, позволяют излечить пациента, примерно у 35% больных будут развиваться отдаленные метастазы. В таком случае применяется андрогенная депривационная терапия (АДТ). К сожалению, у многих, если не у всех, мужчин заболевание прогрессирует даже на фоне АДТ, что приводит к метастатическому кастрационно-резистентному РПЖ [5].

Кастрационно-резистентный рак предстательной железы (КРРПЖ) характеризуется появлением костных, висцеральных и мягкотканых метастазов, а также метастазов в лимфатические узлы. Костные метастазы диагностируются у доминирующего числа пациентов (90%). Развитие костных метастазов приводит к уменьшению общей выживаемости (ОВ). В течение последнего десятилетия число лечебных опций с доказанной эффективностью при КРРПЖ существенно возросло и в настоящее время включает химиотерапию (ХТ) (доцетаксел, кабазитаксел), ингибиторы андрогенного сигнала (ИАС) (абиратерон, энзалутамид), системную альфарадитерапию (дихлорид радия-223) и иммунотерапию (сипулиуцел-Т, не зарегистрирован в России) [6].

Альфа-радитерапия является первым и на настоящий момент единственным методом таргетного лечения метастазов в кости, значимо увеличивающим ОВ и не влияющим на риск гематологических осложнений при дальнейшем проведении ХТ у больных КРРПЖ [6]. Радий 223 рекомендован к применению при метастатическом КРРПЖ клиническими рекомендациями «Рак предстательной железы», размещенными на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации. С учетом данных клинических исследований и последовательности событий при прогрессировании КРРПЖ радий-223 рекомендован для раннего назначения на этапе выявления костных очагов поражения, до развития висцеральных метастазов.

<sup>1</sup> Постановление правительства Кемеровской области – Кузбасса от 27 июня 2019 г. N385 «Об утверждении региональной программы «Борьба с онкологическими заболеваниями на 2019–2024 годы».

<sup>2</sup> Там же.

<sup>3</sup> Там же.

<sup>4</sup> Там же.

В частности, у больных с прогрессирующим на фоне терапии абиратероном или энзалутамидом назначением радия-223 рассматривается как лучший выбор по сравнению с альтернативой – ИАС, поскольку данный радиофармпрепарат обладает иным механизмом действия и отсутствует перекрестная резистентность с ИАС [6].

В Кемеровской области число пациентов, нуждающихся в системной альфа-радиотерапии, по оценке авторов, составляет примерно 12–15 человек в год, в 2018 году было пролечено 6 таких пациентов<sup>5</sup>.

Для внедрения данного метода лечения в клиническую практику ГБУЗ Кемеровской области «Областной клинический онкологический диспансер» (ГБУЗ КО «ОКОД») потребовалось решить ряд вопросов, касающихся как развития инфраструктуры диспансера, так и тарификации соответствующей медицинской услуги и способов ее оплаты из средств ОМС, в т.ч. за оказание медицинской помощи пациентам из других субъектов.

### РАЗВИТИЕ РАДИОЛОГИЧЕСКОЙ СЛУЖБЫ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ И ОСОБЕННОСТИ ВНЕДРЕНИЯ СИСТЕМНОЙ АЛЬФА-РАДИОТЕРАПИИ

Планы мероприятий по снижению смертности от онкологических заболеваний в Кемеровской области предусматривают реализацию ряда мер, утвержденных региональной программой «Борьба с онкологическими заболеваниями на 2019–2024 годы»<sup>6</sup> и направленных на повышение эффективности работы медицинских организаций на основе клинических рекомендаций (протоколов лечения). Среди прочих мероприятий планируется дальнейшее расширение внедрения высокоэффективных методов лечения ЗНО, в том числе радиологических методов лечения.

Внедрение метода системной радионуклидной терапии радием-223 в клиническую практику<sup>7,8</sup> началось в 2018 году и включало в себя следующие этапы:

- получение лицензии Ростехнадзора (регистрационный номер СДВ-03-210-2556 от 28.06.2018);
- получение заключения Роспотребнадзора (09.07.2018);
- калибровка радиометра с заказом калибровочного образца (03.10.2018);
- проведение закупки и заключение контракта на поставку радиофармпрепарата (13.09.2018).

В октябре 2018 г. первому пациенту Кемеровской области была выполнена инъекция радия-223. Необходимо

отметить, что срок годности данного радиофармпрепарата объективно ограничен в силу физических свойств изотопа и составляет 28 дней. Для организации процесса доставки в медицинские организации функционирует информационно-логистическая система, которая позволяет инициировать заказ на производство препарата индивидуально для каждого пациента и доставлять препарат точно в срок запланированной инъекции. В настоящее время поставка препарата на территорию России осуществляется ежемесячно, на 10-й день с момента производства.

Таким образом, внедрение системной альфа-радиотерапии заняло 10 месяцев с даты подачи заявления на выдачу лицензии Ростехнадзора.

### ОПЛАТА СИСТЕМНОЙ АЛЬФА-РАДИОТЕРАПИИ ИЗ СРЕДСТВ ОМС И ПРИЧИНЫ КОРРЕКТИРОВКИ ТАРИФА

Способы оплаты лучевой терапии в рамках ОМС активно развиваются в последние два года. Новые КСГ для оплаты лучевой терапии, разработанные на базе клинических рекомендаций, позволили поднять на новый уровень доступность и качество медицинской помощи больным ЗНО. Тем не менее в части радионуклидной терапии (РНТ) модель КСГ 2019 года потребовала гибкой региональной настройки с учетом реальной клинической практики и развития соответствующей инфраструктуры для применения РНТ в РФ.

С 2019 г. медицинская услуга А07.30.003.002 включена в КСГ st19.045 «Лучевая терапия (уровень 7)» и КСГ ds19.009 «Лучевая терапия (уровень 9)». Оказание медицинской помощи в системе ОМС, согласно действующей модели КСГ 2019 года, подразумевает повышение эффективности оказания стационарной медицинской помощи. Эффективность медицинской помощи напрямую связана с вопросом справедливости ее оплаты [7], которая подразумевает более высокую оплату за более затратно-ресурсоемкие случаи. Это стимулирует медицинскую организацию к оказанию сложных медицинских услуг, а также к использованию современных технологий лечения.

Справедливая оплата предполагает разделение затратно-ресурсоемких случаев по разным группам с определением оптимального коэффициента затратно-ресурсоемкости (КЗ). Известно, что стационарная медицинская помощь является наиболее затратной для системы здравоохранения, в связи с чем большое внимание уделяется выбору оптимального способа ее оплаты. При реализации территориальной программы ОМС оплата медицинской помощи, оказываемой застрахованным лицам по ОМС в РФ, осуществляется в стационарных условиях за законченный случай лечения заболевания, включенного в соответствующую группу заболеваний<sup>9</sup>.

Клиническая и экономическая схожесть случаев, включенных в одну КСГ, позволяет оплачивать каждый случай

<sup>5</sup> Постановление правительства Кемеровской области – Кузбасса от 27 июня 2019 г. № 385 «Об утверждении региональной программы «Борьба с онкологическими заболеваниями на 2019–2024 годы».

<sup>6</sup> Там же.

<sup>7</sup> Постановление Правительства Российской Федерации от 16 апреля 2012 г. № 291 «О лицензировании медицинской деятельности».

<sup>8</sup> Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 26 января 2015 г. № 21н «Об утверждении административного регламента федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по предоставлению государственной услуги по лицензированию медицинской деятельности».

<sup>9</sup> Постановление Правительства РФ от 10.12.18 № 1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 г. и на плановый период 2020 и 2021 г.».

по единому, усредненному тарифу. При этом в каждую КСГ входят случаи, фактическая стоимость которых как дешевле, так и дороже усредненного тарифа. Считается, что именно оплата всех входящих в одну КСГ случаев по усредненному значению призвана способствовать разделению ответственности между медицинской организацией и плательщиком и стимулировать медицинские организации к рациональному расходованию ресурсов [8].

Таким образом, важнейшим принципом формирования КСГ является схожесть по средней ресурсоемкости, т.е. стоимости, структуре затрат и набору используемых ресурсов, а тариф КСГ на оплату медицинской помощи, размер и структура которого должны определяться в зависимости от форм, видов и условий оказания медицинской помощи, соразмерен КЗ для данной КСГ. Другими словами, чем выше уровень затратно-емкости случаев, входящих в КСГ, тем выше утвержденный КЗ [8], что абсолютно справедливо. В то же время, помимо коэффициента затратно-емкости, утверждаемого на федеральном уровне, предусмотрено установление целого ряда региональных коэффициентов, применение которых может существенно изменять фактическую стоимость конкретной КСГ.

Также следует отметить выраженные различия в фактической стоимости случая лечения, обусловленные особенностями организации медицинской помощи в конкретных медицинских организациях и объемом оказания тех или иных медицинских услуг. Вследствие чего на уровне конкретной медицинской организации встречаются ситуации так называемых «несбалансированных» КСГ, когда в рамках одной КСГ не удается сбалансировать затраты на оказание медицинских услуг разной затратно-емкости. Это затрудняет применение отдельных медицинских услуг, затраты на которые существенно превышают уровень тарифа КСГ. Наличие ситуации «несбалансированной» КСГ существенно осложняет возможность справедливой оплаты медицинской помощи.

Примерами таких КСГ в Кемеровской области в 2019 году могут служить КСГ st19.045 «Лучевая терапия (уровень 7)» и КСГ ds19.009 «Лучевая терапия (уровень 9)», в которые входят 2 услуги: А07.30.003.002 «Системная радионуклидная терапия радия (223Ra) хлоридом» и А07.30.012 «Системная радионуклидная терапия самарием (153Sm) оксабифором».

Опыт применения радия-223 в 2018 году показал, что фактические затраты ГБУЗ КО «ОКОД» на соответствующую медицинскую услугу существенно превышают тариф указанной КСГ как по круглосуточному, так и по дневному стационару. При этом большая затратно-емкость метода лечения обусловлена стоимостью радиофармацевтического препарата, который входит в перечень ЖНВ-ЛП<sup>10</sup> и на который Минздравом России зарегистрирована предельная отпускная цена производителя 304 308 руб.<sup>11</sup>

<sup>10</sup> Распоряжение Правительства Российской Федерации от 10 декабря 2018 г. N2738-р

<sup>11</sup> 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>

Оплата по усредненному тарифу не стимулировала ГБУЗ КО «ОКОД» к рациональному расходованию ресурсов, а радионуклидная терапия радия (223Ra) хлоридом оставалась малодоступной для лечения всех нуждающихся пациентов Кемеровской области с КРРПЖ, хотя данный метод лечения, как указывалось в разделе «Введение», по данным клинических исследований, значительно увеличивает общую выживаемость и время до первого костного осложнения и рекомендован официальными российскими клиническими рекомендациями. Тем не менее данная проблема может быть решена, в том числе и на региональном уровне, путем корректировки тарифа за счет применения поправочных (повышающих) коэффициентов и/или выделением подгрупп КСГ. Опытом решения этого вопроса мы бы и хотели поделиться.

### МЕХАНИЗМ КОРРЕКТИРОВКИ ТАРИФА КСГ «ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ»

С 2019 г. решением комиссии по разработке территориальной программы ОМС Кемеровской области утверждено Тарифное соглашение в системе ОМС на 2019 год. Тариф КСГ «Лучевая терапия» составил для стационара – КСГ st19.045 – Лучевая терапия (уровень 7) – 253 066,87 руб. В условиях дневного стационара – КСГ ds19.009 – Лучевая терапия (уровень 9) – 245 940,41 руб.

На основе полученного в 2018 году положительного опыта применения радия-223 для лечения пациентов с КРРПЖ с костными метастазами на базе ГБУЗ КО «ОКОД» принято решение продолжить оказывать медицинскую услугу А07.30.003.002 «Системная радионуклидная терапия радия (223Ra) хлоридом» в 2019 г. в необходимых объемах как пациентам, застрахованным в системе ОМС Кемеровской области, так и иногородним пациентам, застрахованным за ее пределами. В связи с этим в феврале 2019 г. подано предложение в ТФОМС Кемеровской области о корректировке тарифа КСГ ds19.009 путем выделения подгруппы.

В связи с этим в тарифное соглашение в системе ОМС Кемеровской области на 2019 год внесены изменения – выделена подгруппа в части лучевой терапии путем деления базовой КСГ через разнесение кодов классификационного справочника (Номенклатура), используемых при формировании базовой КСГ.

С мая 2019 г. выделена подгруппа из базовой КСГ ds19.009 «Лучевая терапия (уровень 9)» – дневной стационар, с тарифом 397 656,10 руб. (табл. 1).

С июня 2019 г. выделена подгруппа из базовой КСГ st19.045 «Лучевая терапия (уровень 7)» – круглосуточный стационар, с тарифом 410 723,22 руб. (табл. 2).

Такой способ выделения подгрупп КСГ предусмотрен Инструкцией по группировке случаев (Письмо ФФОМС от 03.12.2018 N15031/26-1/и). Собственно выделение подгрупп в составе стандартных КСГ предусмотрено Методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет ОМС (Письмо Минздрава России N11-7/10/2-7543, ФФОМС N14525/26-1/и от 21.11.2018), где указано, что при

**Таблица 1** | Выдержка из приложения 19 к тарифному соглашению в системе обязательного медицинского страхования Кемеровской области на 2019 год

**Table 1** | Excerpt from Appendix 19 to the Tariff Agreement in the compulsory health insurance system of the Kemerovo Region for 2019

КСГ / DRG	Наименование КСГ / DRG title	КЗ / Relative weight coefficient	КУ / Management factor	Стоимость случая, руб. / Case cost, rub
ds19.009.001	Лучевая терапия (уровень 9.1) / Radiation therapy (level 9.1)	28,43	1	397 656,10
ds19.009.002	Лучевая терапия (уровень 9.2) / Radiation therapy (level 9.2)	7,05	1	98 609,76

**Таблица 2** | Выдержка из приложения 12 к тарифному соглашению в системе обязательного медицинского страхования Кемеровской области на 2019 год

**Table 2** | Excerpt from Appendix 12 to the Tariff Agreement in the compulsory health insurance system of the Kemerovo Region for 2019

Номер КСГ / DRG number	Наименование КСГ / DRG title	КЗ / Relative weight coefficient	КУ / Management factor	Стоимость случая лечения с учетом уровня медицинской организации, руб. / Treatment case cost taking into account the level of healthcare organization, rub		
				3,1	3,2	3,3
st19.045.001	Лучевая терапия (уровень 7.1) / Radiation therapy (level 7.1)	14,12	1	513 404,02	410 723,22	403 388,87
st19.045.002	Лучевая терапия (уровень 7.2) / Radiation therapy (level 7.2)	3,58	1	130 169,01	104 135,21	102 275,65

оплате медицинской помощи, оказываемой в стационарных условиях, в составе КСГ в тарифном соглашении могут быть выделены подгруппы. Практика выделения подгрупп широко используется в субъектах РФ.

Подгруппа в составе КСГ – группа, выделенная с учетом дополнительных классификационных критериев, для которой установлен КЗ, отличный от КЗ по базовой КСГ. Детальные правила выделения и применения подгрупп регламентируются Инструкцией по группировке случаев, где содержится раздел «Правила выделения и применения подгрупп».

Выделение подгрупп рекомендуется проводить после всестороннего анализа информации, проведения моделирования и экономических расчетов, подтверждающих целесообразность такого шага. Следует понимать, что выделение подгрупп не приводит к увеличению финансирования медицинской организации из средств ОМС. При этом необходимо придерживаться следующих правил:

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

Для выделения подгруппы из КСГ «Лучевая терапия (уровень 9)» (КСГ ds19.009) и «Лучевая терапия (уровень 7)» (КСГ st19.045) используется способ, пред-

полагающий разделение базовой КСГ на подгруппы через разнесение кодов классификационного справочника Номенклатуры медицинских услуг, используемых при формировании базовой КСГ. В целевую подгруппу в качестве квалификационного критерия выносятся медицинская услуга А07.30.003.002 «Системная радионуклидная терапия радия (223Ra) хлоридом».

Количество случаев по каждой подгруппе планируется в соответствии с количеством случаев за предыдущий год с учетом запланированной динамики на текущий год. В случае радия (223Ra) хлорида выделение подгруппы предполагает определение группы случаев в структуре базовой КСГ, которые предполагается оплачивать по более высокому тарифу, чем остальные случаи в группе.

Таким образом, выделенные подгруппы, включающие медицинскую услугу А07.30.003.002 «Системная радионуклидная терапия радия (223Ra) хлоридом», позволяют планировать количество случаев по причине специфичности метода лечения. Риск необоснованного применения и/или риск резкого роста частоты применения отсутствует т.к. число нуждающихся пациентов известно. В результате выделения подгрупп стало возможным применять метод в надлежащем объеме.

Также существует способ корректировки тарифа путем применения поправочных коэффициентов. Эти коэффициенты, устанавливаемые на территориальном

уровне, применяются при расчете тарифов за законченный случай лечения заболевания и указаны в Тарифном соглашении в системе ОМС субъекта. К поправочным коэффициентам относится управленческий коэффициент, коэффициент уровня (подуровня) оказания медицинской помощи, коэффициент сложности лечения пациентов и другие.

В частности, управленческий коэффициент позволяет корректировать тариф КСГ с целью управления структурой госпитализаций и (или) учета региональных особенностей оказания медицинской помощи по КСГ и его максимальное значение составляет 1,4. А коэффициент сложности лечения устанавливается в отдельных случаях в связи со сложностью лечения пациента.

Принятие решения о применении поправочных коэффициентов в случае корректировки тарифа КСГ «Лучевая терапия (уровень 9)» (КСГ ds19.009) и «Лучевая терапия (уровень 7)» (КСГ st19.045) зависит от размера базовой ставки и применяемого коэффициента дифференциации территории. В случае изначально низких значений параметров оптимально использовать механизм выделения подгрупп.

Примененный способ выделения подгрупп КСГ «Лучевая терапия» в системе ОМС Кемеровской области позволил получить оптимальный тариф КСГ, что дало возможность точно планировать средства и контролировать расходы бюджета здравоохранения, увеличив при этом количество пациентов, получающих медицинскую помощь современными радиофармацевтическими лекарственными препаратами. В 2019 г. на базе ГБУЗ КО «ОКОД» пролечено 14 пациентов, застрахованных на территории Кемеровской области. Также диспансер начал оказывать медицинскую помощь лицам, застрахованным за пределами Кемеровской области по механизму межтерриториальных расчетов.

## ОКАЗАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ЛИЦАМ, ЗАСТРАХОВАННЫМ ЗА ПРЕДЕЛАМИ СУБЪЕКТА

Статья 6, п. 7 Федерального закона № 326-ФЗ указывает, что к полномочиям Российской Федерации в сфере ОМС, переданным для осуществления органам государственной власти субъектов РФ, относится обеспечение прав граждан в сфере ОМС на территориях субъектов Российской Федерации<sup>12</sup>.

При возникновении ситуации по оплате медицинской помощи, оказанной застрахованным лицам за пределами субъекта, применяется Порядок осуществления таких расчетов, утвержденный Правилами ОМС, который предусматривает реализацию обеспечения прав застрахованных лиц в системе ОМС субъектов<sup>13</sup>.

В общем, механизм межтерриториальных расчетов выглядит следующим образом:

- Медицинская организация формирует и направляет счет и реестр счета за медицинскую помощь в ТФОМС по месту оказания медицинской помощи не позднее десяти рабочих дней месяца, следующего за месяцем завершения случая оказания медицинской помощи.

- ТФОМС по месту оказания медицинской помощи осуществляет расчеты за медицинскую помощь не позднее двадцати пяти рабочих дней с даты представления счета (реестра счетов) медицинской организацией с учетом результатов проведенного контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи.

- ТФОМС субъекта РФ, на территории которого лицо застраховано, осуществляет возмещение средств ТФОМС по месту оказания медицинской помощи не позднее двадцати пяти рабочих дней с даты получения счета (реестра счетов), предъявленного ТФОМС по месту оказания медицинской помощи, в соответствии с тарифами на оплату медицинской помощи, установленными для медицинской организации, оказавшей медицинскую помощь, с учетом результатов проведенного контроля.

Территориальные фонды осуществляют расчеты за медицинскую помощь, оказанную застрахованным лицам за пределами территории субъекта РФ, в котором они застрахованы, в объеме, установленном базовой программой, за счет средств нормированного страхового запаса ТФОМС.

При реализации механизма межтерриториальных расчетов возникают финансовые отношения между медицинской организацией и территориальным фондом напрямую, а не посредством страховой медицинской организации (СМО). Это связано с тем, что медицинская организация, не включенная в Перечень медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в системе ОМС стороннего субъекта, не может иметь договорные отношения с СМО данного субъекта. Общий срок взаиморасчетов между медицинской организацией и ТФОМС по месту оказания медицинской помощи, лицу, застрахованному за пределами субъекта, по истечении месяца завершения случая оказания медицинской помощи, составляют 35 дней. А взаиморасчеты между фондами ОМС составят еще 25 дней с учетом результатов проведенного контроля.

Напомним, что в случае лечения пациента, застрахованного в субъекте, механизм оплаты медицинской помощи отличается. В соответствии с договором между медицинской организацией и СМО, типовая форма которого утверждена приказом Минздрава России от 24.12.2012 № 1355н, медицинская организация направляет ежемесячно в СМО в срок до десятого числа текущего месяца заявку на авансирование в размере не более 50% от среднемесячного объема средств за последние 3 месяца, направляемых на оплату медицинской помощи. Также медицинская организация представляет в СМО в течение пяти рабочих дней месяца, следующего за отчетным, реестр счетов и счет на опла-

<sup>12</sup> Федеральный закон № 326-ФЗ, утвержденный 29 ноября 2010 года (в ред. Федеральных законов от 26.07.2019 №204-ФЗ) «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации».

<sup>13</sup> Приказ Минздрава России от 28.02.2019 №108н «Об утверждении Правил обязательного медицинского страхования» (Зарегистрировано в Минюсте России 17.05.2019 №54643).

ту медицинской помощи, оказанной застрахованным лицам.

Далее ТФОМС осуществляет перечисление целевых средств в СМО в течение пяти рабочих дней со дня получения заявки на авансирование в размере, установленном договором о финансовом обеспечении. И в течение трех рабочих дней со дня получения заявки на получение средств на оплату счетов с учетом ранее направленных средств на авансирование, но не более суммы целевых средств, рассчитанной, исходя из количества застрахованных лиц и дифференцированных подушевых нормативов.

СМО оплачивает медицинскую помощь, оказанную застрахованным лицам в пределах объемов медицинской помощи по территориальной программе ОМС, установленных решением Комиссии по разработке территориальной программы ОМС, с учетом результатов контроля объемов, сроков, качества и условий предоставления медицинской помощи, тарифов на оплату медицинской помощи по ОМС в течение трех рабочих дней после получения средств ОМС от ТФОМС путем перечисления указанных средств на расчетный счет организации<sup>14</sup>.

Таким образом, сроки расчетов с медицинской организацией за медицинскую помощь, оказанную застрахованным лицам за пределами субъекта и лицам, застрахованным в субъекте, примерно одинаковые (в пределах 30–35 дней) при соблюдении условий, указанных выше.

Этот факт позволяет использовать межтерриториальный расчет как рутинный механизм на фоне оптимальных тарифов, что и было реализовано на территории Кемеровской области. Тарифным соглашением в системе ОМС Кемеровской области на 2019 год установлены способы оплаты медицинской помощи, применяемые в Кемеровской области<sup>15</sup>. Оплата медицинской помощи, оказанной застрахованным лицам на территории Кемеровской области, производится по тарифам, установленным Тарифным соглашением, в пределах объемов и стоимости медицинской помощи, установленных решением Комиссии по разработке территориальной программы ОМС. Тарифы, установленные Тарифным соглашением, применяются также для межтерриториальных расчетов. Закупка радиофармпрепарата осуществляется за счет средств ОМС. При этом для корректных взаиморасчетов с СМО медицинской организацией ведется отдельный учет средств, использованных на закупку лекарственных препаратов для лечения пациентов из других субъектов, поскольку в данном случае медицинскую помощь оплачивает напрямую ТФОМС КО.

<sup>14</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ, от 24 декабря 2012 г. N1355н «Об утверждении формы типового договора на оказание и оплату медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию».

<sup>15</sup> Тарифное соглашение в системе обязательного медицинского страхования Кемеровской области на 2019 год. Решение Комиссии по разработке территориальной программы ОМС от 22.01.2019 г.

ГБУЗ КО «ОКОД», скорректировав тариф путем выделения подгрупп с 2019 г., получил возможность оказывать медицинскую помощь лицам, застрахованным за пределами Кемеровской области по механизму межтерриториальных оплат за застрахованное население по действующим тарифам, утвержденным тарифным соглашением Кемеровской области.

Реализация механизма межтерриториальных расчетов между ТФОМС по месту страхования и ТФОМС по месту оказания медицинской помощи чрезвычайно актуальна в части применения радионуклидных методов терапии, в том числе медицинской услуги А07.30.003.002 «Системная радионуклидная терапия радия (223Ra) хлоридом». Дело в том, что в настоящее время инфраструктура для проведения системной радионуклидной терапии, в частности радия (223Ra) хлоридом, в России развита пока еще недостаточно. Есть субъекты РФ, в которых на фоне существующей потребности в оказании медицинской помощи пациентам с КРПЖ с костными метастазами нет возможности оказания медицинской услуги А07.30.003.002 «Системная радионуклидная терапия радия (223Ra) хлоридом» по причине отсутствия отделений РНТ. Часть медицинских организаций субъектов РФ не лицензированы для работы с конкретными радиофармпрепаратами, либо находятся в процессе лицензирования.

В этих условиях использование механизма межтерриториальных расчетов в рутинной практике позволит получить доступ к современным методам ядерной медицины пациентам из субъектов, где эти методы лечения в настоящее время недоступны. Несмотря на то, что системой ОМС предусмотрен стандартный механизм межтерриториальных расчетов, позволяющий оказывать медицинскую помощь пациентам за пределами территории страхования, для медицинской организации важен достаточный уровень тарифов на соответствующие медицинские услуги. Положительный опыт оплат медицинской помощи по механизму межтерриториальных расчетов за застрахованное население за пределами Кемеровской области позволяет и в дальнейшем принимать иногородних пациентов в условиях дневного и круглосуточного стационара согласно утвержденному порядку направления пациентов, застрахованных в субъектах РФ в ГБУЗ КО «ОКОД».

Тем не менее важно развивать инфраструктуру в субъектах РФ для проведения системной РНТ, обращать пристальное внимание органов управления здравоохранением на необходимость обеспечения кадровым и технологическим потенциалом медицинские организации, оказывающие медицинские услуги пациентам онкологического профиля, так как существуют объективные ограничения диспансера в оказании медицинской услуги А07.30.003.002 «Системная радионуклидная терапия радия (223Ra) хлоридом» пациентам, связанные с лицензионными требованиями по количеству годового потребления радионуклидов, а также ограничения в месяц по использованию радионуклидных источников на рабочем месте.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время применение терапевтических радиофармпрепаратов является одним из наиболее эффективных методов лечения онкологических заболеваний. Однако возможности инфраструктуры и особенности государственного регулирования ограничивают применение методов лучевой терапии в субъектах РФ. В связи с этим многие медицинские организации по объективным причинам не могут оказывать часть медицинских услуг, включенных в КСГ по лучевой терапии онкологических заболеваний. В действующей модели КСГ возникают ситуации, когда затраты по отдельным КСГ лучевой терапии не могут быть сбалансированы на уровне установленных в субъекте РФ тарифов ОМС.

Механизмом решения данного вопроса на региональном уровне является корректировка тарифа путем выделения подгрупп или применения поправочных (повышающих) коэффициентов. Также для обеспечения доступа пациентов к РНТ в условиях ограниченной инфраструктуры необходимо использовать межтерриториальный расчет как рутинный механизм на фоне оптимальных тарифов. В Кемеровской области в 2019 году успешно использован этот опыт.

Данный подход может быть рекомендован для использования в субъектах РФ, сталкивающихся с аналогичными проблемами балансировки КСГ.

## Дополнительная информация

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** статья опубликована без финансовой поддержки.

**Статья поступила:** 18.11.2019 г.

**Принято к публикации:** 18.12.2019 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Зырянов С.К., Затолочина К.Э. Перспективы применения радионуклидных лекарственных препаратов при лечении злокачественных новообразований в РФ. *Качественная клиническая практика*. 2018; (2):51–57. DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10044.
2. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского,

- Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. 2019.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2019.
4. Деркач Е.В., Игнатьева В.И., Широкоград В.И., Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Свешникова Н.Д. Социально-экономическое бремя рака предстательной железы в Российской Федерации. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2012; (2):34–45.
5. Грицкевич А.А., Мишугин С.В., Русаков И.Г. Возможности применения Радия-223 в лечении рака предстательной железы. *Медицинский Совет*. 2017; (6):118–122. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-6-118-122.
6. Волкова М.И., Ольшанская А.С. Системная альфа-радиотерапия радиом-223: таргетное лечение больных кастрационно-резистентным раком предстательной железы с метастазами в кости. *Онкоурология* 2019; 15(2):134–142. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-134-142.
7. Авксентьева М.В., Омеляновский В.В., Петровский А.В., Давыдов М.И., Железнякова И.А., Тюляндин С.А. и др. Новые подходы к формированию клинико-статистических групп, объединяющих случаи госпитализации для лекарственного лечения злокачественных новообразований. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2018; (2):8–22. DOI: 10.31556/2219-0678.2018.32.2.008-022.
8. Авксентьева М.В., Федянин М.Ю., Петровский А.В., Трякин А.А. Методические рекомендации по использованию в медицинских организациях клинико-статистических групп для оплаты медицинской помощи больным со злокачественными новообразованиями. – М.: Ассоциация онкологов России, 2019.

## REFERENCES

1. Zyryanov S.K., Zatolochina K.E. Perspective for use of the radionuclide drugs in the treatment of malignant tumors in Russia. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2018; (2):51–57. (In Russ.) DOI: 10.24411/2588-0519-2018-10044.
2. Malignant neoplasms in the Russian Federation in 2018 (morbidity and mortality). ed. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. M.: MNI OI P.A. Gertsena. 2019. (In Russ.)
3. The state of cancer care for the population of Russia in 2017. ed. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Moscow: MNI OI P.A. Gertsena. 2019. (In Russ.)
4. Derkach EV, Ignatieva VI, Shirokorad VI, E.V. Derkach, V.I. Ignatieva, V.I. Shirokorad, Omelyanovskiy VV, Avxentyeva MV, Sveshnikova ND. Social and economic burden of prostate cancer in Russia. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2012; (2): 34–45 (In Russ.).
5. Gritskovich AA, Mishugin SV, Rusakov IG. Possibilities of radium-223 application in therapy of prostate gland cancer. *Medical Council (Meditsinskiy sovet)*. 2017; (6):118–122. (In Russ.) DOI: 10.21518/2079-701X-2017-6-118-122.
6. Volkova MI, Olshanskaya AS. Radium-223 systemic alpha-radiotherapy: targeted treatment of castration-resistant prostate cancer with bone metastases. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019; 15(2):134–142. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-134-142.
7. Avxentyeva MV, Omelyanovskiy VV, Petrovskiy AV, Davydov MI, Zheleznyakova IA, Tyulyandin SA et al. New Approaches to the Development of Diagnostic Related Groups for Cancer Pharmacotherapy in Russian Federation. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2018; (2):8–22. (In Russ.). DOI: 10.31556/2219-0678.2018.32.2.008-022.
8. Avxentyeva MV, Fedyanin MYu, Petrovskiy AV, Tryakin AA. Guidelines for using of diagnostic-related groups in medical organizations for cancer care payment. Moscow: Associaciya onkologov Rossii. 2019. (In Russ.)

## Сведения об авторах:

### Луценко Виктор Анатольевич

Главный врач ГБУЗ КО ОКОД, канд. мед. наук, врач высшей квалификационной категории

### Вялова Ксения Владимировна

Заместитель главного врача по лечебной части, врач высшей квалификационной категории

### Бульбенко Павел Васильевич

Заведующий радиологическим отделением № 3, врач-радиолог первой квалификационной категории

### Железнякова Инна Александровна

Заместитель генерального директора ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России

### Адрес для переписки:

Ул. Волгоградская, д. 35, Кемерово 650036, Российская Федерация

Тел.: +7 (3842) 54–14–98

E-mail: 05-guz-okod@kuzdrav.ru

## Authors:

### Lutsenko Viktor Anatolievich

Head physician of Kemerovo Regional Oncologic Dispensary, PhD, physician of superior expert category

### Vyalova Kseniya Vladimirovna

Deputy Head physician for medical treatment of Kemerovo Regional Oncologic Dispensary, physician of superior expert category

### Bulbenko Pavel Vasilyevich

Head of the radiological department № 3 of Kemerovo Regional Oncologic Dispensary, radiologist of the first expert category

### Zheleznyakova Inna Alexandrovna

Deputy Director, Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the MHRF

### Correspondence address:

Volgogradskaya str., 35, Kemerovo 650036, Russian Federation

Tel.: +7 (3842) 54–14–98

E-mail: 05-guz-okod@kuzdrav.ru

# Оптимизация работы научно-консультативного отделения онкологического центра

И.А. Дорошев<sup>1</sup>, И.С. Стилиди<sup>1</sup>, Ж.А. Завольская<sup>1</sup>, Д.А. Рябчиков<sup>1</sup>, Е.С. Волкова<sup>1</sup>,  
В.М. Кулушев<sup>1</sup>, Е.А. Кобякова<sup>1</sup>, А.М. Казаков<sup>1</sup>, С.А. Артемьев<sup>2</sup>, С.Н. Ильин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

<sup>2</sup>Государственная корпорация по атомной энергии «Росатом», Москва, Россия

В статье приведен пример успешной оптимизации работы научно-консультативного отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Подробно описаны все этапы данного процесса – от создания проектного офиса и выявления проблем до реализации методов их решения и оценки результатов. Итогом проведенной работы стало повышение качества оказываемой населению медицинской помощи, что является важнейшей задачей любого лечебного учреждения. Кроме того, данный опыт оптимизации может быть полезен для осуществления подобных мероприятий в других ЛПУ на территории России.

**Ключевые слова:** оптимизация, научно-консультативное отделение, бережливые технологии.

**Для цитирования:** Дорошев И.А., Стилиди И.С., Завольская Ж.А., Рябчиков Д.А., Волкова Е.С., Кулушев В.М., Кобякова Е.А., Казаков А.М., Артемьев С.А., Ильин С.Н. Оптимизация работы научно-консультативного отделения онкологического центра. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019;(4):35–39. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.38.4.035-039

## Optimization of the Research and Advisory Department of the Oncological Center

I.A. Doroshev<sup>1</sup>, I.S. Stilidi<sup>1</sup>, Z.A. Zavolskaia<sup>1</sup>, D.A. Riabchikov<sup>1</sup>, E.S. Volkova<sup>1</sup>,  
V.M. Kulushev<sup>1</sup>, E.A. Kobiakova<sup>1</sup>, A.M. Kazakov<sup>1</sup>, S.A. Artemev<sup>2</sup>, S.N. Ilin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Rosatom State Atomic Energy Corporation, Moscow, Russia

The article provides an example of a successful optimization of the work in a research and advisory department of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology Ministry of Health of Russia. All stages of this process are described in detail – from creating a project office and identifying problems to implementing methods for solving them and evaluating results. This work resulted in improving of the quality of medical care provided to the population, which is the most important task of any medical institution. In addition, this optimization experience may be useful for the implementation of similar activities in other health facilities in Russia.

**KEYWORDS:** optimization, research advisory department, thrifty technologies.

**For citation:** Doroshev IA, Stilidi IS, Zavolskaia ZA, Riabchikov DA, Volkova ES, Kulushev VM, Kobiakova EA, Kazakov AM, Artemev SA, Ilin SN. Optimization of the research and advisory department of the oncological center. Medical technologies. Assessment and Choice. 2019;(4):35–39. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.38.4.035-039

### ВВЕДЕНИЕ

Научно-консультативное отделение (НКО) – структурно-функциональный отдел «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Задачами НКО являются: первичные консультации профильными специалистами, повторные приемы, консультации при предоставлении медицинской документации, взаимодействие с диагностической службой и стационарными отделениями. Кроме того, в условиях НКО также осуществляется проведение ряда диагностических манипуляций – определение группы крови, резус-фактора, и ряда других исследований [1].

Большой (около 690 в день) и разнообразный поток пациентов требует отлаженной, корректной работы всего отдела, включая непосредственный прием врачей и, что не менее важно, грамотно построенную административную часть работы НКО. Кроме того, несомненно важным является обеспечение логистики движения пациентов и медицинских работников, позволяющее сократить временные и материальные потери.

Все вышеперечисленное входит в понятие оптимизации работы – получения максимальной эффективности производства (в данном случае производство – предоставление медицинских услуг населению) путем

организации рабочего процесса и избегания оказания убыточных услуг.

Применение так называемых «бережливых технологий» позволяет добиться максимального улучшения рабочего процесса (в данном случае – увеличить скорость и качество предоставления медицинских услуг населению) при минимальных дополнительных материальных инвестициях [2].

### Процесс реализации типового проекта

Суть любого процесса оптимизации заключается в решении определенных проблем, возникающих

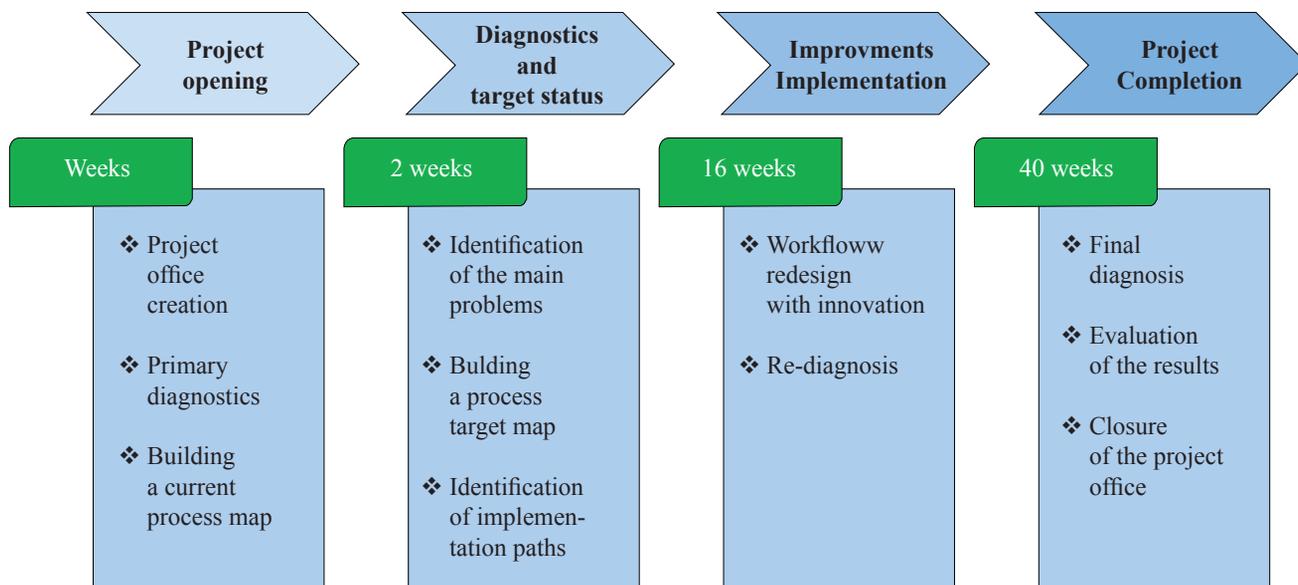
в процессе реализации производства. С данной целью создается типовой проект, включающий в себя создание проектного офиса (группа специалистов, обеспеченных необходимыми техническими средствами), разработку карточки проекта (текущее и целевое состояние процесса производства), диагностику и поиск проблем, различные методы решения выявленных проблем, внедрение наиболее подходящих методов решения выявленных проблем, итоговую диагностику и закрытие проекта [3]. В довольно сжатые сроки нами был создан подобный типовой проект по оптимизации работы научно-консультативного отделения (рисунок).



36

Этапы реализации типового проекта по оптимизации научно-консультативного отделения.

Stages of the standard project implementation for the optimization of the research advisory department.



## Основные проблемы, выявленные на этапе планирования оптимизации

На первоначальном этапе нами был создан проектный офис, куда вошли сотрудники НКО (старший и средний медперсонал) и специалисты из смежных подразделений и других институтов, имевшие опыт проведения подобных преобразований.

Необходимо было четко выделить проблемы, требующие корректировки, и перевести их в измеряемые величины – числовые, процентные и др., оцифровать, что позволит более наглядно сравнить результаты оптимизации с первоначальным состоянием, и, следовательно, оценить эффективность преобразований [4].

Нами были выявлены следующие проблемы:

1. Отсутствие необходимой навигации для пациентов, хаотичная нумерация кабинетов специалистов – затруднение нахождения пациентами необходимого кабинета и, как следствие, увеличение времени на прохождение обследования или получение консультации (лишние временные затраты от 5 до 10 минут).

2. Неэффективное информирование пациентов о работе НКО – отсутствие точного представления о порядке предоставления медицинских услуг в данном подразделении (возможные временные потери до 2 дней).

3. Нереализованная система записи на приемы врачей и все виды обследования – недостаточная мощность call-центра и отсутствие возможности online-записи (потеря до 2-3 дней).

4. Отсутствие возможности сдачи патоморфологических препаратов на территории НКО (до 1500 метров «лишнего пути» до отделения патологической анатомии – временные потери 20 минут).

5. Отсутствие возможности записи на все виды обследования, в том числе на пересмотр рентгенологических и патоморфологических исследований у одного администратора (потеря до 1 часа, а также «лишний путь» – до 1000 метров).

6. Несовершенное IT-сопровождение – устаревшая госпитальная информационная система, не отвечающая всем текущим потребностям (потеря до 15 минут врачом на 1 пациента), отсутствие электронного документооборота, отсутствие статистики, необходимость в бумажной амбулаторной карте при записи на осмотр.

Все временные потери были определены при помощи проведенного хронометража.

После этапа выявления проблем и их оцифровки были выработаны цели, достижение которых было запланировано после завершения процесса оптимизации:

I. Сокращение времени, затраченного на этапе записи на прием с 2–5 дней до 1 дня.

II. Сокращение «лишнего пути» пациентов с 1500 метров до 0.

III. Выделен лимит времени на первичного пациента – 30 минут и на повторного пациента – 15 минут.

IV. Сокращение временных потерь пациента на 1 посещение с 3,5 часов до 30 минут.

V. Реализована возможность записи на все виды обследования у одного администратора.

Как итог – повышение качества предоставляемых услуг и повышение удовлетворенности населения оказываемой медицинской помощью.

## Мероприятия по оптимизации

Для уменьшения временных потерь на этапе записи пациентов на прием была создана возможность записи через сайт онкоцентра, а также при помощи работы call-центра. Нами были наняты дополнительные специалисты службы call-центра и сформированы алгоритмы и скрипты для телефонистов. На сайте был размещен перечень анализов, с которыми пациентам необходимо обращаться в онкоцентр, их срок действия, а также предоставлен перечень документов, необходимых при оформлении медицинской карты. Кроме того, была проведена работа со специалистами call-центра, результатом которой стала возможность предоставления ими полной информации для пациентов относительно всех вопросов по предстоящему обследованию или госпитализации.

Для упрощения логистики движения пациентов было принято решение о переводе регистратур в режим работы по типу «одного окна» – предоставление всех видов услуг в пределах одной регистратуры, также было увеличено количество окон при помощи перепланировки помещений и косметического ремонта. Организация работы регистратуры по данному принципу хорошо зарекомендовало себя при использовании в условиях многофункциональных центров. Возможность предоставления всех спектров услуг в пределах каждой регистратуры позволило достичь равномерного распределения очередей и снизить время ожидания услуги для пациентов.

Для оптимизации маршрутизации пациентов была создана иллюстративно-навигационная разметка на стенах, а также размещены плакаты и стенды в непосредственной близости от регистратур для информирования пациентов о месте расположения тех или иных структурно-функциональных подразделений НКО. Представительству каждого из профильных отделений в НКО был присвоен свой цвет, в соответствии которому были выкрашены участки коридоров, в которых локализируются кабинеты профильных специалистов. Цветовые схемы с обозначением «цвет-отделение» были размещены на всех 4 этажах. Данный вариант навигации был выбран нами из-за его простоты и удобства для пациентов, а также невысоких финансовых затрат на его реализацию для создания нового имиджа отделения [5].

Кроме того, в 80% кабинетов были установлены дополнительные компьютеры для среднего медицинского персонала. Штат среднего медицинского персонала был увеличен на 20% для обеспечения 80% врачей НКО, нуждающихся в среднем медицинском персонале.

После предоставления пациентам возможности удаленной записи через сайт, а также предоставления на сайте актуальной информации, касающейся предстоящего обследования или госпитализации, повышения мощности и улучшения работы call-центра, за счет

энтузиазма сотрудников, стала возможным запись пациента на прием день в день. Временные потери пациентов на территории НКО были сокращены с 2,5 часа до 10–20 минут.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведение оптимизации требует создания проектного офиса, четкого выделения проблем, при возможности – их оцифровку, разработку и осуществление изменений. Именно это и было осуществлено в условиях НКО «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ. Конечным результатом оптимизации стало упрощение получения медицинской помощи для населения, что является одной из важнейших целей любого лечебного учреждения. Введенные преобразования не только станут современным стандартом, но и послужат платформой для дальнейшего улучшения работы НКО. Кроме того, мы считаем, что пример проведенной нами оптимизации может быть полезен для осуществления подобных мероприятий в других ЛПУ на территории России.

## Дополнительная информация

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** статья опубликована без финансовой поддержки.

**Статья поступила:** 28.08.2019 г.

**Принята к публикации:** 07.10.2019 г.

38

## Сведения об авторах:

### Дорошев Игорь Анатольевич

заместитель директора по организации медицинской деятельности, главный врач клинических институтов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, канд. мед. наук

### Стилиди Иван Сократович

директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, д-р мед. наук, профессор

### Завольская Жанна Александровна

заведующая научно-консультативным отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, канд. мед. наук

### Рябчиков Денис Анатольевич

ведущий научный сотрудник отделения оперативного лечения опухолей молочной железы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, д-р мед. наук

### Кулушев Вадим Маратович

ведущий научный сотрудник отделения колопроктологического № 3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, канд. мед. наук

### Кобякова Екатерина Александровна

главный врач НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, канд. мед. наук

## ЛИТЕРАТУРА

1. Сазонова Н.В., Воронович Е.А. Работа консультативно-диагностического отделения в условиях модернизации здравоохранения. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2014;58(2):14–7.
2. Lawal AK, Rotter T, Kinsman L, Sari N, Harrison L, Jeffery C, et al. Lean management in health care: definition, concepts, methodology and effects reported (systematic review protocol). *Syst Rev*. 2014;3:103. DOI: 10.1186/2046-4053-3-103.
3. Титов С.А., Новикова Н.А. Проектные офисы как элемент корпоративной системы управления проектами: анализ и классификация. *Вестник университета*, 2014;(14):251-8.
4. Improving Your Optimization Process the Toyota Way. Frosmo Ltd. Sep 8, 2015. URL: <https://medium.com/@Frosmo/improving-your-optimization-process-the-toyota-way-e70df5ba6c6d>
5. Hughes N, Pinchin J, Brown M, Shaw D. Navigating in large hospitals. *International Conference on Indoor Positioning and Indoor Navigation (IPIN)*. Banff, AB, 2015, pp. 1–9. DOI: 10.1109/IPIN.2015.7346758. URL: <http://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?tp=&arnumber=7346758&isnumber=7346746>

## REFERENCES

1. Sazonova NV, Voronovich EA. The work of the consultative and diagnostic department in the context of modernization of healthcare. *Healthcare Ros. Federation*. 2014;(2):14–17.
2. Lawal AK, Rotter T, Kinsman L, Sari N, Harrison L, Jeffery C, Kutz M, Khan MF, Flynn R. Lean management in health care: definition, concepts, methodology and effects reported (systematic review protocol). *Syst Rev*. 2014 Sep 19;3:103. DOI: 10.1186/2046-4053-3-103.
3. Titov SA, Novikova NA. Project Offices as an Element of the Corporate Project Management System: Analysis and Classification. *University Bulletin*, 2014;(14):251–8.
4. Improving Your Optimization Process the Toyota Way. Frosmo Ltd. Sep 8, 2015. URL: <https://medium.com/@Frosmo/improving-your-optimization-process-the-toyota-way-e70df5ba6c6d>
5. Hughes N, Pinchin J, Brown M, Shaw D. Navigating in large hospitals. *International Conference on Indoor Positioning and Indoor Navigation (IPIN)*. Banff, AB, 2015, pp. 1–9. DOI: 10.1109/IPIN.2015.7346758. URL: <http://ieeexplore.ieee.org/stamp/stamp.jsp?tp=&arnumber=7346758&isnumber=7346746>

## Authors:

### Doroshev Igor Anatolevich

Deputy Director for Organization of Medical Activities, Head Doctor of Clinical Institutes N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ph D.

### Stilidi Ivan Sokratovich

Director of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Doctor of Medical Sciences, Professor

### Zavolskaia Zhanna Aleksandrovna

Head of Scientific Advisory Division N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ph D.

### Riabchikov Denis Anatolevich

Leading Researcher, Department of Surgical Treatment of Breast Tumors N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Doctor of Medical Sciences

### Kulushev Vadim Maratovich

Leading Researcher, Department of Coloproctology No. 3 N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ph D.

### Kobiakova Ekaterina Aleksandrovna

Chief Physician, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology Ministry of Health of Russia, Ph D.

**Казakov Алексей Михайлович**

клинический ординатор отделения химиотерапевтического № 17  
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Волкова Елена Сергеевна**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Артемьев Сергей Александрович**

государственная корпорация по атомной энергии «Росатом», Москва,  
Россия

**Ильин Сергей Николаевич**

государственная корпорация по атомной энергии «Росатом», Москва,  
Россия

**Адрес для переписки:**

Ул. Ельнинская, д. 9, кв. 5, Москва 121552, Российская Федерация

Тел.: +7(909) 623-36-30

E-mail: kazakovich873@gmail.com

**Kazakov Aleksei Mikhailovich**

Clinical Resident of the Department of Chemotherapy No. 17  
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology Ministry  
of Health of Russia.

**Volkova Elena Sergeevna**

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology Ministry  
of Health of Russia.

**Artemev Sergei Aleksandrovich**

«Rosatom» State Atomic Energy Corporation, Moscow, Russia

**Ilin Sergei Nikolaevich**

«Rosatom» State Atomic Energy Corporation, Moscow, Russia

**Address for correspondence:**

Yelninskaya str., 9, fl. 5, Moscow 121552, Russian Federation

Tel.: +7(909) 623-36-30

E-mail: kazakovich873@gmail.com

## Юридические аспекты проведения неинтервенционных исследований

Т.А. Гольдина<sup>1</sup>, Н.И. Суворов<sup>2</sup>, А.В. Ремизова<sup>2</sup>, Д.С. Жигунова<sup>3</sup>, О.Н. Морылева<sup>3</sup>, В.А. Кречиков<sup>4</sup>, И.С. Мурашко<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Санофи-Авентис, Москва, Россия

<sup>2</sup> Такеда Фармасьютикалс, Москва, Россия

<sup>3</sup> Лиганд Ресерч, Москва, Россия

<sup>4</sup> Кромос Фарма, Москва, Россия

В России в последнее время возрастает интерес к проведению неинтервенционных исследований (НИ), однако пробелы в их правовом регулировании приводят к тому, что многие медицинские учреждения и специалисты здравоохранения отказываются от участия в этом виде активностей. В работе проводится анализ подобных отказов и обсуждается ряд юридических аспектов, таких как заключение договоров с медицинскими организациями, заключение договоров с исследователями, вопросы защиты персональных данных, а также проводится краткий сравнительный анализ требований к проведению неинтервенционных исследований в странах Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Для преодоления барьеров в организации НИ необходима выработка общих критериев/понятий не только на уровне фармацевтических компаний, но и на уровне профессиональных медицинских сообществ с последующим обучением специалистов и организаторов здравоохранения всех уровней различным аспектам проведения НИ. Данная статья будет полезна всем специалистам здравоохранения, в особенности врачам-исследователям, и лицам, принимающим решение о проведении НИ на базе медицинских учреждений.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** неинтервенционные исследования, законодательство, договоры.

**Для цитирования:** Гольдина Т.А., Суворов Н.И., Ремизова А.В., Жигунова Д.С., Морылева О.Н., Кречиков В.А., Мурашко И.С. Юридические аспекты проведения неинтервенционных исследований. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019;(4):40–48. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.38.4.040-048

## Legal Aspects of Non-Interventional Studies Conduction

T.A. Goldina<sup>1</sup>, N.I. Suvorov<sup>2</sup>, A.V. Remizova<sup>2</sup>, D.S. Zhigunova<sup>3</sup>, O.N. Moryleva<sup>3</sup>, V.A. Krechikov<sup>4</sup>, I.S. Murashko<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Sanofi-Aventis, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Takeda Pharmaceuticals, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Ligand Research, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Kromos Pharma, Moscow, Russia

Even though in Russia there has been a growing interest in conducting non-interventional studies (NIS) in recent years, the existence of gaps in their legal regulation leads to the fact that many medical institutions and healthcare professionals refuse to participate in this type of activities. This paper analyzes such refusals and discusses several legal aspects, such as the contracting with medical organizations and investigators, issues of personal data protection, as well as a brief comparative analysis of the requirements for non-intervention trials in the EEU countries. To overcome the organizational barriers of NIS, it is necessary to develop common criteria/concepts at both pharmaceutical companies and professional medical communities levels, with the subsequent training of healthcare professionals and organizers on various aspects of NIS. This article will be helpful for all healthcare professionals, especially physicians, researchers and decision-makers, who decide to conduct NIS at medical institutions.

**KEYWORDS:** non-interventional studies, legislation, contracts.

**For citation:** Goldina TA, Suvorov NI, Remizova AV, Zhigunova DS, Moryleva ON, Krechikov VA, Murashko IS. Legal aspects of non-interventional studies conduction. Medical Technologies Assessment and Choice. 2019;(4):40–48. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.38.4.040-048

### ВВЕДЕНИЕ

Исследования эффективности и безопасности лекарственных препаратов, проводимые фармацевтическими компаниями, актуальны даже после того, как препарат получил одобрение уполномоченных органов власти

в сфере здравоохранения и регистрационное удостоверение. Данные, полученные в процессе применения лекарственного препарата в реальной клинической практике, могут оказать существенную помощь при выявлении особенностей его применения у определенных групп лиц, планировании расширения показаний, изуче-

нии лекарственного взаимодействия, режимов терапии, получении новых данных по безопасности и прочее.

Определенная часть исследований рутинной клинической практики охватывает длительные периоды времени и позволяет более точно определять затраченные финансовые средства на терапию заболевания. Поэтому результаты этих исследований можно применять для дальнейшего анализа оценки технологий здравоохранения, а также для определения приоритетов развития как отдельных компаний, так и фармацевтической отрасли в целом [1].

Более того, если говорить о лекарственном препарате с точки зрения комплексной оценки, включающей, кроме данных об эффективности и безопасности препарата, также анализ выгоды, рисков и соотношения цены и качества, то очевидно, что в настоящее время не обойтись также без данных об экономической эффективности, основанных на анализе затрат на лечение пациентов и эффективности результатов терапии. Понимание этих преимуществ, стремительное увеличение объема и точности данных, а также увеличение доступности различных электронных медицинских (клинических и лабораторных) баз данных в сочетании с ростом потребности в качественной эпидемиологической информации привели в последнее время к росту заинтересованности в проведении неинтервенционных исследований (НИ) [2].

Так, в России, по данным реестра клинических исследований Национального института здоровья США, в период с 01.01.2007 по 31.12.2018 г. было зарегистрировано 339 неинтервенционных (наблюдательных) исследований<sup>1</sup>.

Выступая спонсорами и организаторами такого рода исследований со стороны фармацевтических компаний, мы сталкиваемся с определенными сложностями на разных этапах проведения НИ. В данной статье мы хотели бы подробнее остановиться на вопросах этического и регуляторного одобрения, а также на некоторых юридических аспектах, на которые стоит обратить внимание всем участникам исследований, особенно врачам-исследователям и лицам, принимающим решение о проведении НИ на базе медицинских учреждений.

### Терминология и нормативно-правовое регулирование в России

В нашей предыдущей статье, посвященной исследованиям рутинной практики, мы уже поднимали вопрос о проблемах с терминологией и недостаточностью нормативно-правового регулирования в отношении НИ [2].

Основной закон в сфере регулирования обращения лекарственных средств в Российской Федерации – Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ – среди основных

понятий, используемых в данном законе, не содержит термина, который мог бы быть применим к НИ, и, соответственно, распространяет свое действие только на доклинические и клинические исследования<sup>2</sup>.

Только 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 «неинтервенционное исследование». Обращаем внимание, что Правилами надлежащей клинической практики ЕАЭС вводится термин «неинтервенционное клиническое исследование» (non-interventional clinical study), тогда как Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС содержат аналогичное определение, но без слова «клиническое» – «неинтервенционное исследование» (non-interventional study, NIS)<sup>3,4</sup>. Рассматривая вопросы нормативно-правового регулирования в данной статье, мы будем использовать именно термин «неинтервенционное исследование», вкладывая в данное понятие основные признаки НИ, основываясь на определениях, содержащихся в Правилах надлежащей клинической практики и Правилах надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС.

Несмотря на наличие термина «неинтервенционное исследование» в нормативно-правовых актах, в настоящий момент нет специальных положений, регулирующих вопросы планирования и проведения таких исследований. Правила надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС описывают только требования к сообщениям о нежелательных явлениях при проведении НИ, но не определяют процесс организации НИ в целом<sup>4</sup>. Данная ситуация приводит, по сути, к саморегуляции со стороны фармацевтической отрасли и всех заинтересованных участников, которые при проведении НИ руководствуются: (1) Кодексом надлежащей практики Ассоциации международных фармацевтических производителей (АИРМ) [раздел V «Исследования фармацевтических продуктов»], однако он применим только для компаний-членов АИРМ; (2) внутренними стандартными операционными процедурами фармацевтических компаний и контрактных исследовательских организаций (КИО); (3) собственными представлениями участников [2]. Необходимо подчеркнуть, что проведение как интервенционных клинических, так и НИ, должно преследовать своей целью ответ на нерешенные научно-медицинские вопросы, такие как, например, определение эффективности или безопасности терапии, сбор эпидемиологических данных, оценка фармакоэкономических показателей, приверженности режиму лечения и т.д. Важно особо отметить, что согласно Кодексу надлежащей

<sup>2</sup> Об обращении лекарственных средств: федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ; в ред. от 04.06.2018.

<sup>3</sup> Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г., № 87.

<sup>4</sup> Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г., № 79.

<sup>1</sup> URL: [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cntry=RU&strd\\_s=01%2F01%2F2007&strd\\_e=07%2F12%2F2020&Search=Apply&recrs=b&recrs=a&recrs=f&recrs=d&recrs=g&recrs=h&recrs=e&recrs=i&recrs=m&ge\\_v=&gndr=&type=Obsr&rslt=](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cntry=RU&strd_s=01%2F01%2F2007&strd_e=07%2F12%2F2020&Search=Apply&recrs=b&recrs=a&recrs=f&recrs=d&recrs=g&recrs=h&recrs=e&recrs=i&recrs=m&ge_v=&gndr=&type=Obsr&rslt=)

практики АИРМ, участие организаций здравоохранения и специалистов здравоохранения в пострегистрационном исследовании не должно быть побуждающим фактором к рекомендации/назначению, приобретению, продаже и использованию какого-либо конкретного фармацевтического продукта<sup>5</sup>.

Пробелы в нормативно-правовом регулировании приводят и к отсутствию единообразной юридической практики организации НИ. Так, в отношении клинических исследований, Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» №61-ФЗ четко определена необходимость заключения с медицинской организацией договора о проведении клинического исследования: в соответствии со статьей 41 договор о проведении клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения заключается между организацией, получившей разрешение уполномоченного органа на организацию проведения такого исследования, и медицинской организацией, осуществляющей проведение такого исследования<sup>2</sup>. Кроме того, пунктом 2 указанной статьи закреплены существенные условия такого договора: 1) условия и сроки проведения исследования; 2) определение общей стоимости программы исследования с указанием суммы, предназначающейся для выплат исследователям, со-исследователям; 3) определение формы представления результатов исследования в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти.

Однако в отношении НИ такой определенности нет, поскольку, как было указано выше, они не попадают под действие данного федерального закона. Таким образом, прямых законодательных требований в России о заключении договора с медицинским учреждением организацией для проведения НИ нет. Это ставит перед сторонами, участвующими в организации и проведении подобного рода исследований, вопросы о том, каким образом им следует оформить проведение исследования: заключать договор с медицинской организацией или возможно заключение договора только с исследователем; должны ли быть такие договоры возмездными или они могут носить безвозмездный характер.

### Нормативно-правовое регулирование в республиках Беларусь и Казахстан

С развитием направления НИ, а также после подписания соглашения между государствами-членами о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС, многие компании-спонсоры стали заинтересованы в проведении этих исследований не только на территории Российской Федерации, но и в странах СНГ, в первую очередь в Беларуси и Казахстане. В этой связи также возникает вопрос о наличии нормативно-правового регулирования проведения НИ в данных странах. В таблице 1 сведены основные тре-

бования к проведению НИ в Беларуси и Казахстане; их детальное рассмотрение, в том числе и в других странах СНГ, может являться темой отдельной публикации.

Таким образом, в законодательстве России, Беларуси и Казахстана есть как общие аспекты, так и значительно различающиеся. Термин «НИ» определяется Правилами надлежащей клинической практики и Правилами надлежащей практики ЕАЭС<sup>3,4</sup>. Проведение этической экспертизы НИ является обязательной во всех трех странах, но могут быть различия в способах. Наиболее значительно отличается регулирование в Казахстане, где НИ обязательно должны быть одобрены в регуляторных инстанциях и заключение договоров регламентируется законодательством.

### Заключение договоров с медицинскими организациями

Общие положения Правил надлежащей клинической практики ЕАЭС содержат оговорку о том, что принципы, установленные данным документом, применимы также и к иным исследованиям, которые могут оказать влияние на безопасность и благополучие человека, выступающего в качестве субъекта исследований. В связи с этим представляется целесообразным изучить более детально нормы данных Правил в части договорных аспектов проведения исследований применительно к НИ.

При анализе положений Правил на предмет необходимости наличия договорных отношений между спонсором и/или КИО и учреждением, в котором проводится исследование, а также с исследователем, выявлено отсутствие прямых требований к заключению договора и с учреждением, и с исследователем. Так, например, пункт 4.5.1. Правил в подтверждение договоренности о том, что исследование будет проводиться в соответствии с протоколом, предусматривает подписание протокола или отдельного договора с исследователем (медицинским учреждением), что означает «и (или)», так как в разделе 1 Правил специально определено, что «исследователь (медицинское учреждение) (investigator (institution))» – исследователь и (или) организация (в зависимости от применения понятия). В пункте 5.1.4. также указывается, что «договоры между спонсором и исследователем (медицинским учреждением) или любой другой участвующей в исследовании стороной должны быть составлены в письменной форме как часть протокола или в качестве самостоятельных документов». Также, анализ Правил надлежащей клинической практики ЕАЭС свидетельствует, что в них не содержится требований о возмездности или безвозмездности договора с исследователем и/или учреждением, а лишь упомянуто, что договор может содержать «финансовые аспекты» при необходимости.

Заключение договора с исследователем или медицинским учреждением может потребоваться для того, чтобы согласовать основные права и обязанности сторон, а также зафиксировать иные обязательства сторон, которые не отражены в протоколе исследования. Так, Правила надлежащей клинической практики налагают

<sup>5</sup> Кодекс надлежащей практики Ассоциации международных фармацевтических производителей (АИРМ) от 30.11.2015 г. Доступно по адресу: <http://www.aipm.org/etics/>

Таблица 1 | Требования к проведению НИ в странах ЕАЭС

Table 1 | Requirements for conducting non-interventional studies (NIS) in EEU countries

Область регулирования / Regulation field	Россия / Russia	Казахстан / Kazakhstan	Беларусь / Belarus
Общее определение НИ / General NIS definition	Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза <sup>1</sup> , Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза <sup>2</sup> / Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union, Rules of Good Clinical Practice of the Eurasian Economic Union		
Определение НИ в других нормативно-правовых документах / Definition of NIS in other regulatory documents	Нет / No	Приказ МЗ РК от 2 апреля 2018 года № 142 <sup>3</sup> / Order of MoH RK from April 22018 № 142	Технический кодекс установившейся практики «Надлежащая практика фармаконадзора» <sup>4</sup> / Technical Code of Established Practice "Good Pharmacovigilance Practice"
Регуляторные органы, выдающие разрешение на проведение НИ / Regulatory authorities issuing permits for NIS	Нет / No	Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Республиканский центр развития здравоохранения» МЗ РК / Republican State Enterprise on the Rights of Economic Management "Republican Centre for Healthcare Development" of MoH RK	Нет / No
Этическая экспертиза / Ethics Expertise	Обязательна / Mandatory		
Независимый этический комитет (НЭК) / Independent Ethics Committee (IEC)	Например, Межрегиональный Независимый Этический Комитет при автономной некоммерческой организации «Институт клинической фармакологии» / For example, Interregional Independent Ethical Committee under the autonomous non-profit organization "Institute of Clinical Pharmacology"	Центральная комиссия по вопросам этики при Республиканском государственном предприятии на праве хозяйственного ведения «Республиканский центр развития здравоохранения» МЗ РК / Central Committee for Ethical Issues under the Republican state enterprise on the rights of Economic Management "Republican Centre for Healthcare Development" MoH RK	Да, только в случае отсутствия ЛЭК при медицинской учреждении / Yes, but only in case of absence of LEC at a medical institution
Локальные этические комитеты (ЛЭК) / Local Ethics Committees (LEC)	Не обязательно получать одновременно одобрение НЭК + ЛЭКи. Рассмотрение в ЛЭКах происходит в зависимости от стандартных операционных процедур ЛЭКов / Approval from both IEC and LEC is not necessary. Consideration in LEC is conducted dependent on standard operational procedures		Обязательно, в случае отсутствия на базе учреждения ЛЭК необходимо одобрение НЭК / Mandatory, in case of absence of LEC at an institution approval from IEC is necessary
Обязательность наличия сертификатов GCP у исследователей / Obligation of investigators to have GCP certificates	Нет / No	Да / Yes	Нет / No
Законодательное требование заключать договоры / Legal requirement to conclude a contract	Нет / No	Да / Yes	Нет / No

<sup>1</sup> Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза, утверждены решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г., № 87

<sup>2</sup> Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза, утверждены решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г., № 79

<sup>3</sup> Приказ МЗ РК от 2 апреля 2018 года № 142 «Об утверждении правил проведения медико-биологических экспериментов, доклинических (неклинических) и клинических исследований, а также требования к доклиническим и клиническим базам»

<sup>4</sup> Технический кодекс установившейся практики «Надлежащая практика фармаконадзора» ТКП 564-2015 (33050) от 04.06.2015 № 80

Таблица 1 (окончание)

Область регулирования / Regulation field	Россия / Russia	Казахстан / Kazakhstan	Беларусь / Belarus
Защита персональных данных / Personal data protection	Федеральный закон «О персональных данных» № 152-ФЗ от 27.06.2006 г. <sup>5</sup> / Federal law "On personal data" № 152-FL from 27.06.2006	Закон Республики Казахстан от 21 мая 2013 года № 94-V <sup>6</sup> / Law of Republic of Kazakhstan from May 21 2013 № 94-V	Технический кодекс установившейся практики «Надлежащая клиническая практика» <sup>7</sup> / Technical Code of Established Practice "Good Clinical Practice"

<sup>5</sup> Федеральный закон «О персональных данных» № 152-ФЗ от 27.06.2006 г.

<sup>6</sup> Закон Республики Казахстан от 21 мая 2013 года № 94-V «О персональных данных и их защите».

<sup>7</sup> Технический кодекс установившейся практики «Надлежащая клиническая практика» ТКП 184–2009(02040) от 07.05.2009 № 50 (в редакции постановления Минздрава от 04.05.2012 № 44 с измененными внесенными постановлениями Минздрава от 06.06.2012 № 60).

определенные обязанности на спонсора. В частности, в соответствии с п. 5.6.3 Правил, спонсор отвечает за получение согласия исследователя (медицинского учреждения) на ряд условий: проведение исследования в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики и протоколом; соблюдение процедуры регистрации (представления) данных; проведение мониторинга, аудита и инспекций; хранение основных документов, связанных с исследованием, на протяжении срока, определенного спонсором.

В Правилах надлежащей клинической практики отдельно указано, что спонсор и исследователь (медицинское учреждение) должны подписать документ, подтверждающий это согласие. Таким документом может быть договор или иное соглашение между сторонами. Но, поскольку по тексту данных Правил исследователь и медицинское учреждение упоминаются вместе в значении «и/или», вопрос о том, с кем необходимо подписывать такой документ, остается неразрешенным. Представляется, что такое согласие может быть получено как через учреждение, так и через исследователя. Однако в данном случае встает вопрос о том, уполномочен ли исследователь принимать решение, например, о предоставлении прямого доступа во все участвующие центры и ко всем первичным данным в целях их мониторинга и аудита.

Полагаем, что договор/соглашение могут быть подписаны только с исследователем, если в таком документе будет прописана обязанность исследователя получить согласие медицинского учреждения, на базе которого проводится исследование, на предоставление такого доступа. В настоящее время, при отсутствии детального регулирования взаимодействия участников исследования, складывается неоднородная практика, которая зависит от требований и стандартов конкретной фармацевтической компании, КИО или медицинского учреждения. Так, например, подход к подписанию договоров с медицинскими организациями может определяться отсутствием необходимости в прямом доступе к первичным данным в НИ, в которых отсутствуют мониторинг и аудит как системы обеспечения качества.

### Анализ отказов медицинских учреждений и исследователей в подписании договоров на проведение НИ

В июне 2018 компания IQVIA провела исследование «Определение Fair Market Value при проведении пост-регистрационных неинтервенционных исследований в России». В исследовании приняло участие 11 фармацевтических компаний (отделы клинических исследований и медицинские отделы) и 1 контрактно-исследовательская организация (КИО). Общее оцениваемое респондентами количество НИ – 50.

Основными терапевтическими областями, в которых проводятся исследования, являются диабет, кардиология и онкология (47% от общего числа проводимых исследований), за ними следуют исследования в гастроэнтерологии, гинекологии, редких заболеваниях и рассеянный склероз (22%). 67% респондентов заключают договоры с медицинскими организациями при проведении НИ, несмотря на то, что это напрямую не требуется законодательно. Среди компаний, заключающих договоры, 33% организуют процесс подписания договоров своими силами, а 67% – нанимают КИО.

Таким образом, в России уже сформировалась обширная практика заключения договоров с медицинскими организациями. Однако неопределенность, связанная с пробелами в правовом регулировании, приводит к тому, что многие медицинские учреждения и специалисты здравоохранения отказываются от участия в НИ. В данной работе мы проанализировали статистику подобных отказов.

В анализ включено 6 НИ (2 международных и 4 локальных), спонсорами которых являлись крупные международные фармацевтические компании с участием российских КИО. Исследования проводились в области кардиологии, эндокринологии и гастроэнтерологии; включение первого пациента было в 2015–2018 гг. Во всех исследованиях подписание контракта с медицинским учреждением и проведение мониторинга в исследовательских центрах было обязательным требованием компании-спонсора. Анализ данных проводился по исследовательским центрам, находящимся в России.

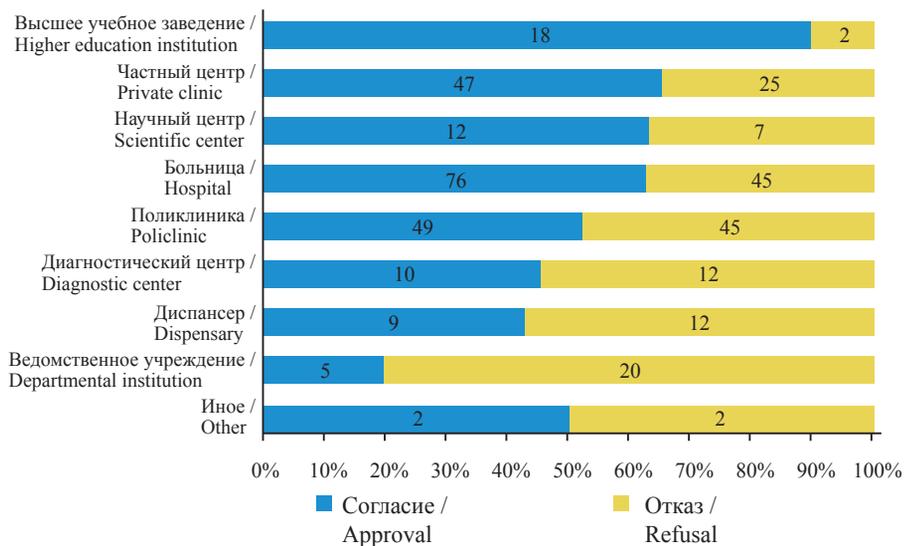


Рисунок 1

Количество подписанных договоров с медицинскими учреждениями и отказов от участия в зависимости от типа учреждения.

Figure 1

Number of signed contracts with medical institutions and refusals to participate depending on the type of institution.

Участие в исследованиях было предложено 398 медицинским организациям: 170 медицинских учреждений (42,7%) отказались участвовать, 228 исследовательских центров (57,3%) из 59 городов приняли участие. Для дальнейшего анализа все медицинские учреждения были распределены по следующим группам: частные центры (индивидуальные и сети клиник), поликлиники, больницы (городские, областные, краевые, республиканские, больницы скорой медицинской помощи), ведомственные учреждения (поликлиники, больницы, медсанчасти), диагностические центры, диспансеры, научные центры (региональные и федеральные), высшие учебные заведения (вузы).

Наиболее высокий процент заключения договоров на проведение исследования был в вузах, научных центрах, частных центрах и больницах; сложнее всего было получить согласие на участие в ведомственных учреждениях (рис. 1).

В целом, более половины (60%) отказов (102 случая) были получены на уровне медицинских учреждений, в 24,7% (42 случая) – на уровне исследователей, в 11,2% (19 случаев) – спонсор отказался от проведения переговоров с учреждением, в 4,1% у авторов данной статьи не сохранилось данных (рис. 2).

Для более глубокого понимания причин отказов был проведен дополнительный анализ данных, включающих должность сотрудника медицинского учреждения, который утверждал отказ, и обоснование отказа.

В группе «отказ медицинских учреждений» в подавляющем большинстве (85%, 87 случаев) отклонение предложения наблюдалось на уровне руководства учреждения (главный врач/директор, заместитель главного врача, клинический фармаколог), в 8 случаях – на уровне юридического отдела, в 5 случаях – на уровне финансово-экономических отделов, в 1 случае – на уровне заведующего отделением, и еще по 1 случаю – нет данных. Из 42 отказов в группе «отказ исследователя» 28 несогласий получено непосредственно от потенциальных исследователей, 14 – от заведующих отделениями. Причины отказов представлены в таблице 2.

Таким образом, одной из наиболее частых причин для отказов является отсутствие ясности юридических аспектов проведения НИ. Среди обоснований, разъясняющих отказ медицинских учреждений по причинам юридического характера, наиболее часто указывались: отсутствие аккредитации на проведение исследований, отсутствие регламентации проведения НИ в законодательстве, отсутствие разрешения на проведение иссле-

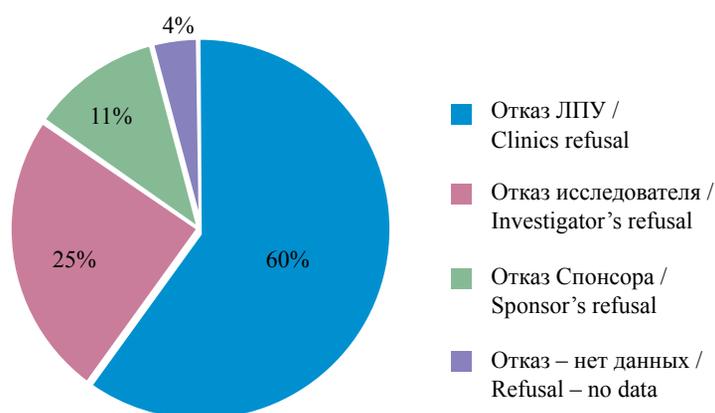


Рисунок 2

Причины отказов от участия в НИ.

Figure 2

Reasons for refusing to participate in NIS.

**Таблица 2** | Причины отказов от участия в НИ, представленные медицинскими учреждениями и исследователями**Table 2** | Reasons for refusals to participate in NIS provided by medical institutions and investigators

Причина / Reason	Медицинское учреждение / Clinical site	Исследователи / Investigators
Причины юридического характера / Legal reasons	31	6
Нежелание развивать направление НИ / Unwillingness to develop the area of NIS	25	3
Без обоснования / нет данных No justification / no data	19	8
Низкая оплата / Low payment	12	1
Отсутствие возможности включить необходимое число пациентов / Enable to include the required number of patients	9	6
Отсутствие закупок препарата/рутинной практики назначения препарата в медицинском учреждении / Lack of procurement of the drug and/or its routine prescribing practices in clinical site	4	14
Иное / Other	2	4

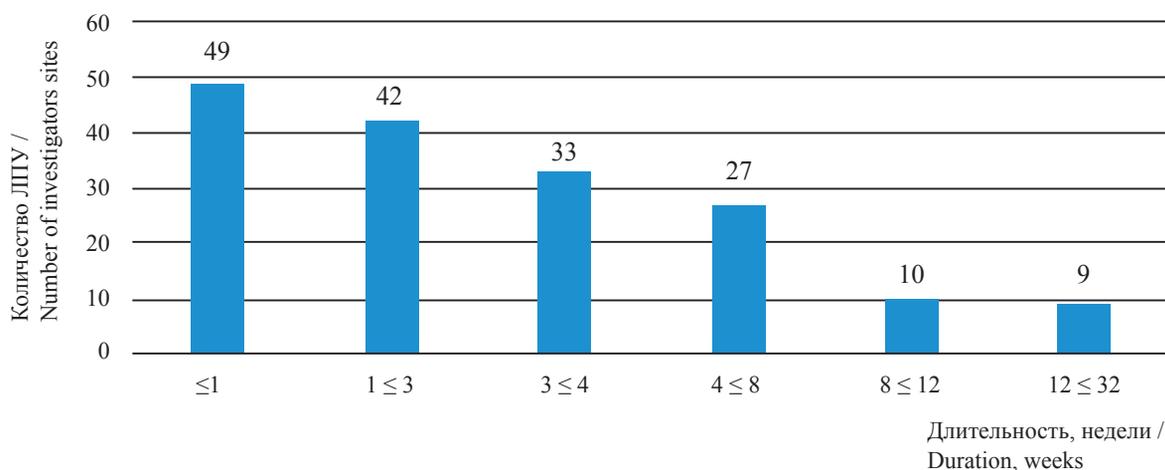
дования от областного Министерства здравоохранения, страх проверок и опасение нарушения законодательства. В совокупности с обозначенным нежеланием развивать направление НИ, эти две причины составляют почти 40% всех обоснований отказов.

Еще одним важным критерием оценки ситуации с привлечением к участию в НИ является длительность переговоров. В 29% (49 случаев – 21 отказ исследователя и 28 отказ медицинского учреждения) случаев переговоры по участию учреждения/исследователя в исследовании длились не более 1 недели (рис. 3).

Кроме того, при обсуждении вопросов проведения исследования вызывает большие затруднения определение типа договора, который должен быть заключен для проведения НИ. Следует отметить, что с подобными проблемами спонсоры сталкиваются не только при проведении НИ, но и при проведении клинических исследований. Связано это с отсутствием понимания у администрации медицинских учреждений того, что такое

клиническое исследование, а также с опасениями, что исследования отнимут много времени и значительно отвлекут врачей от повседневной работы [3].

Как следствие этого, огромное количество времени и сил тратится на разъяснения и убеждения в правомочности заключения договоров на проведение исследований такого рода, значительно затягивается рассмотрение договоров со стороны руководства медицинских учреждений, их юридических и финансовых отделов. В такой ситуации представляется особенно ценным изучение юридических аспектов оформления взаимоотношений участников исследования. В отношении НИ решение о заключении договора с исследователем и/или медицинским учреждением может приниматься в каждом конкретном случае в зависимости от требований того или иного учреждения, а также практики и внутренних процедур компании-спонсора, при этом возмездность договора также в большой степени зависит от договоренности сторон.

**Рисунок 3** | Длительность переговоров с отказавшимися медицинскими учреждениями и исследователями.**Figure 3** | Duration of negotiations with refused clinical sites and investigators.

## Персональные данные в НИ

Вопрос обработки персональных данных в рамках НИ заслуживает особого внимания, поскольку при проведении исследований лекарственных препаратов неизбежно возникает необходимость в обработке данных о состоянии здоровья пациентов, которые в соответствии с Федеральным законом «О персональных данных» № 152-ФЗ от 27.06.2006 г. относятся к специальной категории персональных данных в силу их значимости: в случае их разглашения для пациента могут наступить серьезные негативные последствия<sup>6</sup>. Аналогичное законодательство существует в Беларуси и Казахстане (см. таблицу 1).

Проведение как интервенционных клинических, так и НИ, и связанный с ними сбор данных требуют особого внимания к такой чувствительной теме, как раскрытие конфиденциальной медицинской информации, а также поднимают важные вопросы доступа и защиты личной информации пациентов. Любая комбинация данных, которая может привести к идентификации личности, такая как, например, номер истории болезни, дата рождения, инициалы и пр., должна быть удалена перед этапом анализа и обсуждения результатов. Защита конфиденциальности должна быть четко обозначена в протоколе исследования, информированном согласии пациента и прочих основных документах исследования. Данная проблема наиболее актуальна в рамках мониторинговых активностей. По своей сути, мониторинг и аудит подразумевают под собой предоставление доступа третьим лицам (например, уполномоченным сотрудниками спонсора и/или КИО) к первичным данным (документации), к которым относятся и медицинские данные.

В п. 5.15.1 Правил надлежащей клинической практики указано, что в протоколе или ином соглашении должна быть предусмотрена обязанность исследователя (медицинского учреждения) обеспечить прямой доступ к таким данным<sup>4</sup>. Если исходить из того, что согласие на прямой доступ к медицинским данным может быть получено и через исследователя, возникает вопрос о соответствии такого вывода законодательству о персональных данных, поскольку в соответствии с законом о персональных данных оператором данных будет являться медицинское учреждение. При этом, если физическое лицо (исследователь) будет использовать персональные данные в своих целях без ведома организации, то его можно будет признать оператором с возложением всех соответствующих обязанностей и ответственности, однако сама организация (учреждение) также будет нести ответственность за действия такого работника на основании п. 1. ст. 1086 Гражданского кодекса Российской Федерации. В данном случае можно говорить о вине организации, выразившейся в том, что она не смогла принять необходимые меры безопасности, направленные на предотвращение несанкционированного доступа и обработки персональных данных своими работниками.

Именно поэтому законодательством предъявляются повышенные требования к применяемым мерам защиты как организационного, так и технического характера, к обработке специальной категории персональных данных. Несмотря на то, что при проведении исследований фармацевтические компании не обрабатывают персональные данные пациентов, поскольку получают информацию в виде агрегированных обезличенных отчетов, все участники при проведении организации НИ должны уделять повышенное внимание вопросам обработки персональных данных пациентов в строгом соответствии с нормами действующего законодательства о персональных данных, включая, но не ограничиваясь, следующими вопросами: подписание информированного согласия пациентов на участие в исследовании, деперсонализация данных при внесении в индивидуальные регистрационные карты, хранение данных и определение порядка предоставления доступа к ним.

Соблюдение внешних и внутренних требований по работе с персональными данными является важным аспектом проведения НИ. Спонсоры и КИО обязаны учитывать применимое законодательство во всех странах, в которых проводят НИ (см. примеры в таблице 1). Тема персональных данных достаточно емкая и сама по себе может служить основанием для отдельной публикации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом, оценивая существующую на сегодняшний день практику организации НИ в России, можно выделить следующее:

- отсутствие единой общепринятой терминологии, детальных законодательных норм по организации и проведению НИ (включая методологию, процессы, требования по качеству);
- как следствие, неразрешенные вопросы, связанные с оформлением договорных отношений между участниками НИ;
- недостаток понимания необходимости использования результатов НИ в качестве необходимой составной части комплексной оценки медицинских технологий.

Итогом этого являются сложности, возникающие у всех заинтересованных участников НИ при его организации, что приводит к многочисленным отказам учреждений здравоохранения от участия в исследовательских инициативах. Это значительно замедляет сбор данных рутинной клинической практики и, как следствие, возможность анализа проблем, стоящих перед фармацевтическими компаниями, организаторами здравоохранения и медицинской наукой в целом.

Несмотря на значительные неопределенности в области нормативно-правового регулирования НИ, особенно в России и Беларуси, страны имеют достаточно возможностей для проведения НИ:

- как минимум, понятие НИ, регуляции в области сообщений о нежелательных явлениях, обработка персональных данных закреплены законодательно;
- соблюдение этических прав пациентов регулируется отраслью, внутренними процедурами компаний,

<sup>6</sup> Федеральный закон «О персональных данных» № 152-ФЗ от 27.06.2006 г

работа с НИ закреплена в процедурах многих этических комитетов;

- управление НИ, управление данными в исследованиях, статистика, написание документов исследований, управление качеством – вся совокупность процессов, обеспечивающих надежные результаты НИ, описываются в стандартных операционных процедурах многих компаний-спонсоров и КИО, и часто созданы по подобию аналогичных процессов в клинических исследованиях.

Таким образом, представляется целесообразным сконцентрировать усилия фармацевтических компаний, КИО и организаторов здравоохранения на следующих аспектах:

- Разработка общих критериев/понятий, необходимых для проведения НИ, не только на уровне фармкомпаний, но и на уровне медицинского сообщества;
- Обучение специалистов и организаторов здравоохранения различным аспектам проведения НИ;
- Формирование и внедрение единых взвешенных подходов, определяющих доступ, контроль и обработку специальных категорий персональных данных.

Интенсивное развитие цифровизации и информатизации здравоохранения приводит к увеличению числа источников данных и накоплению значительного объема данных рутинной практики в электронном формате. Роль исследований рутинной практики в целом и НИ в частности возрастает как на мировом уровне, так и в России и странах СНГ. Результаты, полученные в интервенционных клинических исследованиях, теперь обязательно должны дополняться данными реальной клинической практики. 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.

### Дополнительная информация

**Конфликт интересов:** авторы являются сотрудниками компаний-спонсоров, проводящих неинтервенционные исследования или сотрудниками контрактно-исследовательских организаций, занимающихся проведением исследований.

**Финансирование:** статья опубликована без финансовой поддержки.

**Статья поступила:** 08.11.2019 г.

**Принята к публикации:** 17.11.2019 г.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Д.Ю., Зырянов С.К., Колбин А.С. (редакторы). Управление клиническими исследованиями. М.: Буки Веди: Издательство ОКИ, 2017.
2. 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):21–9.
3. Организационные аспекты проведения клинических исследований. М.: ООО «Группа Ремедиум», 2017.

### REFERENCES

4. Belousov DYu, Zyryanov SK, Kolbin AS (editors). Clinical trial M.: Buki Vedi: Publisher OKI, 2017. (In Russ.)
5. Goldina TA, Suvorov NI. Real-World Data Studies: from Data to Health Technology Assessment and Decision-Making in Healthcare. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2018; (1): 21–9. (In Russ.)
6. Organizational aspects of conducting clinical trials. M.: Remedium Group, 2017. (In Russ.)

### Сведения об авторах:

#### Гольдина Татьяна Александровна

руководитель направления по данным реальной клинической практики и научной коммуникации, медицинский департамент ООО «Санofi-Авентис», кандидат биологических наук

#### Суворов Николай Иванович

менеджер по операционной эффективности и соблюдению медицинских политик, медицинский отдел ООО «Такеда Фармасьютикалс», кандидат медицинских наук ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2867-490X>

#### Ремизова Анастасия Вадимовна

старший юрист, юридический отдел ООО «Такеда Фармасьютикалс», кандидат юридических наук

#### Жигунова Дарья Сергеевна

менеджер проектов подразделения наблюдательных исследований отдела клинических операций ООО «Лиганд Ресерч»

#### Морылева Ольга Николаевна

руководитель отдела клинических операций ООО «Лиганд ресерч», кандидат медицинских наук

#### Кречиков Владимир Анатольевич

исполнительный директор ООО «Кромос Фарма», кандидат медицинских наук

#### Мурашко Ирина Сергеевна

менеджер по клиническим исследованиям ООО «Кромос Фарма»

#### Адрес для переписки:

ул. Усачева, д. 2, стр.1., Москва 119408, Российская Федерация  
Тел.: +7 (495) 933-55-11, доб. 5307  
E-mail: [Nikolay.suvorov@takeda.com](mailto:Nikolay.suvorov@takeda.com)

### Authors:

#### Goldina Tatyana Alexandrovna

Head of direction of real clinical practice data and scientific communication, medical department of Sanofi-Aventis, Ltd., candidate of biological sciences

#### Suvorov Nikolay Ivanovich

Performance and medical policies compliance manager, medical department of Takeda Pharmaceuticals, Ltd., candidate of medical sciences: <https://orcid.org/0000-0002-2867-490X>

#### Remizova Anastasiya Vadimovna

Senior lawyer, legal department of Takeda Pharmaceuticals, Ltd., candidate of law sciences

#### Zhigunova Daria Sergeevna

Project manager in observational research unit of department of clinical operations of Ligand Research, Ltd.

#### Moryleva Olga Nikolaevna

Head of department of clinical operations of Ligand Research, Ltd., candidate of medical sciences

#### Krechikov Vladimir Anatolyevich

Executive Director of Kromos Pharma, Ltd., candidate of medical sciences

#### Murashko Irina Sergeevna

Manager of clinical research of Kromos Pharma, Ltd.

#### Address for correspondence:

Usachyova str., 2, bldg.1, Moscow 119408, Russian Federation  
Tel.: +7 (495) 933-55-11, доб. 5307  
E-mail: [Nikolay.suvorov@takeda.com](mailto:Nikolay.suvorov@takeda.com)

# Телемедицинские технологии в психиатрии и наркологии глазами специалистов

В.С. Скрипов<sup>1,2</sup>, Н.В. Семенова<sup>1</sup>, Л.В. Кочорова<sup>2</sup>, А.А. Шведова<sup>1</sup>, В.Л. Сажин<sup>3</sup>,  
И.И. Чехонадский<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

<sup>4</sup> Оренбургская областная клиническая психиатрическая больница № 2, Оренбург, Россия

**Цель:** выявить основные проблемы в системе оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий на основании результатов опроса специалистов (врачей психиатров, наркологов, психотерапевтов и медицинских психологов).

**Материал и методы.** Опрос проводился посредством анкетирования. Анкета, разработанная сотрудниками ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, содержала общие вопросы (пол, возраст, стаж работы, специализация, федеральный округ, в котором работает специалист) и вопросы о перспективах, возможностях и проблемах применения телемедицинских консультаций в психиатрии и наркологии. Также оценивалась готовность врачей проводить такие консультации и направлять на них пациентов. В опросе приняли участие 235 человек, из которых большую долю составили психиатры – 55,3%, на долю врачей-психиатров-наркологов пришлось 31,9%, оставшуюся часть составили психотерапевты, медицинские психологи и врачи, указавшие несколько специальностей.

**Результаты.** Выявлены статистически значимые различия в ответах опрошенных специалистов на вопрос о целесообразности проведения телемедицинских консультаций по профилям «психиатрия» и «психиатрия-наркология». Врачи, направлявшие ранее пациентов на такие консультации, оценили их целесообразность на 3,95 балла (по пятибалльной шкале), в то время как врачи, которые не направляли пациентов на телеконсультации, оценили их целесообразность на 3,0 балла. Также опрошенные отметили большую эффективность телеконсультаций с применением видеоконференцсвязи относительно консультаций посредством документооборота, 3,5 балла против 2,9 баллов. Удалось выявить ряд проблем, среди которых недостаточная осведомленность врачей о возможностях телемедицины, отсутствие необходимого оборудования и недостаточное лекарственное обеспечение в регионах, которое не позволяет выполнять рекомендации консультанта в полном объеме.

**Заключение.** Необходимо проведение организационно-методической работы с врачами-специалистами по вопросам телемедицины, решение вопроса по оснащению региональных больниц техникой и медикаментами.

**Ключевые слова:** телемедицина, специализированная помощь, психиатрия, наркология, информационно-коммуникационные технологии в медицине, телекоммуникационные технологии, отдаленные консультации, телемедицинский центр.

**Для цитирования:** Скрипов В.С., Семенова Н.В., Кочорова Л.В., Шведова А.А., Сажин В.Л., Чехонадский И.И. Телемедицинские технологии в психиатрии и наркологии глазами специалистов. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019;(4):49–54. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.38.4.049-054

## Telemedicine Technologies in Psychiatry and Narcology: Specialists' Point of View

V.S. Skripov<sup>1,2</sup>, N.V. Semenova<sup>1</sup>, L.V. Kochorova<sup>2</sup>, A.A. Shvedova<sup>1</sup>, V.L. Sazhin<sup>3</sup>,  
I.I. Chekhonadsky<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Bekhterev Psychoneurological Research Institute, St. Petersburg, Russia

<sup>2</sup> I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Reaviz Medical University, Samara, Russia

<sup>4</sup> Orenburg Regional Clinical Psychiatric Hospital № 2, Orenburg, Russia

**Objective:** To identify the main problems in the system of medical care provided with the help of telemedicine technologies based on the specialists' survey (psychiatrists, narcologists, psychotherapists and medical psychologists).

**Material and methods.** The survey was conducted with the questionnaire developed by employees of Bekhterev Psychoneurological Research Institute. The questionnaire contained general questions (gender, age, length of service, specialization, federal district in which the specialist works) and questions about the prospects, opportunities, and challenges of using telemedicine counseling in psychiatry and narcology. The doctors' willingness to conduct such consultations and refer patients to them was also evaluated. 235 respondents took part in the survey, 55.3% were psychiatrists, narcologists accounted for 31.9%, and the remainder consisted of psychotherapists, medical psychologists and doctors who indicated several specialties.

**Results.** Statistically significant differences were found in the evaluation of the usefulness of telemedicine consultations in psychiatry and narcology. Doctors who referred patients before to such consultations rated their usefulness at 3.95 points (on a five-point scale), while doctors without such experience rated their usefulness at 3.0 points. Interviewees also noted the greater effectiveness of video conferences if compared with the flow of medical documents, 3.5 points versus 2.9 points. Number of problems were identified, including the lack of doctors' awareness about the possibilities of telemedicine, lack of necessary equipment and insufficient drug provision in the regions, which does not allow to implement the recommendations of the consultant in full.

**Conclusion.** Organizational and methodological work with telemedicine specialists is necessary, resolving the issue of equipping regional hospitals with equipment and medicines.

**KEYWORDS:** telemedicine, specialized care, psychiatry, narcology, information and communication technologies in medicine, telecommunication technologies, remote consultations, telemedicine center.

**For citation:** Skripov VS, Semenova NV, Kochorova LV, Shvedova AA, Sazhin VL, Chekhonadsky II. Telemedicine technologies in psychiatry and narcology: specialists' point of view. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2019;(4):49–54. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.38.4.049-054

## ВВЕДЕНИЕ

Поиск путей повышения доступности и качества медицинской помощи диктует необходимость внедрения новых организационных решений. Одно из таких направлений – консультации с применением телемедицинских технологий.

Отправной точкой современной телемедицины считается 1968 год, когда путем использования аудио-визуального канала врачи Массачусетского многопрофильного госпиталя продемонстрировали возможность дистанционной диагностики и лечения пациентов [1]. При этом телемедицинские технологии в России получили существенное развитие только в начале XXI века. Официальное определение и ключ к пониманию особенностей медицинской помощи, оказываемой с применением телемедицинских технологий были даны в поправках к Федеральному закону от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Так, определение, данное в указанном законе, гласит, что телемедицинские технологии – информационные технологии, обеспечивающие дистанционное взаимодействие медицинских работников между собой, с пациентами и (или) их законными представителями, идентификацию и аутентификацию указанных лиц, документирование совершаемых ими действий при проведении консилиумов, консультаций, дистанционного медицинского наблюдения за состоянием здоровья пациента.

До выхода Приказа Минздрава России от 30.11.2017 № 965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий» данное направление имело ограниченный характер распространения в Российской Федерации. Важно, что данная ограниченность привела к развитию только отдельных направлений телемедицины в регионах, а потребность в телемедицинских технологиях среди медицинского персонала была не сформирована [2].

Вопросы финансового регулирования, возникающие при организации телемедицинской помощи населению, были актуализированы в Федеральном законе от 29.11.2010 № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации». Таким образом, часть средств, предусмотренных в бюджете Федераль-

ного фонда обязательного медицинского страхования на обеспечение региональных программ модернизации, направляются, в том числе, и на финансирование внедрения телемедицинских систем.

Обсуждая практику применения телемедицинских технологий в психиатрии и наркологии, важно отметить, что телепсихиатрия приобретает все большую популярность, а пациенты в зарубежных странах понимают, что принципиальной разницы в качестве оказания помощи при очном и дистанционном лечении нет [3]. Результаты исследования М.А. Qadir и N. Mazhar, проведенного в Пакистане, свидетельствуют о высокой эффективности применения телепсихиатрии в наркологии. Так, в результате лечения с применением телемедицинских технологий удается добиться стойкой ремиссии у 70–80% наркозависимых больных [3].

Правильно организованная система оказания помощи с применением телемедицинских технологий может существенно расширить доступ к медицинской помощи, особенно в сельских районах и регионах с недостаточным уровнем обслуживания [4].

Важно выявить и оценить проблемы, стоящие на пути реализации и развития телемедицинских технологий. Непосредственно в их оценке и дальнейшем решении важно мнение специалистов, которые принимают или будут принимать участие в таких консультациях.

**Цель:** на основании разработанной анкеты выявить основные проблемы в системе оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ мнения специалистов, оказывающих помощь по профилям «психиатрия» и «психиатрия-наркология», о важности и эффективности консультаций с применением телемедицинских технологий. С применением анкеты, разработанной сотрудниками ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» и направленной в медицинские организации, оказывающие помощь по профилю «психиатрия» и «психиатрия-наркология», посредством электронной почты, врачам было задано 18 вопросов, включающих как общие вопросы (пол, возраст, стаж работы, специализация, федеральный округ, в котором работает специалист), так и вопросы, касающиеся перспективности применения

телемедицинских технологий в психиатрии и наркологии. Конкретизировалась корректность проведения таких консультаций при различных диагнозах из группы МКБ-10, оценивалось мнение об основных возможностях и проблемах в оказании помощи с применением телемедицинских технологий.

Важно отметить, что современная система проведения телемедицинских консультаций предполагает два режима взаимодействия между врачами – посредством медицинского документооборота и посредством видеоконференцсвязи.

Анкетирование проводилось анонимно, вопросы были разосланы через сеть «Интернет», посредством электронной почты на адреса медицинских организаций было направлено 235 анкет. Общее число опрошенных составило 235 человек, доля ответивших – 100%, из них большую часть составили женщины – 61,7% (n = 145), на долю мужчин пришлось 38,3% (n = 90). Опрашивались врачи-специалисты головных психиатрических и наркологических медицинских организаций четырех федеральных округов Российской Федерации – Приволжского (49,4%; n = 116), Северо-Западного (24,3%; n = 57), Южного (16,6%; n = 39) и Северо-Кавказского (9,8%; n = 23). В опросе приняли участие врачи-психиатры (55,3%; n = 130), врачи-психиатры-наркологи (31,9%; n = 75), врачи-психотерапевты (1,2%; n = 3), медицинские психологи (0,8%; n = 25), а также специалисты, указавшие несколько специальностей из числа вышеперечисленных (10,6%; n = 25). Возраст опрошенных врачей варьировал от 25 до 67 лет, а средний возраст составил  $42,6 \pm 9,5$  года. Важно отметить, что подавляющее большинство специалистов – это опытные врачи, со стажем работы по специальности более 10 лет (68,9%; n = 162), стаж от 5 до 10 лет имели 17,5% (n = 41) опрошенных врачей, а оставшиеся 13,6% – врачи со стажем работы менее 5 лет (n = 32).

Специалистам были заданы вопросы, которые в целом могли повлиять на их оценку целесообразности и эффективности проведения телемедицинских консультаций, в том числе предлагалось оценить осведомленность в вопросах телемедицинских технологий, а также оценить, насколько им понятен принцип оказания консультаций с применением таких технологий.

Оценка и описание результатов производилась с помощью интенсивных и экстенсивных коэффициентов (анализировались как абсолютные, так и относительные величины – изучалась структура и частота ответов), средних величин ( $M \pm \delta$ ) с риском ошибки 0,05. Для оценки статистической значимости различий использовался t-критерий Стьюдента. Исходные данные имели нормальное распределение.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Продемонстрирована различная осведомленность и информированность касательно проведения консультаций с применением телемедицинских технологий среди врачей из разных федеральных округов. В целом, специалисты опрошенных регионов оценили свою ос-

ведомленность и информированность о таких консультациях на  $3,1 \pm 1,3, 2$  балла (здесь, и далее минимальная оценка составляла 0 баллов, максимальная – 5 баллов). Установлено, что наименьшая осведомленность и информированность наблюдается в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО), где средняя оценка составляет  $2,6 \pm 1,3$  балла, а наибольшая в Южном федеральном округе (ЮФО) –  $3,8 \pm 1,1$  балла (различия статистически значимы ( $t = 3,75$ ;  $p = 0,0003$ )).

В консультациях с применением телемедицинских технологий участвовала треть всех опрошенных врачей (32,8%; n = 77), в том числе в роли врачей-консультантов (12,3%; n = 29) и в роли врачей, назначивших такие консультации (20,4%; n = 48). Врачи-участники консультаций с применением телемедицинских технологий оценили эффективность таких консультаций на  $3,7 \pm 1,4$  балла, причем, врачи-консультанты оценили эффективность телемедицинских консультаций несколько выше, чем врачи, назначившие такие консультации –  $3,8 \pm 1,2$  балла против  $3,6 \pm 1,3$  балла соответственно, однако данные различия были статистически не значимыми ( $t = 0,31$ ;  $p = 0,756$ ).

Целесообразность применения телемедицинских технологий в психиатрии и наркологии опрошенные специалисты оценили в среднем на  $3,4 \pm 1,4$  балла. Интересно, что врачи-психиатры-наркологи оценили целесообразность применения таких технологий на  $3,1 \pm 1,3$  балла, а врачи-психиатры на  $3,5 \pm 1,3$  балла. В то же время врачи, принимавшие участие в таких консультациях, оценили их целесообразность на  $3,95 \pm 1,2$  балла, что статистически значимо выше по сравнению с оценкой специалистов, которые не участвовали в таких консультациях –  $3,0 \pm 1,4$  балла ( $t = 2,63$ ;  $p = 0,009$ ).

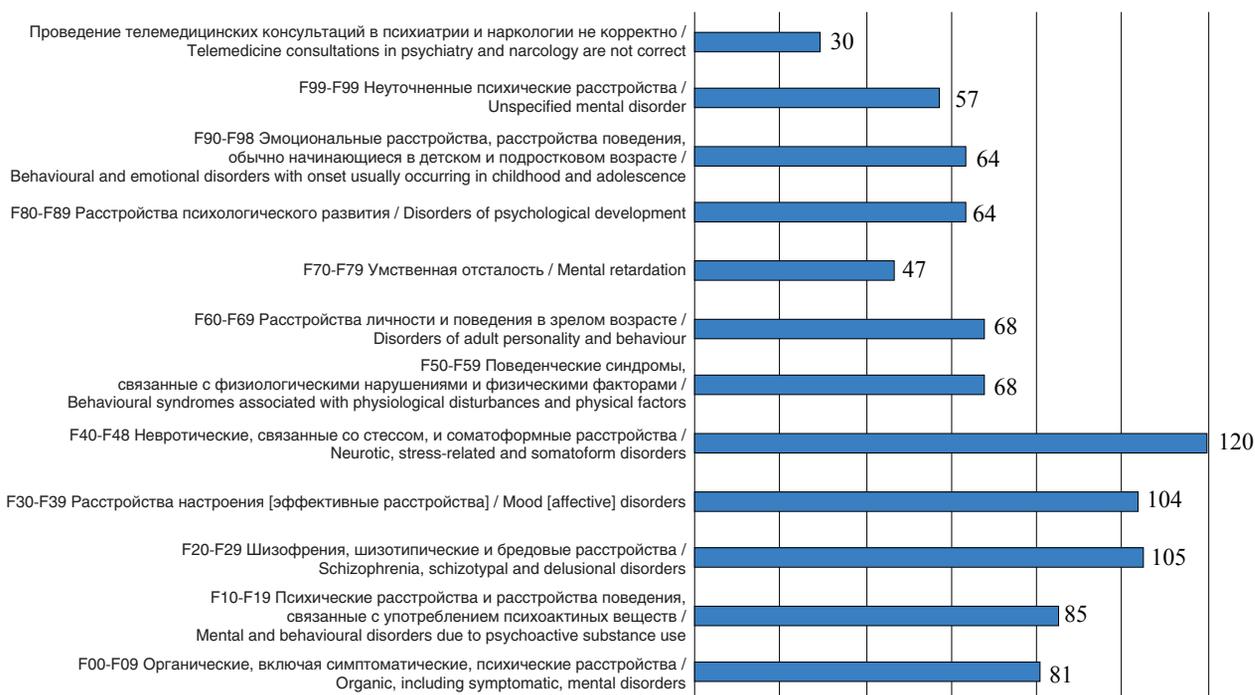
Все опрошенные специалисты оценили свою информированность и осведомленность касательно оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий на  $3,1 \pm 1,3$  балла, а принцип проведения таких консультаций им понятен в среднем на  $3,4 \pm 1,3$  балла.

Интересен был вопрос и о готовности врачей направлять своих пациентов на телемедицинские консультации, а также проводить их самостоятельно. Свою готовность направлять пациентов на такие консультации, врачи оценили на  $3,2 \pm 1,4$  балла. Важно отметить, что врачи, которые участвовали в таких консультациях, ставили значимо более высокий балл по сравнению с теми, кто не участвовал в таких консультациях –  $4,1 \pm 1,3$  балла против  $2,7 \pm 1,5$  баллов соответственно ( $t = 5,87$ ;  $p = 0,001$ ).

Свою готовность самостоятельно проводить телемедицинские консультации все врачи оценили на  $2,9 \pm 1,4$  балла. Врачи, участвовавшие в таких консультациях – на  $3,8 \pm 1,4$  балла, а не участвовавшие – на  $2,6 \pm 1,5$  балла ( $t = 2,68$ ;  $p = 0,008$ ).

Средняя оценка консультаций посредством видеоконференцсвязи оказалась значимо выше по сравнению с медицинским документооборотом –  $3,5 \pm 1,4$  против  $2,9 \pm 1,4$  балла соответственно ( $t = 2,68$ ;  $p = 0,007$ ).

На вопрос «Для каких нозологических групп (МКБ-10) корректно, с Вашей точки зрения, проведение



**Рисунок 1** Число ответов на вопрос о корректности проведения телемедицинских консультаций в психиатрии и наркологии в целом и при отдельных заболеваниях (абс.).

**Figure 1** Number of answers to the question about the correctness of telemedicine consultations in psychiatry and narcology on the whole and in certain diseases.

телемедицинских консультаций в психиатрии и наркологии?» врачи с наибольшей частотой (52,6%;  $n = 120$ ) указали группу «Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства», а второе и третье место по частоте ответов заняли заболевания из группы «Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства» – 46,1% ( $n = 105$ ) и 45,6% ( $n = 104$ ) соответственно. При этом 30 специалистов (13,2%) указали на то, что проведение таких консультаций в психиатрии и наркологии не является корректным ( $t = 9,77$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Кроме того, опрошенным специалистам был задан вопрос о возможностях, которые дают телемедицинские технологии для врачей. С наибольшей частотой врачи давали ответ о том, что такие консультации дают возможность получать рекомендации о дальнейшей тактике лечения пациентов (72,3%;  $n = 170$ ), о тактике проведения диагностических исследований (65,1%;  $n = 153$ ), получения второго мнения от другого специалиста из своей области (68,9%;  $n = 162$ ), получения новых профессиональных знаний (63,8%;  $n = 150$ ), и только в 6% случаев врачи указали, что такие консультации не дают никаких возможностей ( $n = 14$ ) ( $t = 20,11$ ;  $p < 0,05$ ).

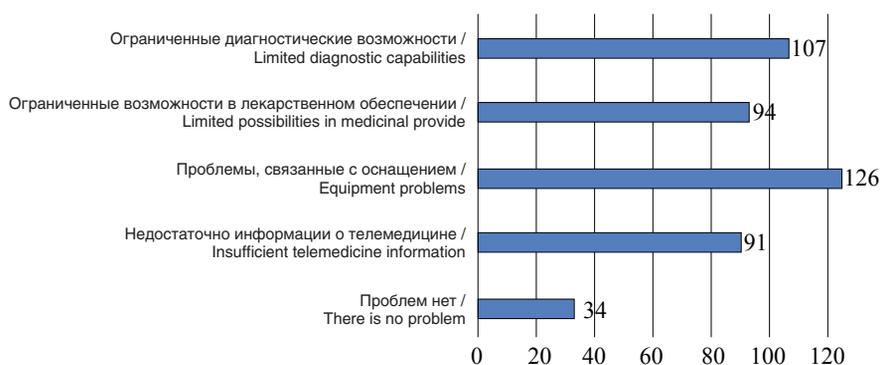
Наконец, специалистам был задан вопрос, касающийся проблем в системе оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий (рис. 2). Так, только 14,5% ( $n = 34$ ) опрошенных указали на то, что проблем в ходе оказания такого вида помощи нет. Наиболее часто специалисты указывали,

что проблемы связаны с отсутствием специального технического оснащения в их медицинской организации (53,6%;  $n = 126$ ). Второй по частоте ответ был связан с ограниченными диагностическими возможностями в медицинских организациях опрошенных врачей (45,5%;  $n = 107$ ), т.е. врачи-специалисты не всегда могут выполнить исследование, рекомендованное врачом-консультантом. Важно, что 40,0% ( $n = 94$ ) специалистов также указали на то, что не всегда могут выполнять медикаментозные назначения, предписанные врачом-консультантом, в связи с отсутствием должного лекарственного обеспечения ( $t = 9,83$ ;  $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного исследования указывают на необходимость проведения более детальной работы со специалистами из регионов по вопросам оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий. Крайне низкий уровень осведомленности о таких консультациях установлен в СЗФО, где специалисты оценивают свою информированность лишь на  $2,6 \pm 1,3$  балла, что безусловно требует методической работы. Прочие исследования подтверждают необходимость проведения организационно-методических мероприятий по вопросам внедрения телемедицинских технологий [5].

Нельзя не отметить и факт того, что врачи, принимавшие участие в телемедицинских консультациях, значимо выше оценивают целесообразность таких консуль-



**Рисунок 2** | Число ответов на вопрос о проблемах в системе оказания помощи с применением телемедицинских технологий (абс.).

**Figure 2** | Number of answers to the question about problems in the system of medical care provided with the help of telemedicine technologies.

таций, по сравнению с теми, кто их не проводил. Кроме того, готовность направлять своих пациентов и оказывать телемедицинские консультации также значимо выше среди участвовавших в таких консультациях врачей. Данные обстоятельства могут указывать на неуверенность специалистов, которые не участвовали в оказании медицинской помощи с применением телемедицинских технологий.

Кроме того, необходимо развивать консультации посредством видеоконференцсвязи, на что указывают результаты опроса специалистов. Внедрение данного режима позволит повысить эффективность проведения телемедицинских консультаций, по сравнению с режимом отложенных консультаций (медицинский документооборот).

Ответы специалистов указали на широкий спектр возможностей, которые дают телемедицинские технологии, в том числе получение второго мнения от другого специалиста о возможной тактике диагностики и последующего лечения, а две трети опрошенных специалистов (63,8%) указали на возможность получения новых профессиональных знаний. Действительно, исследования других авторов также указывают на высокую эффективность применения телемедицинских технологий в части решения вышеуказанных задач [6].

Важной особенностью является то, что телеконсультации пациентов могут выявлять потребность в маршрутизации больных в медицинские организации федерального уровня для более детальной диагностики и проведения лечения [7].

Однако ряд опрошенных указывает на отсутствие технических возможностей проведения телемедицинских консультаций. Важным является тот факт, что лечащие врачи не всегда могут выполнить назначения врача-консультанта в связи с отсутствием в регионе тех или иных диагностических возможностей и лекарственных препаратов.

Исследование проводилось не на всей территории Российской Федерации, а в четырех федеральных округах и только среди специалистов, работающих в сфере

психиатрии и наркологии. В связи с чем представленные данные актуально рассматривать в разрезе указанных отраслей медицины и с учетом особенностей федеральных округов, в которых проводилось исследование.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты исследования указали на необходимость проведения организационно-методической работы со специалистами из разных регионов, что может положительно повлиять на развитие такой перспективной системы, как телемедицинские технологии.

Кроме того, важно уравнивать обеспечение региональных медицинских организаций лекарственными препаратами и возможностями диагностических исследований во всех субъектах Российской Федерации.

## Дополнительная информация

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование:** статья опубликована без финансовой поддержки.

**Статья поступила:** 01.08.2019 г.

**Принято к публикации:** 04.09.2019 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Neal N, Doug P, William V, Jennifer M, Konrad D, Yourk D, Kirk W, Kral D, McVeigh F, Pamplin JC. Telemedical Support for Military Medicine, *Military Medicine*, Volume 183, 2018; Issue 11–12: e462-e470. DOI:10.1093/milmed/usy127
2. Пузин С.Н., Сертакова О.В., Решетов Д.Н. Телемедицина как вектор инновационного развития системы оказания услуг в сфере здравоохранения. *Вестник всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии*. 2018;(2):65–73.
3. Qadir M.A., Mazhar N. Лечение и реабилитация наркологических больных с помощью телемедицины в Пакистане. *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. 2017; (1):14–17.
4. Левин Дж., Никаноров А. Телемедицина: новое направление в улучшении доступа, качества и экономической эффективности здравоохранения. *Эндоваскулярная хирургия*. 2017;4(2):93–9. DOI: 10.24183/2409-4080-2017-4-2-93-99.

5. Скрипов В.С., Чехонадский И.И., Кочорова Л.В., Шведова А.А., Семенова Н.В. Результаты взаимодействия с региональными службами в рамках телемедицинских консультаций по психиатрии и наркологии. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2019;(3):73–77. DOI: 10.31363/2313-7053-2019-3-73-77.
6. Васильев А.В. Будущее телемедицины. Наука, техника и образование. 2015;4(10):190–192.
7. Леванов В.М., Орлов О.И., Меренин Д.В. Исторические периоды развития телемедицины в России. Врач и информационные технологии: 2013;4: 67–73.

## REFERENCES

1. Neal N, Doug P, William V, Jennifer M, Konrad D, Yourk D, Kirk W, Kral D, McVeigh F, Pamplin JC. Telemedical Support for Military Medicine, Military Medicine, Volume 183, 2018; Issue 11–12: e462-e470. DOI:10.1093/milmed/usy127 Телемедицина
2. Puzin SN, Sertakova OV, Reshetov DN. Telemedicine as a vector of innovative development of the system of rendering health services.

- Bulletin of the All-Russian Society of Medical and Social Expertise, Rehabilitation and Rehabilitation Industry Specialists. 2018;(2):65–73. (In Russ.)
3. Kadir M, Mazar N. Treatment and rehabilitation of substance abuse patients using telemedicine in Pakistan. Journal of telemedicine and e-health. 2017;1(3):14–17. (In Russ.)
  4. Levin J, Nikanorov A. Telemedicine: a new direction in improving access, quality and cost-effectiveness of health care. Endovascular surgery. 2017;4(2):93–9. (In Russ.)
  5. Skripov VS, Chekhonadsky II., Kochorova LV., Shvedova AA., Semenova NV. Results of interaction with regional services in the framework of telemedicine consultations on psychiatry and narcology. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2019;(3):73–77. (In Russ.) DOI: 10.31363/2313-7053-2019-3-73-77
  6. Vasiliev A.V. The Future of telemedicine. Science, technology and education. 2015;4(10):190–192. (In Russ.)
  7. Levanov V. M., Orlov O.I., Martin D.V. the Historical periods of the development of telemedicine in Russia. Doctor and information technology: 2013;(4):67–73. (In Russ.)

## Сведения об авторах:

### Скрипов Вадим Сергеевич

заведующий отделением организационно-методического обеспечения специализированных видов медицинской помощи и телемедицины ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

### Семенова Наталия Владимировна

заместитель директора по научно-организационной и методической работе, руководитель научно-организационного отделения ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, д-р мед. наук, врач-психиатр высшей квалификационной категории

### Кочорова Лариса Валерьяновна

профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, д-р мед. наук, профессор

### Шведова Анастасия Александровна

врач-методист отделения организационно-методического обеспечения специализированных видов медицинской помощи и телемедицины ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

### Сажин Виктор Леонидович

Ректор медицинского университета «Реавиз», д-р мед. наук, профессор

### Чехонадский Игорь Игоревич

главный врач ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая психиатрическая больница № 2»

### Адрес для переписки:

Ул. Бехтерева, д. 3, Санкт-Петербург 192019, Российская Федерация

Тел.: +7(921) 764-16-10

E-mail: telemed\_bekhterev@mail.ru

## Authors:

### Skripov Vadim Sergeevich

Head of the department of organizational and methodological support of specialized types of medical care and telemedicine in St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute Ministry of Health of Russia

### Semenova Nataliia Vladimirovna

Deputy Director for scientific and organizational and methodological work, head of the scientific and organizational department in St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, Ministry of Health of Russia, Doctor of Medical Sciences, psychiatrist of the highest qualification category

### Kochorova Larisa Valerianovna

Professor, Department of Public Health and Health with a course in Economics and Health Management in The First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Doctor of Medical Sciences, Professor

### Shvedova Anastasiia Aleksandrovna

Methodologist at the organizational and methodological department for supporting of specialized types of medical care and telemedicine in St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute, Ministry of Health of Russia

### Sazhin Viktor Leonidovich

Rector of the Medical University «Reaviz», Doctor of Medical Sciences, Professor

### Chekhonadsky Igor Igorevich

Chief-doctor of GBUZ “Orenburg Regional Clinical Psychiatric Hospital No. 2”

### Address for correspondence:

Bekhterev str. 3, St. Petersburg 192019, Russian Federation

Tel.: +7(921) 764-16-10

E-mail: telemed\_bekhterev@mail.ru

# Анализ влияния на бюджет включения ипраглифлозина в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов

Т.В. Боярская, Е.В. Деркач

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

Ингибиторы натрий-глюкозного транспортера 2 типа (иНГЛТ-2), используемые при терапии сахарного диабета (СД) 2 типа, влияют не только на уровень глюкозы в крови, но также способствуют снижению массы тела и артериального давления. В настоящий момент на российском рынке появился новый препарат группы иНГЛТ-2 – ипраглифлозин.

**Цель исследования.** Проведение анализа влияния на бюджет включения ипраглифлозина в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) для терапии взрослых больных СД 2 типа.

**Материал и методы.** В математической модели был выполнен анализ влияния на бюджет включения ипраглифлозина в перечень ЖНВЛП, период моделирования – 5 лет. Целевой популяцией были взрослые пациенты с СД 2 типа, которым показана терапия иНГЛТ-2. Изменение численности целевой популяции в течение периода моделирования было определено на основании сведений о государственных закупках иНГЛТ-2 и данных Федерального регистра сахарного диабета (ФРСД). Затраты на ипраглифлозин были определены на основании цены, планируемой к регистрации в случае включения препарата в перечень ЖНВЛП (упаковка 30 таблеток по 50 мг – 2118 руб.); для дапаглифлозина и эмпаглифлозина – на основании зарегистрированных предельных отпускных цен с учетом НДС и средневзвешенной предельной оптовой надбавки в РФ. В завершение исследования был выполнен анализ чувствительности к изменению цены лекарственных препаратов и численности целевой популяции.

**Результаты.** Размер популяции, принимающей иНГЛТ-2, составил 14 052 чел. в 1-й год и 47 392 чел. в 5-й год. Разница в затратах на закупку иНГЛТ-2 за 5 лет при текущей и ожидаемой практике (ипраглифлозин включен в перечень ЖНВЛП) составила 3,02 млн руб. (сокращение затрат на 0,06%). За первый год затраты сократились на 0,1 млн руб. или 0,02%.

**Заключение.** Включение ипраглифлозина в перечень ЖНВЛП приводит к сокращению затрат в рамках бюджета Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 2 типа, ипраглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, анализ влияния на бюджет.

**Для цитирования:** Боярская Т.В., Деркач Е.В. Анализ влияния на бюджет включения ипраглифлозина в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019;(4):55–61. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.38.4.055-061

## Inclusion of Ipragliflozin into the Vital and Essential Drugs List: Budget Impact Analysis

T.V. Boyarskaya, E.V. Derkach

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

The sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors (SGLT2i) used in the treatment of type 2 diabetes mellitus (DM) do not only affect the blood glucose level, but also help to reduce body weight and blood pressure. Recently ipragliflozin, the new drug from the SGLT2i group has appeared on the Russian market.

The aim of this study was to analyze the budget impact of including ipragliflozin into the vital and essential drugs (VED) list for treatment of type 2 DM in adults.

**Material and methods.** Budget impact analysis was performed in a mathematical model. The modeling period was 5 years. The target population included adult patients with type 2 DM eligible for glucose-lowering therapy with SGLT2i. The number of patients during the modeling period was calculated based on the information about SGLT2i public procurement and the data from the Federal Register of DM (FRDM). The cost of ipragliflozin was calculated on the basis of the price planned for state registration if the drug is included into the VED list (2,118 rubles for 30 tablets, 50 mg each); costs of dapagliflozin and empagliflozin were equal to the registered maximum selling prices plus VAT and the weighted average maximum wholesale allowance in the Russian Federation. The sensitivity analysis was performed to the variability of prices and target population size.

**Results.** The estimated number of patients treated with SGLT2i was 14.052 in the 1-st year and 47.392 in the 5-th year. The calculated difference in the cost of SGLT2i over 5 years between the current and the expected practice (if ivergliclozin is included into the VED list) was –3.02 million rubles (cost reduction by 0.06%). For the first year, costs decreased by 0.1 million rubles, or 0.02%.

**Conclusion.** The inclusion of ivergliclozin into the VED list leads to a reduction in costs within the budget of the State guarantee program for free provision of medical care to citizens.

**KEYWORDS:** diabetes mellitus type 2, ivergliclozin, dapagliflozin, empagliflozin, budget impact analysis.

**For citation:** Boyarskaya TV, Derkach EV. Budget impact analysis of the inclusion of ivergliclozin in vital and essential drugs list. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2019;(4):55–61. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.38.4.055-061

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) – одно из самых распространенных заболеваний в мире. По данным Федерального регистра сахарного диабета (ФРСД), общая численность пациентов с СД в РФ на конец 2017 г. составила 4 498 955 человек (3,06% населения РФ), из них у 4,15 млн человек (92,1%) был диагностирован СД 2 типа [1]. В связи со значительным экономическим ущербом, высокими показателями заболеваемости, инвалидности, преждевременной смертности лиц трудоспособного возраста СД был включен в перечень социально значимых заболеваний Постановлением Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. № 715<sup>1</sup>. В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 30 июля 1994 г. № 890 пациентам с СД при амбулаторном лечении все лекарственные средства отпускаются по рецептам врачей бесплатно<sup>2</sup>.

Одно из основных направлений лечения СД 2 типа – контроль уровня глюкозы в крови. В качестве сахароснижающей терапии используются препараты нескольких групп, имеющих различные механизмы действия, при этом препараты назначаются как в монотерапии, так и в различных комбинациях. С целью персонализации терапии при выборе препарата или комбинаций нескольких сахароснижающих препаратов необходимо учитывать исходный уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), выраженность клинических симптомов метаболической декомпенсации, доминирующую клиническую проблему, наличие непереносимости или противопоказаний к определенным препаратам, рациональность их сочетания [2].

Среди сахароснижающих препаратов особое место занимают препараты, относящиеся к группе ингибиторов натрий-глюкозного транспортера 2 типа (иНГЛТ-2), так как они имеют инсулиннезависимый механизм действия, влияя на реабсорбцию глюкозы в почках. Данная

группа препаратов в силу механизма действия влияет не только на уровень HbA1c, но и на снижение веса и артериального давления [3, 4]. Однако частота назначения иНГЛТ-2 в РФ составляет только 0,7%, что, в том числе, связано с их высокой стоимостью [1].

В 2019 году был зарегистрирован новый препарат, относящийся к иНГЛТ-2 – ипраглифлозин. Его эффективность и безопасность в монотерапии и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами была продемонстрирована в ряде исследований [5–14]. Включение данного препарата в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) потенциально может расширить возможности доступа пациентов с СД 2 типа к данной группе препаратов.

**Цель** настоящего исследования – проведение анализа влияния на бюджет включения ипраглифлозина в перечень ЖНВЛП для терапии взрослых больных СД 2 типа.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование выполнено с учетом Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения, а также методических рекомендаций по проведению клинико-экономических исследований и анализа влияния на бюджет<sup>3,4</sup>. Анализ влияния на бюджет выполнен в оригинальной модели, разработанной на основании программного обеспечения Microsoft Excel.

При анализе влияния на бюджет сравнивались следующие варианты терапии у целевой популяции пациентов:

- текущая практика – ипраглифлозин не входит в перечень ЖНВЛП;
- ожидаемая практика – ипраглифлозин включен в перечень ЖНВЛП.

Учитывая многообразие вариантов сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2 типа и значительное

<sup>1</sup> Постановление Правительства РФ от 1 декабря 2004 г. № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих» (с изменениями и дополнениями). URL: <http://base.garant.ru/12137881/> (accessed: 24.03.2019).

<sup>2</sup> Постановление Правительства РФ от 30 июля 1994 г. № 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» (с изменениями и дополнениями). URL: <http://base.garant.ru/101268/> (accessed: 24.03.2019).

<sup>3</sup> Постановление Правительства РФ от 28 августа 2014 г. № 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» URL: <http://base.garant.ru/70728348/> (accessed: 24.03.2019).

<sup>4</sup> Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи URL: [https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-AVB\\_novaya-redaktsiya\\_2018-g.pdf](https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2019/06/MR-AVB_novaya-redaktsiya_2018-g.pdf) (accessed: 22.06.2019).

**Таблица 1** | Ожидаемое распределение новых пациентов между инГЛТ-2 при включении ипраглифлозина в перечень ЖНВЛП, %

**Table 1** | The expected distribution of new patients between SGLT-2 inhibitors when ipragliflozin is included into the Vital and Essential Drugs list

Год в модели / Year in the model	Ипраглифлозин, 50 мг / Ipragliflozin, 50 mg	Дапаглифлозин, 10 мг / Dapagliflozin, 10 mg	Эмпаглифлозин, 10 мг / Empagliflozin, 10 mg	Эмпаглифлозин, 25 мг / Empagliflozin, 25 mg
1	20	61	7	13
2	40	45	5	9
3	50	38	4	8
4	55	34	4	7
5	60	30	3	6

влияние на выбор терапии индивидуальных характеристик пациентов, было выдвинуто предположение, что ипраглифлозин будет назначаться в таких же клинических ситуациях, что и другие препараты, относящиеся к группе инГЛТ-2. В настоящий момент в РФ помимо ипраглифлозина зарегистрировано еще 3 препарата, относящиеся к инГЛТ-2: дапаглифлозин, эмпаглифлозин и канаглифлозин, но так как канаглифлозин не входит в перечень ЖНВЛП, он был исключен из анализа. Временной горизонт анализа влияния на бюджет составил 5 лет, что позволило оценить результаты включения препарата в перечень ЖНВЛП в среднесрочной перспективе.

Целевая популяция при проведении анализа влияния на бюджет состояла из взрослых пациентов с СД 2 типа, которым показана терапия инГЛТ-2. В рамках исследования были рассмотрены два варианта расчета численности целевой популяции: на основании опубликованных данных – ФРСД и государственных закупок. Предпочтение было отдано варианту с использованием сведений о государственных закупках, так как он позволяет сохранить максимально реалистичную оценку затрат со стороны государства. Таким образом, исходная численность целевой популяции в 1-й год в модели была определена на основании анализа государственных закупок в 2018 г. препаратов, относящихся к группе инГЛТ-2, включенных в перечень ЖНВЛП: дапаглифлозина 10 мг, эмпаглифлозина 10 мг и эмпаглифлозина 25 мг<sup>5</sup>. Для этого было определено число закупленных упаковок и таблеток за 1 год, затем было рассчитано число пациентов, которые могли быть обеспечены данными объемами. Согласно этому расчету численность целевой популяции была принята равной 14 052 человека, из них 75,7% получали дапаглифлозин, 8,6% эмпаглифлозин в дозе 10 мг, 15,7% – эмпаглифлозин в дозе 25 мг.

Согласно сведениям ФРСД, следует ожидать рост числа пациентов, получающих инГЛТ-2. Так, частота назначения данной группы препаратов в 2016 г. составила 0,3%, а в 2017 г. – 0,7% [1]. Основываясь на этих данных, популяция пациентов в модели ежегодно увеличивалась на 8335 человек. При моделировании бюд-

жета при текущей практике было принято допущение, что распределение пациентов (новых и продолжающих терапию инГЛТ-2) остается неизменным в течение 5 моделируемых лет. При моделировании ожидаемой практики предполагалось, что ипраглифлозин будет назначаться только новым пациентам (переключения пациентов с одного инГЛТ-2 на другой не происходит), в последующие годы пациенты продолжают получать те инГЛТ-2, которые им были назначены (таблица 1). По аналогии с эмпаглифлозином, доля которого в государственных закупках в течение года после включения в ЖНВЛП составила 24%, при прогнозировании ожидаемого распределения было сделано допущение, что ипраглифлозин в течение 1-го года будет назначен 20% новых пациентов, затем ожидался последовательный рост частоты его назначения.

Исследование было выполнено с позиции системы здравоохранения РФ, при этом учитывались только затраты на инГЛТ-2. Затраты на другие сахароснижающие препараты, которые могут быть использованы в комбинации с инГЛТ-2 не учитывались, так как предполагается, что объем сопутствующей сахароснижающей терапии при использовании разных инГЛТ-2 будет схожим.

В исследовании были учтены все возможные условия оказания медицинской помощи (федеральный и региональный бюджеты, средства системы ОМС), которые анализировались единой группой, без дифференцировки. Учитывая, что препараты инГЛТ-2 – таблетированная форма выпуска, то предполагается, что в подавляющем большинстве случаев они будут назначены в амбулаторных условиях (средства федерального и региональных бюджетов). В остальных случаях инГЛТ-2 могут быть назначены в условиях дневного или круглосуточного стационара до включения пациента в региональную или федеральную льготу.

Затраты на ипраглифлозин были определены на основании цены, планируемой к регистрации, в случае включения препарата в перечень ЖНВЛП (стоимость упаковки 30 таблеток, содержащих ипраглифлозин в дозе 50 мг, – 2118 руб.), на дапаглифлозин и эмпаглифлозин – на основании зарегистрированных предельных отпускных цен, с учетом НДС и средневзвешенной предельной оптовой надбавки по РФ (таблица 2).

<sup>5</sup> Данные аудита государственных закупок и розничных продаж за 2015–2018 годы (данные IQVIA), предоставлены представителями компании-производителя ипраглифлозина.

Таблица 2 | Цены на лекарственные препараты, использованные при анализе влияния на бюджет

Table 2 | The drug prices used in budget impact analysis

МНН / International Nonproprietary Name	Лекарственная форма / Dosage form	Дозировка – упаковка / Dosage – pack	Предельная отпускная цена за упаковку, руб. / Maximum selling price per pack, rub.	Цена за упаковку с учетом НДС (10%) и средневзвешенной оптовой надбавки (11,82%)*, руб. / Price per pack including VAT (10%) and weighted average wholesale allowance (11.82%)*, rub.
Дапаглифлозин (Форсига) / Dapagliflozin (Forxiga)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой / film-coated tablets	10 мг, 10 шт. – блистеры (3) / 10 mg, 10 tab. – blisters (3)	2040,00	2509,24
Эмпаглифлозин (Джардинс) / Empagliflozin (Jardiance)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой / film-coated tablets	10 мг, 10 шт. – блистеры (3) / 10 mg, 10 tab. – blisters (3)	2378,70	2925,84
Ипраглифлозин (Суглат) / Ipragliflozin (Suglat)	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой / film-coated tablets	50 мг, 10 шт. – блистеры (3) / 50 mg, 10 tab. – blisters (3)	2118,00	2605,18

\* Средневзвешенная оптовая надбавка по РФ в 2019 году [20, 21] /  
Weighted average wholesale allowance in RF in 2019 [20, 21]

Для определения режима дозирования использовались инструкции по медицинскому применению данных лекарственных препаратов<sup>6, 7, 8</sup>. В настоящем исследовании не учитывалась возможность увеличения дозы ипраглифлозина до 100 мг в день при недостижении пациентом целевых показателей по уровню HbA1c. Предполагалось, что в подобной ситуации будет проводиться назначение еще одного сахароснижающего препарата в соответствии с российскими клиническими рекомендациями по ведению пациентов с СД 2, так как убедительных доказательств эффективности повышения дозы ипраглифлозина до 100 мг в клинических исследованиях получено не было [2].

В завершение исследования был выполнен анализ чувствительности к изменению цены лекарственных препаратов и численности целевой популяции пациентов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В базовом анализе (численность популяции определена на основании данных государственных закупок иНГЛТ-2, включенных в ЖНВЛП, в 2018 г., и ежегодно увеличивается на 8335 человек с 14 052 чел. в 1-й год до

47 392 чел. в 5-й год, модель популяции показана в таблице 3), разница в затратах между бюджетом при текущей практике и бюджетом при ожидаемой практике при включении ипраглифлозина в перечень ЖНВЛП в течение 5 лет составила 3,02 млн руб. (сокращение затрат) или 0,06% (0,10 млн руб. (0,02%) в 1-й год) – таблица 4.

При проведении анализа чувствительности к цене препаратов включение ипраглифлозина в перечень ЖНВЛП не приводило к увеличению 5-летнего бюджета на закупку иНГЛТ-2 более, чем на 10% при увеличении его цены в пределах 30%, или снижении цены на дапаглифлозин и эмпаглифлозин в пределах 20%.

Также сокращение затрат было показано при анализе чувствительности к численности целевой популяции. При этом варианте исходная численность целевой популяции была принята равной числу пациентов, получающих иНГЛТ-2 по данным Федерального регистра сахарного диабета (21 816 человек), а ежегодное число новых пациентов, которым назначается иНГЛТ-2 составило 12 940 (59,3% от 21 816 пациентов).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании показано, что включение ипраглифлозина в перечень ЖНВЛП позволит сократить бюджет, затрачиваемый на закупку препаратов, относящихся к группе иНГЛТ-2.

Ограничения исследования связаны с рядом допущений, которые были приняты в ходе его проведения в связи с отсутствием объективной информации.

Так, учитывая сложившуюся клиническую практику и рекомендации по ведению пациентов с СД 2, предполагалось, что ипраглифлозин будет назначаться только новым пациентам, возможности перехода на этот препарат с других иНГЛТ-2 не предусматривалось. При этом, основываясь на данных ФРСД, был смоделирован

<sup>6</sup> Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Форсига. URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=dbf20bc7-c2d1-4733-8d5f-cdbfa6cd8a06&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=dbf20bc7-c2d1-4733-8d5f-cdbfa6cd8a06&t=)

<sup>7</sup> Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Джардинс. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=3d99eeb3-6e21-4b1a-92f6-9a22c86908ed&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3d99eeb3-6e21-4b1a-92f6-9a22c86908ed&t=)

<sup>8</sup> Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению препарата Суглат. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=7700fcf9-5294-4e24-983b-71927b88add2&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7700fcf9-5294-4e24-983b-71927b88add2&t=)

**Таблица 3** Численность популяции пациентов с СД 2 типа, получающих ИНГЛТ-2, включенные в перечень ЖНВЛП, для базового анализа влияния на бюджет, абс.  
**Table 3** The size of population of patients with type 2 diabetes receiving SGLT-2 included in the Vital and Essential Drugs list for the basic budget impact analysis, abs.

Год в модели / Year in the model	Текущая практика / Current scenario				Ожидаемая практика / Expected scenario			
	Дапаглицфлозин, 10 мг / Dapagliflozin, 10 mg	Эмпаглицфлозин, 10 мг / Empagliflozin, 10 mg	Эмпаглицфлозин, 25 мг / Empagliflozin, 25 mg	Ипраглицфлозин, 50 мг / Ipragliflozin, 50 mg	Дапаглицфлозин, 10 мг / Dapagliflozin, 10 mg	Ипраглицфлозин, 50 мг / Ipragliflozin, 50 mg	Эмпаглицфлозин, 10 мг / Empagliflozin, 10 mg	Эмпаглицфлозин, 25 мг / Empagliflozin, 25 mg
1	10 643	1208	2201	1667	9380	1065	1940	
2	16 956	1925	3507	5001	13 168	1495	2723	
3	23 269	2641	4812	9169	16 325	1853	3376	
4	29 582	3358	6118	13 753	19 165	2175	3963	
5	35 895	4074	7423	18 754	21 691	2462	4486	

**Таблица 4** Результаты анализа влияния на бюджет включения ипраглицфлозина в перечень ЖНВЛП (млн руб.)  
**Table 4** Results of the budget impact analysis for ipragliflozin inclusion in Vital and Essential Drugs list (million rub.)

Год в модели / Year in the model	Текущая практика / Current scenario				Ожидаемая практика / Expected scenario				Результаты / Results	
	Дапаглицфлозин, 10 мг / Dapagliflozin, 10 mg	Эмпаглицфлозин, 25 мг / Empagliflozin, 25 mg	Ипраглицфлозин, 50 мг / Ipragliflozin, 50 mg	Итого / Total	Дапаглицфлозин, 10 мг / Dapagliflozin, 10 mg	Эмпаглицфлозин, 10 мг / Empagliflozin, 10 mg	Эмпаглицфлозин, 25 мг / Empagliflozin, 25 mg	Итого / Total	Разница в затратах / Costs difference	% изменения / % change
1	325,14	43,03	78,40	446,58	286,57	37,93	69,10	446,48	0,10	0,02%
2	518,00	68,56	124,91	711,47	402,29	53,24	97,01	711,16	0,31	0,04%
3	710,86	94,08	171,42	976,36	498,72	66,00	120,26	975,79	0,57	0,06%
4	903,72	119,60	217,92	1241,25	585,50	77,49	141,19	1240,39	0,86	0,07%
5	1096,58	145,13	264,43	1506,14	662,65	87,70	159,79	1504,97	1,17	0,08%
За 3 года / For 3 years	1554,01	205,67	374,73	2134,41	1187,58	157,17	286,37	2133,42	0,99	0,05%
За 5 лет / For 5 years	3554,32	470,40	857,08	4881,80	2435,73	322,36	587,35	4878,78	3,02	0,06%

весьма значимый прирост целевой популяции – 59,3%. Однако следует отметить, что если такой же прирост числа пациентов, получающих иНГЛТ-2, сохранится в течение 5 лет, то частота назначения данных препаратов не превысит 3%, что ниже, чем назначение препаратов, относящихся к группе иДПП-4 (также относительно «новой» группы сахароснижающих препаратов, частота назначения которой по сведениям ФРСД с 2013 г. по 2017 г. выросла с 1,4% до 4,5%) [1].

Также не учитывалась возможность повышения дозы ипраглифлозина с 50 мг до 100 мг в день. Это допущение было основано на том, что в РКИ, в которых изучалась эффективность и безопасность ипраглифлозина при СД 2 типа, титрация ипраглифлозина до 100 мг у пациентов, которым она была необходима, изучалась в основном во второй части исследования, которая проводилась как открытое исследование [13, 14]. В единственном РКИ, где титрация дозы до 100 мг проводилась во втором периоде исследования при сохранении дизайна РКИ (пациентам, не достигшим уровня  $HbA_{1c} < 7\%$ , был добавлен ипраглифлозин 50 мг без ослепления, при этом была продолжена терапия, которую они получали исходно, с сохранением ослепления), статистически значимых изменений по среднему уровню  $HbA_{1c}$  в группе, получавшей в результате ипраглифлозин в дозе 100 мг, выявлено не было, хотя еще 12% пациентов (9 из 69 в данной группе) достигли уровня  $HbA_{1c} < 7\%$ . Таким образом, был сделан вывод, что убедительных доказательств в пользу повышения дозы ипраглифлозина до 100 мг у пациентов, не достигающих целевых значений по  $HbA_{1c}$ , на настоящий момент недостаточно. В то же время в действующих алгоритмах сахароснижающей терапии при СД 2 типа в случае недостижения целевых значений по  $HbA_{1c}$  или недостаточном темпе снижения уровня  $HbA_{1c}$ , определяемом в зависимости от уровня  $HbA_{1c}$  в дебюте, рекомендована интенсификация терапии за счет включения в комбинацию новых препаратов или начала использования инсулина.

Кроме того, в настоящем исследовании не были учтены затраты на другие сахароснижающие препараты, используемые в комбинации с иНГЛТ-2, так как нет оснований предполагать, что иНГЛТ-2 будут различаться по тому, в комбинации с какими препаратами они используются: число используемых в реальной практике в РФ комбинаций весьма ограничено, а расхождений по возможным комбинациям, указанным в инструкциях по применению не имеется<sup>9, 10, 11</sup> [12].

<sup>9</sup> О предельных размерах оптовых надбавок и предельных размерах розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах РФ (данные за 1 квартал 2019 г.). Сайт Федеральной антимонопольной службы России. URL: <https://fas.gov.ru/documents/684978>

<sup>10</sup> Данные аудита государственных закупок и розничных продаж за 2015–2018 годы (данные IQVIA), предоставлены представителями компании-производителя ипраглифлозина.

<sup>11</sup> Данные Федеральной службы государственной статистики. Оценка численности постоянного населения на 1 января 2019 года [Electronic resource]. URL: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/demography/#)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Включение ипраглифлозина в перечень ЖНВЛП приводит к сокращению затрат в рамках бюджета Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи.

## Дополнительная информация

**Конфликт интересов:** статья опубликована при финансовой поддержке компании «Астеллас Фарма». Компания не оказывала влияние на выбор исследований для анализа, а также анализ и интерпретацию данных.

**Статья поступила:** 29.10.2019 г.

**Принято к публикации:** 22.11.2019 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. Сахарный диабет. 2018; 21(3): 144–159. DOI: 10.14341/DM9686
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2017; 20(1S): 1–121. DOI: 10.14341/DM20171S8
3. d'Emden M, Amerena J, Deed G, Pollock C, Cooper ME. SGLT2 inhibitors with cardiovascular benefits: Transforming clinical care in Type 2 diabetes mellitus. Diabetes Res. Clin. Pract. 2018; 136: 23–31. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.11.023
4. Lee S. Update on SGLT2 Inhibitors-New Data Released at the American Diabetes Association. Crit. Pathw. Cardiol. 2017; 16(3): 93–95. DOI: 10.1097/HPC.0000000000000125
5. Fonseca VA, Ferrannini E, Wilding JP, Wilpshaar W, Dhanjal P, Ball G, Klase S. Active- and placebo-controlled dose-finding study to assess the efficacy, safety, and tolerability of multiple doses of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. J. Diabetes Complications. 2013; 27(3): 268–273. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2012.11.005
6. Kashiwagi A, Kazuta K, Yoshida S, Nagase I. Randomized, placebo-controlled, double-blind glycemic control trial of novel sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. J. Diabetes Investig. 2014; 5(4): 382–391. DOI: 10.1111/jdi.12156
7. Kashiwagi A, Kazuta K., Takinami Y, Yoshida S, Utsuno F, Nagase I. Ipragliflozin improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the BRIGHTEN study. Diabetol. Int. 2015; 6(1): 8–18. DOI: 10.1007/s13340-014-0164-0
8. Kashiwagi A, Kazuta K, Goto K, Yoshida S, Ueyama E, Utsuno A. Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Diabetes Obes Metab. 2015; 17(3): 304–308. DOI: 10.1111/dom.12331
9. Kashiwagi A, Shiga T, Akiyama N, Kazuta K, Utsuno A, Yoshida S, Ueyama E. Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on to pioglitazone in Japanese patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (the SPOTLIGHT study). Diabetol. Int. Springer. 2015; 6(2): 104–116. DOI: 10.1007/s13340-014-0182-y
10. Kashiwagi A, Akiyama N, Shiga T, Kazuta K, Utsuno A, Yoshida S, Ueyama E. Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on to a sulfonylurea in Japanese patients with inadequately controlled type 2 diabetes: results of the randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III EMIT study. Diabetol. Int. 2015; 6(2): 125–138. DOI: 10.1007/s13340-014-0184-9
11. Ishihara H, Yamaguchi S, Nakao I, Asahina S, Sakatani T. Efficacy and safety of ipragliflozin as add-on therapy to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus (IOLITE): a 36-week, open-label extension of a 16-week, randomized, placebo-controlled, double-blind study. Diabetol. Int. 2019; 10(1): 37–50. DOI: 10.1007/s13340-018-0359-x
12. Lu CH, Min KW, Chuang LM, Kokubo S, Yoshida S, Cha BS. Efficacy, safety, and tolerability of ipragliflozin in Asian patients

- with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control with metformin: Results of a phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *J. Diabetes Investig.* 2016; 7(3): 366–373. DOI: 10.1111/jdi.12422
13. Han KA, Chon S, Chung CH, Lim S, Lee KW, Baik S, et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to sitagliptin and metformin in Korean patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Diabetes. Obes. Metab.* 2018; 20(10): 2408–2415. DOI: 10.1111/dom.13394
  14. Shestakova MV, Wilding JPH, Wilpshaar W, Tretter R, Orlova VL, Verbovoy AF. A phase 3 randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to metformin in Russian patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 146:240–250. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.10.018
  7. Kashiwagi A, Kazuta K, Takinami Y, Yoshida S, Utsuno F, Nagase I. Ipragliflozin improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: the BRIGHTEN study. *Diabetol. Int.* Springer. 2015; 6(1): 8–18. DOI: 10.1007/s13340-014-0164-0
  8. Kashiwagi A, Kazuta K, Goto K, Yoshida S, Ueyama E, Utsuno A. Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab. England.* 2015; 17(3): 304–308. DOI: 10.1111/dom.12331
  9. Kashiwagi A, Shiga T, Akiyama N, Kazuta K, Utsuno A, Yoshida S, Ueyama E. Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on to pioglitazone in Japanese patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (the SPOTLIGHT study). *Diabetol. Int.* Springer. 2015; 6(2): 104–116. DOI: 10.1007/s13340-014-0182-y
  10. Kashiwagi A, Akiyama N, Shiga T, Kazuta K, Utsuno A, Yoshida S, Ueyama E. Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on to a sulfonylurea in Japanese patients with inadequately controlled type 2 diabetes: results of the randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III EMIT study. *Diabetol. Int.* Springer. 2015; 6(2): 125–138. DOI: 10.1007/s13340-014-0184-9
  11. Ishihara H, Yamaguchi S, Nakao I, Asahina S, Sakatani T. Efficacy and safety of ipragliflozin as add-on therapy to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus (IOLITE): a 36-week, open-label extension of a 16-week, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Diabetol. Int.* Japan. 2019; 10(1): 37–50. DOI: 10.1007/s13340-018-0359-x
  12. Lu CH, Min KW, Chuang LM, Kokubo S, Yoshida S, Cha BS. Efficacy, safety, and tolerability of ipragliflozin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control with metformin: Results of a phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *J. Diabetes Investig.* 2016; 7(3): 366–373. DOI: 10.1111/jdi.12422
  13. Han KA, Chon S, Chung CH, Lim S, Lee KW, Baik S, et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to sitagliptin and metformin in Korean patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Diabetes. Obes. Metab.* 2018; 20(10): 2408–2415. DOI: 10.1111/dom.13394
  14. Shestakova MV, Wilding JPH, Wilpshaar W, Tretter R, Orlova VL, Verbovoy AF. A phase 3 randomized placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to metformin in Russian patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract. Ireland.* 2018; 146: 240–250. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.10.018
  1. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, incidence, mortality, parameters of carbohydrate metabolism and structure of hypoglycemic therapy according to the Federal register of diabetes mellitus, status 2017. *Diabetes mellitus.* 2018; 21(3): 144–159. DOI: 10.14341/DM9686 (In Russ.)
  2. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2017; 20(1S): 1–121. DOI: 10.14341/DM20171S8 (In Russ.)
  3. d'Emden M, Amerena J, Deed G, Pollock C, Cooper ME. SGLT2 inhibitors with cardiovascular benefits: Transforming clinical care in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract. Ireland.* 2018; 136: 23–31. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.11.023
  4. Lee S. Update on SGLT2 Inhibitors-New Data Released at the American Diabetes Association. *Crit. Pathw. Cardiol. United States.* 2017; 16(3): 93–95. DOI: 10.1097/HPC.000000000000125
  5. Fonseca VA, Ferrannini E, Wilding JP, Wilpshaar W, Dhanjal P, Ball G, Klasen S. Active- and placebo-controlled dose-finding study to assess the efficacy, safety, and tolerability of multiple doses of ipragliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Complications. United States.* 2013; 27(3): 268–273. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2012.11.005
  6. Kashiwagi A, Kazuta K, Yoshida S, Nagase I. Randomized, placebo-controlled, double-blind glycemic control trial of novel sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitor ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Investig.* 2014; 5(4): 382–391. DOI: 10.1111/jdi.12156

## REFERENCES

## Сведения об авторах:

### Боярская Татьяна Валерьевна

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

### Деркач Елена Владимировна

ведущий научный сотрудник лаборатории оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС при Президенте РФ, канд. мед. наук

### Адрес для переписки:

Пр-т Вернадского, д. 82, стр. 1, Москва 119571,  
Российская Федерация  
Тел.: +7(903) 566-81-29  
E-mail: boyarskaya@hta-rus.ru

## Authors:

### Boyarskaya Tatiana Valerevna

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

### Derkach Elena Vladimirovna

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

### Address for correspondence:

Vernadsky av. 82, bldg. 1, Moscow 119571,  
Russian Federation  
Tel.: +7(903) 566-81-29  
E-mail: boyarskaya@hta-rus.ru

# Клинико-экономическое исследование даратумумаба в составе комбинированной терапии у пациентов с множественной миеломой, ранее получавших лечение

Н.А. Авксентьев<sup>1,2</sup>, Е.В. Деркач<sup>3,4</sup>, А.С. Макаров<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup> Институт социального анализа и прогнозирования Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

<sup>3</sup> Институт прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, Москва, Россия

<sup>4</sup> Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении, Москва, Россия

<sup>5</sup> Ассоциация клинических фармакологов, Волгоград, Россия

Применение «новых агентов» для лечения рецидивирующей и/или рефрактерной множественной миеломы (p/r MM) в составе леналидомид-содержащих схем: даратумумаба (DRd), карфилзомиба (KRd), иксазомиба (IRd) или элутузумаба (ERd) позволяет улучшить исходы лечения у пациентов по сравнению со стандартной терапией леналидомидом и дексаметазоном (Rd). Доступность леналидомида преимущественно обеспечивается за счет средств программы высокочрезвычайных нозологий. Финансирование «новых агентов» для больных p/r MM осуществляется за счет средств региональных систем здравоохранения.

**Цель исследования.** Проведение клинико-экономического исследования применения «новых агентов» в составе леналидомид-содержащих схем с позиции региональных систем здравоохранения РФ.

**Материал и методы.** На основе данных рандомизированных клинических исследований применения «новых агентов», а также собственного непрямого сравнения рассматриваемых альтернатив была предложена марковская модель прогрессирования p/r MM, на основе которой было рассчитано среднее количество прожитых лет жизни без прогрессирования, а также прямые медицинские расходы региональных систем здравоохранения на ведение 1 пациента за период 5 лет при применении схем DRd, KRd, IRd, ERd и Rd. На основании полученных данных был проведен анализ «затраты-эффективность», в ходе которого была оценена стоимость дополнительного года жизни без прогрессирования при использовании «новых агентов» по сравнению с комбинацией Rd, а также рассчитан аналогичный показатель для случая применения схемы DRd по сравнению с терапией с использованием каждого из других «новых агентов».

**Результаты.** По сравнению со схемой Rd стоимость дополнительного года жизни без прогрессирования при применении схемы DRd составила 10 402 613 руб., что на 11,5–62,2% ниже, чем при применении других «новых агентов» по сравнению с Rd. Стоимость дополнительного года жизни без прогрессирования при применении схемы DRd по сравнению со схемой IRd оказалась на 72,4% ниже, чем аналогичный показатель, рассчитанный для случая применения IRd по сравнению с Rd, а при применении DRd по сравнению с KRd – на 22,4% ниже, чем в случае применения KRd по сравнению с Rd. Стоимость дополнительного года жизни без прогрессирования при применении схемы DRd по сравнению со схемой ERd не определена, так как схема DRd одновременно дешевле и эффективнее схемы ERd.

**Выводы.** Терапия p/r MM схемой DRd более затратно-эффективна по сравнению со схемами IRd и KRd, а также дешевле и более эффективна по сравнению со схемой ERd.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** множественная миелома, даратумумаб, карфилзомиб, иксазомиб, элутузумаб, леналидомид, дексаметазон, фармакоэкономический анализ, анализ «затраты-эффективность».

**Для цитирования:** Авксентьев Н.А., Деркач Е.В., Макаров А.С. Клинико-экономическое исследование даратумумаба в составе комбинированной терапии у пациентов с множественной миеломой, ранее получавших лечение. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019;(4):62–75. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.38.4.062-075

## Clinical and Economic Study of Daratumumab in Combination Therapy for Previously Treated Patients with Multiple Myeloma

N.A. Avxentyev<sup>1,2</sup>, E.V. Derkach<sup>3,4</sup>, A.S. Makarov<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Financial Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Institute for Social Analysis and Prognostication of Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Institute for Applied Economic Research of Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia

<sup>4</sup> National Centre for Health Technologies Assessment, Moscow, Russia

<sup>5</sup> Association of Clinical Pharmacologists, Volgograd, Russia

Application of “novel agents” for treatment of relapsing and/or refractory multiple myeloma (r/r MM) in lenalidomide-based schemes: daratumumab (DRd), carfilzomib (KRd), ixazomib (IRd) or elutuzumab (ERd) can improve treatment outcomes for patients compared with standard therapy with lenalidomide and dexamethasone (Rd). Access to lenalidomide is generally provided for Russian citizens in the framework of the federal high-cost nosologies program. But expenses for “novel agents” for patients with r/r MM are covered by local regional healthcare systems.

**The aim** of this work was to conduct a clinical and economical study of “novel agents” in lenalidomide-based schemes from the perspective of regional healthcare systems of Russian Federation.

**Material and Methods.** Based on data from randomized clinical trials of “novel agents” and our own indirect comparison of considered alternatives we proposed a Markov model for progression of r/r MM. In the model, we compared DRd, KRd, IRd, ERd and Rd schemes by calculating average number of life years without progression and direct medical costs from the perspective of regional healthcare systems per 1 patient over 5-year period. Based on the obtained data we conducted cost-effectiveness analysis and estimated cost of an incremental year of life without progression when using “novel agents” vs Rd combination, as well as for DRd scheme vs each of the other “novel agents”.

**Results.** Cost of an incremental year of life without progression for DRd scheme vs Rd scheme was 10,402,613 rub., which is 11.5-62.2% lower than for other “novel agents” vs Rd. Cost of an incremental life year without progression for DRd scheme vs IRd scheme was 72.4% lower than for IRd vs Rd. The same ratio for DRd vs KRd was 22.4% lower than for KRd vs Rd. Cost of an incremental life year without progression for DRd scheme vs ERd scheme was not identified because DRd scheme was both less costly and more effective than ERd.

**Conclusions.** Treatment of r/r MM with DRd scheme is more cost-effective compared with IRd and KRd schemes, and less costly and more effective than ERd scheme.

**KEYWORDS:** multiple myeloma, daratumumab, carfilzomib, ixazomib, elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone, pharmacoeconomic analysis, cost-effectiveness analysis.

**For citations:** Avxentyev NA, Derkach EV, Makarov AS. Clinical and economic study of daratumumab in combination therapy for previously treated patients with multiple myeloma. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2019;(4):62–75. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.38.4.062-075

## ВВЕДЕНИЕ

Множественная миелома (ММ) является В-клеточной злокачественной опухолью. Плазматические клетки, которые продуцируют моноклональный иммуноглобулин, являются морфологическим субстратом данного злокачественного новообразования. Стандартным вариантом терапии ММ первой линии является применение бортезомиб-содержащих режимов, однако рецидивы при ММ неизбежно наступают у большинства пациентов [1]. В случае, если у пациента ранее не развилась рефрактерность к леналидомиду, в качестве одной из возможных опций может быть рекомендована терапия с включением в схему лечения леналидомида в сочетании с дексаметазоном [1]. Доступность леналидомида обеспечивается за счет средств федеральной программы лекарственного обеспечения дорогостоящими лекарственными препаратами (Двенадцать высокозатратных нозологий)<sup>1</sup>, в результате чего данная схема лечения пациентов является наиболее распространенным вариантом терапии рефрактерной или рецидивирующей ММ в нашей стране.

Вместе с тем на сегодняшний день в России доступны новые лекарственные препараты, так называемые «новые агенты», для лечения рефрактерной или рецидивирующей ММ: даратумумаб, карфилзомиб, иксазомиб и элотузумаб, добавление которых к стандартной комбинации леналидомида и дексаметазона позволяет статистически значимо улучшить эффективность лечения с точки зрения выживаемости без прогрессирования [2, 3, 4, 5, 6]. Финансирование «новых агентов» для лечения рефрактерной или рецидивирующей ММ в настоящее время осуществляется за счет средств региональных систем здравоохранения.

**Цель** настоящей работы – проведение клинико-экономического исследования применения «новых агентов» в составе леналидомид-содержащих схем с позиции региональных систем здравоохранения РФ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### Математическая модель исследования

Для проведения исследования была разработана неоднородная Марковская модель динамики прогрессирующей рецидивирующей и/или рефрактерной ММ при использовании следующих альтернативных вариантов:

**1. DRd: даратумумаб** (16 мг/кг, с 1 по 8 неделю – раз в неделю, с 9 по 24 неделю – раз в 2 недели, с 25 недели – раз в 4 недели) + **леналидомид** (25 мг в 1–21 день, цикл 28 дней) + **дексаметазон** (40 мг в неделю)<sup>2</sup>;

**2. KRd:** (20 мг/м<sup>2</sup> первые 2 дня, далее 27 мг/м<sup>2</sup> на протяжении 2-х последовательных дней каждую неделю в течение 3-х недель с перерывом 12 дней до 12 цикла включительно, начиная с 13 цикла 27 мг/м<sup>2</sup> на протяжении 2-х последовательных дней в 1 и 3 неделю цикла, но не более 18–28-дневных циклов) + **леналидомид** (25 мг в 1–21 день, цикл 28 дней) + **дексаметазон** (40 мг в неделю)<sup>3</sup>;

**3. IRd: иксазомиб** (4 мг в 1, 8, 15 дни 28-дневного цикла) + **леналидомид** (25 мг в 1–21 день, цикл 28 дней) + **дексаметазон** (40 мг в неделю)<sup>4</sup>;

**4. ERd: элотузумаб** (10 мг/кг в дни 1, 8, 15, 22 первые 2 цикла (цикл – 28 дней), далее в 1 и 15 дни 28-днев-

<sup>2</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Дарзалек (даратумумаб). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=5c3eaaaa-6781-455a-955e-e56e9fef9eb1&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=5c3eaaaa-6781-455a-955e-e56e9fef9eb1&t=).

<sup>3</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Кипролис (карфилзомиб). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=4d76a9a6-838c-4761-b387-1b50d7103cd7&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4d76a9a6-838c-4761-b387-1b50d7103cd7&t=).

<sup>4</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Нинларо (иксазомиб). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=46358792-d608-4277-816c-c42948dfb067&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=46358792-d608-4277-816c-c42948dfb067&t=).

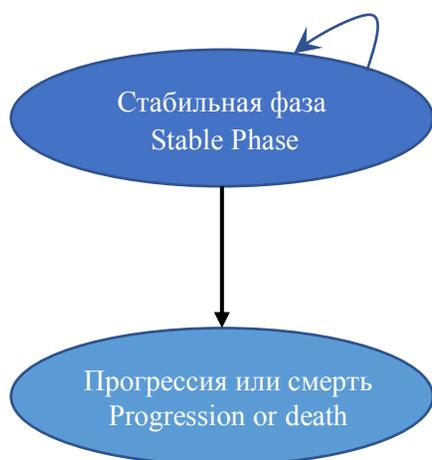
<sup>1</sup> Распоряжение Правительства РФ от 12 октября 2019 г. № 2406-п. URL: <http://static.government.ru/media/files/K1fPEUszF2gmvvTkW74iPOASarj7KggI.pdf>

ного цикла) + леналидомид (25 мг в 1–21 день, цикл 28 дней) + дексаметазон (28 мг в неделю приема элутузумаба, 40 мг в неделю без приема элутузумаба)<sup>5</sup>;

**5. Rd или SOC:** леналидомид (25 мг в 1–21 день, цикл 28 дней) [11] + дексаметазон (40 мг в неделю)<sup>6</sup>.

Математическая модель (рис. 1) предусматривает следующие последовательные взаимоисключающие состояния, в которых могут находиться пациенты:

1. Стабильное состояние;
2. Прогрессия или смерть.



**Рисунок 1** | Марковская модель прогрессирования рецидивирующей и/или рефрактерной ММ.

**Figure 1** | Markov model of progression of relapsing and/or refractory multiple myeloma.

Для целей фармакоэкономического анализа период моделирования составляет 5 лет (60 месяцев), а шаг моделирования – 1 неделю.

В нулевом цикле модели все пациенты находятся в состоянии «Стабильная фаза». По прошествии одного периода моделирования пациенты могут либо остаться в данном состоянии, либо переместиться в состояние «Прогрессия или смерть». Вероятность прогрессии или смерти пациента определялась по формуле:

$$P_{i,t}^{p/d} = 1 - \frac{PFS_{i,t}}{PFS_{i,t-1}},$$

где  $PFS_{i,t}$  – оценка выживаемости без прогрессирования в период  $t$  при использовании варианта лечения  $i$ .

Оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП) для вариантов терапии DRd, а также Rd была получена путем аппроксимации ВБП в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) POLLUX [3] с использованием экспоненциального и обобщенного гамма рас-

пределения соответственно<sup>7</sup>. Для моделирования выживаемости без прогрессирования при использовании других рассматриваемых вариантов выживаемость без прогрессирования при применении схемы DRd корректировалась на разницу в эффективности данной схемы по сравнению со схемами KRd, IRd и ERd:

$$PFS_{XRd} = (PFS_{DRd})^{\frac{1}{HR_{DRd vs XRd}}},$$

где  $PFS_{XRd}$  – выживаемость без прогрессирования при применении схемы с включением «нового агента»  $X$  (карфилзомиб, иксазомиб, элутузумаб),  $PFS_{DRd}$  – выживаемость без прогрессирования при применении схемы DRd,  $HR_{DRd vs XRd}$  – отношение угроз прогрессирования или смерти при применении схемы DRd по сравнению со схемой со включением нового агента  $X$ , рассчитанное в ходе собственного непрямого сравнения данных альтернатив (см. далее).

На основании построенной математической модели были рассчитаны показатели клинической эффективности лечения для каждого из рассматриваемых вариантов терапии: число прожитых лет жизни без прогрессирования (англ. *Progression free life years gained* – *PF LYG*) за пятилетний период моделирования.

#### Непрямое сравнение эффективности и безопасности рассматриваемых вариантов терапии рецидивирующей и/или рефрактерной ММ

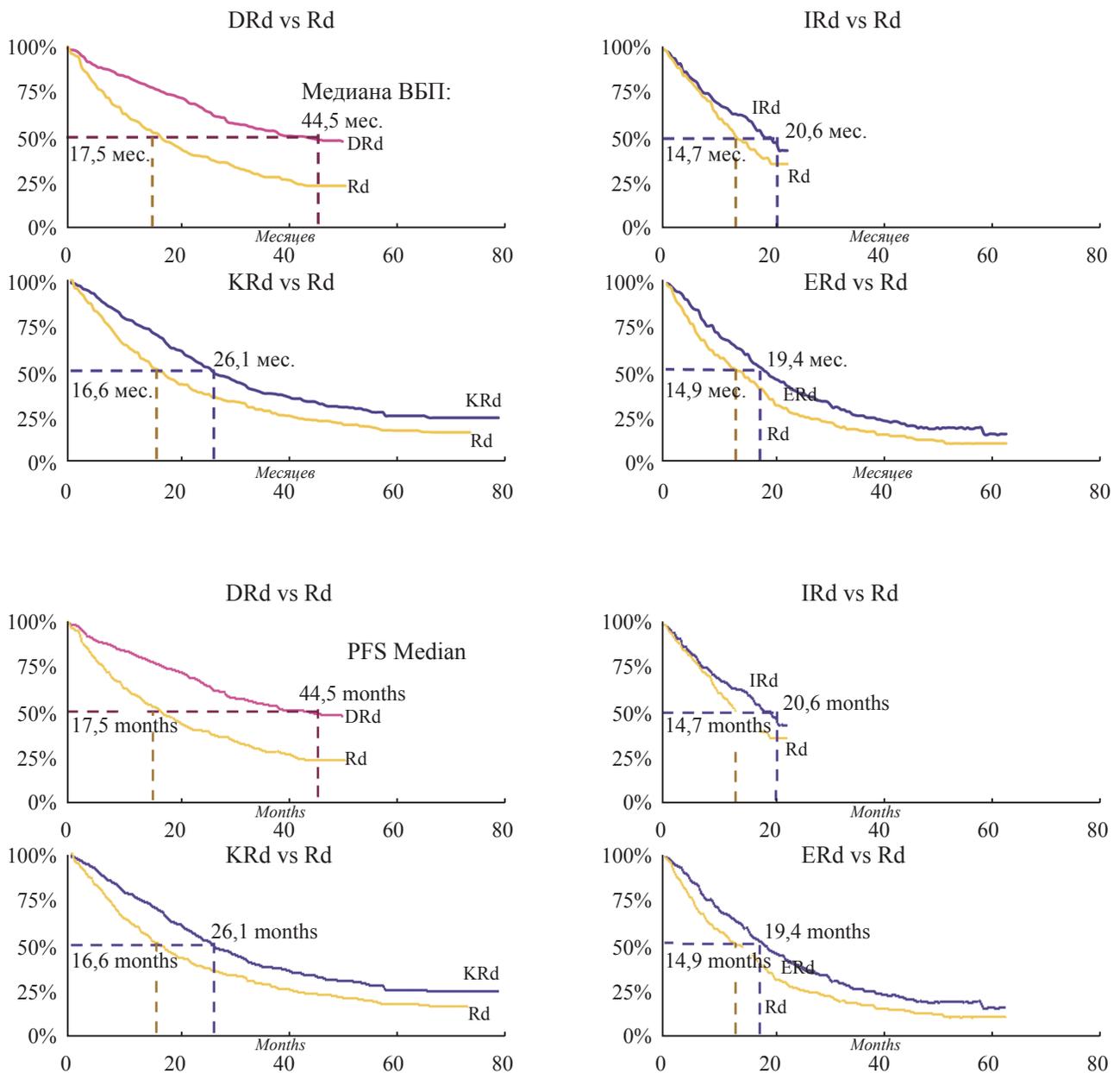
В ходе систематического поиска научных публикаций по оценке эффективности и безопасности применения рассматриваемых вариантов сравнения были найдены опубликованные результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) применения схем DRd [3, 2], KRd [4], IRd [5] и ERd [6] для лечения рецидивирующей и/или рефрактерной ММ, причем в каждом из указанных исследований применение схемы с включением соответствующего «нового агента» сравнивалось со схемой Rd. Основные результаты оценки эффективности рассматриваемых «новых агентов» по сравнению со схемой Rd по критерию выживаемость без прогрессирования представлены на рис. 2, из которого видно, что медиана времени до прогрессирования заболевания при использовании схемы DRd – 44,5 мес. существенно выше, чем при использовании любого из других «новых агентов»: 16,6 мес. для карфилзомиба, 20,6 мес. для иксазомиба, 19,4 мес. – для элутузумаба.

Вместе с тем «наивное» сравнение результатов разных клинических исследований для целей проведения фармакоэкономического анализа не является корректным в связи с возможным наличием различий в характеристиках пациентов, принимавших участие в рассматриваемых исследованиях, которые могут привести к смещению оценки сравнительной эффективности изучаемых альтернатив.

<sup>5</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Эмплицити (элутузумаб). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=b2c012db-8983-495c-b2a4-9e899fa37be6&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b2c012db-8983-495c-b2a4-9e899fa37be6&t=).

<sup>6</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Леналидомид (леналидомид). [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=156bfa48-c2c3-4e74-ad7a-9e82e93366d1&t=](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=156bfa48-c2c3-4e74-ad7a-9e82e93366d1&t=).

<sup>7</sup> В качестве критериев для выбора распределений использовался информационный критерий Акаике (AIC), а также визуальный анализ исходных графиков Каплан-Мейера и полученных аппроксимаций.



**Рисунок 2** Выживаемость без прогрессирования (данные исследований POLLUX [3], TOURMALINE-MM [5], ASPIRE [4], ELOQUENT-2 [6]).

**Figure 2** Progression-free survival (data from following trials: POLLUX [3], TOURMALINE-MM [5], ASPIRE [4], ELOQUENT-2 [6]).

Следует отметить, что в ходе систематического поиска были найдены опубликованные результаты сетевого мета-анализа [7], в котором было проведено не прямое сравнение эффективности применения рассматриваемых альтернатив для лечения рецидивирующей и/или рефрактерной ММ с использованием схемы Rd в качестве общего компаратора. Однако результаты данного непрямого сравнения устарели в связи с публикацией обновленных клинических данных по даратумумабу [3]. В результате было принято решение провести собственное не прямое сравнение эффективности и безопасности рассматриваемых альтернатив.

Рассмотренные в ходе собственного непрямого сравнения конечные точки эффективности и безопасности, а также основные результаты непрямого сравнения представлены в табл. 1. Включение даратумумаба в комбинацию леналидомида и дексаметазона статистически значимо эффективнее включения в ту же комбинацию карфилзомиба, иксазомиба или элутузумаба по критерию выживаемости без прогрессирования; включения иксазомиба или элутузумаба – по критерию общего ответа, а также безопаснее включения иксазомиба по частоте возникновения тромбоцитопении 3–4-й ст. тяжести. При этом частота развития нейтропении 3–4-й ст. в схеме

**Таблица 1** | Результаты непрямого сравнения  
**Table 1** | The results of the indirect comparison

Критерий / Criterion	DRd vs KRd	DRd vs IRd	DRd vs ERd
Выживаемость без прогрессирования, ОУ (95% ДИ) / Progression-free survival, HR (95% CI)	<b>0,667</b> (0,501; 0,887)	<b>0,595</b> (0,430; 0,823)	<b>0,62</b> (0,462; 0,832)
Общий ответ, ОШ (95% ДИ) / Overall Response, OR (95% CI)	1,213 (0,638; 2,306)	<b>2,852</b> (1,517; 5,361)	<b>2,125</b> (1,122; 4,023)
Все НЯ 3–4-й степени тяжести, ОШ (95% ДИ) / All AEs 3–4 grade of severity, OR (95% CI)	1,760 (0,958; 3,233)	<b>1,832</b> (1,043; 3,219)	1,477 (0,826; 2,64)
Нейтропения 3–4-й ст., ОШ (95% ДИ) / Neutropenia 3–4 grade, OR (95% CI)	1,467 (0,931; 2,310)	<b>1,873</b> (1,158; 3,031)	<b>2,566</b> (1,619; 4,069)
Анемия 3–4-й ст., ОШ (95% ДИ) / Anemia 3–4 grade, OR (95% CI)	0,732 (0,420; 1,274)	1,173 (0,627; 2,194)	0,857 (0,486; 1,511)
Тромбоцитопения 3–4-й ст., ОШ (95% ДИ) / Thrombocytopenia 3–4 grade, OR (95% CI)	0,700 (0,382; 1,283)	<b>0,389</b> (0,205; 0,738)	0,907 (0,499; 1,650)

**Примечание:** ОУ – отношение угроз, ДИ – доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, НЯ 3–4-й ст. – нежелательные явления 3–4-й степени, DRd – даратумумаб + леналидомид + дексаметазон, KRd – карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон, IRd – иксазомиб + леналидомид + дексаметазон, ERd – элутузумаб + леналидомид + дексаметазон.

Расчеты авторов на основании данных исследований POLLUX [3] [2], TOURMALINE-MM [5], ASPIRE [4], ELOQUENT–2 [6].

**Note:** HR – hazard ratio, CI – credence interval, OR – odds ratio, AEs – adverse events, DRd – daratumumab + lenalidomide + dexamethasone, KRd – carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone, IRd – ixazomib + lenalidomide + dexamethasone, ERd – elotuzumab + lenalidomide + dexamethasone. Author's calculations based on data from POLLUX [3] [2], TOURMALINE-MM [5], ASPIRE [4], ELOQUENT–2 [6] trials.

с включением даратумумаба статистически значимо выше по сравнению с схемами со включением иксазомиба и элутузумаба.

### Учитываемые затраты

Все затраты, учитываемые в модели, оценивались в расчете на 1 пациента с позиции региональных систем здравоохранения РФ и дисконтировались по ставке 5% годовых. Учитывались следующие виды затрат:

**1. Расходы на основную противоопухолевую лекарственную терапию** рецидивирующей и/или рефрактерной ММ с использованием препаратов даратумумаб, карфилзомиб, иксазомиб, элутузумаб и дексаметазон<sup>8</sup>. Режим применения данных препаратов соответствовал инструкциям по медицинскому применению и детально описан ранее. Расходы на лекарственную терапию учитывались в состоянии «Стабильная фаза», таким образом предполагалось, что пациенты получают рассматриваемые варианты противоопухолевого лечения до момента прогрессирования заболевания, за исключением карфилзомиба, который применяется до момента прогрессирования заболевания, но не более 18 циклов [8].

Для расчета потребности количества активного вещества вес пациента был принят равным 75 кг (средний вес тела мужчин и женщин в РФ в возрасте 60–64 лет [8], взвешенный по гендерной структуре

пациентов в РКИ POLLUX [2], с округлением до целого числа килограмм), а площадь поверхности тела – 1,73 м<sup>2</sup> [9].

Разделение упаковок лекарственных препаратов, применяемых в виде в/в инфузий, между пациентами не предполагалось, то есть расходы на такие препараты рассчитывались исходя из минимально необходимого целого количества упаковок, даже если потребность в действующем веществе меньше содержащегося в последней упаковке.

Цены лекарственных препаратов, использованные для расчетов, представлены в таблице 2. Цены корректировались на НДС 10% и средневзвешенное по населению регионов РФ предельное значение оптовой надбавки, рассчитанное авторами по данным ФАС России [10] – 11,84%.

**2. Расходы на лечение наиболее тяжелых гематологических нежелательных явлений (НЯ) 3-й и 4-й ст., частота возникновения которых статистически различается между сравниваемыми альтернативами (нейтропения и тромбоцитопения).** Частота развития указанных НЯ для вариантов DRd и Rd соответствовала данным РКИ POLLUX [3], а для прочих вариантов терапии рецидивирующей и/или рефрактерной ММ – была рассчитана нами самостоятельно путем корректировки частоты для группы DRd на соответствующее отношение шансов (ОШ), которое было получено ранее в ходе собственного непрямого сравнения (табл. 3).

Коррекция НЯ 3–4-й ст. предполагалась в условиях дневного (50% случаев) и круглосуточного (50% случаев) стационара. Стоимость оказания медицинской помощи для коррекции НЯ оценивалась в соответствии с Программой государственных гарантий бесплатного

<sup>8</sup> Расходы на леналидомид не учитывались в связи с тем, что его предоставление пациентам с рецидивирующей и/или рефрактерной ММ, в основном, осуществляется за счет средств федеральной программы высокотехнологичных нозологий, а настоящее исследование проводилось с позиции региональных систем здравоохранения РФ.

**Таблица 2** | Цены лекарственных препаратов (без НДС и оптовой надбавки)

**Table 2** | Drug prices (without VAT and wholesale allowance)

Международное непатентованное наименование / International nonproprietary name	Цена, руб. / Price, rub.	Упаковка / Package	Источник / Data source
Даратумумаб / Daratumumab	16181,00	20 мг/мл, 5 мл – флаконы / 20 mg/ml, 5 ml – vials	Государственный реестр предельных отпускных цен (медиана) / Median price of the international non-proprietary name from the State Register of Marginal Selling Prices
	64725,00	20 мг/мл, 20 мл – флаконы / 20 mg/ml, 20 ml – vials	
Дексаметазон / Dexamethasone	5,30	0,5 мг № 10 / 0,5 mg № 10	
Иксазомиб / Ixazomib	200000,00	капсулы, 4 мг, 1 шт. – блистеры (3) / capsules, 4 mg, 1 p. – blisters (3)	
Карфилзомиб / Carfilzomib	64345,00	60 мг / 60 mg	
Элотузумаб / Elotuzumab	73353,30	400 мг / 400 mg	Протокол заседания комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи от 23.07.19 <sup>9</sup> / Session Protocol of the Commission of the Ministry of Health of the Russian Federation on the formation of drug lists for medical usage and minimal assortment of drugs required for medical care; from 23.07.19 <sup>9</sup>

**Таблица 3** | Частоты развития НЯ 3-4-й степени по вариантам терапии, %

**Table 3** | 3–4 grade AE incidence for different therapies, %

НЯ / AE	DRd (Даратумумаб) / (Daratumumab)	KRd (Карфилзомиб) / (Carfilzomib)	IRd (Иксазомиб) / (Ixazomib)	ERd (Элотузумаб) / (Elotuzumab)	Rd (SOC)
Нейтропения / Neutropenia	55,5	41,6	39,9	45,9	32,7
Тромбоцитопения / Thrombocytopenia	14,8	15,7	31,0	19,9	16,1

**Примечание:** DRd – даратумумаб + леналидомид + дексаметазон, KRd – карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон, IRd – иксазомиб + леналидомид + дексаметазон, ERd – элотузумаб + леналидомид + дексаметазон.

**Note:** DRd – daratumumab + lenalidomide + dexamethasone, KRd – carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone, IRd – ixazomib + lenalidomide + dexamethasone, ERd – elotuzumab + lenalidomide + dexamethasone.

Данные для схем DRd и Rd – по [3], для остальных схем – расчеты авторов.

Data for DRd and Rd schemes – from [3], for other schemes – author's calculations.

оказания гражданам медицинской помощи (ПГТ) на 2019 год<sup>10</sup> и Методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обяза-

тельного медицинского страхования на 2019 год<sup>11</sup>. Предполагалось, что оплата помощи при нейтропении оплачивается в рамках КСГ ds05.001 (КЗ: 0,91) и st05.004 (КЗ: 1,09), а тромбоцитопении – в рамках КСГ ds05.002 (КЗ: 2,41) и st05.003 (КЗ: 4,5) для дневного и круглосуточного стационара соответственно. Базовая ставка госпитализации в дневной стационар была принята равной 11 559,66 руб. (60% от среднего норматива затрат

<sup>9</sup> Протокол заседания комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по формированию перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/10/stranitsa-858/protokol-zasedaniya-komissii>.

<sup>10</sup> Постановление Правительства РФ от 10 декабря 2018 г. N1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов».

<sup>11</sup> Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации N11-7/10/2-7543 от 21 ноября 2018 года «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».

по ПГГ), а в круглосуточный стационар – 20 853,43 руб. (65% от среднего норматива затрат по ПГГ). В итоге стоимость лечения 1 случая нейтропении, взвешенная по вероятностям пребывания в круглосуточном и дневном стационаре, составила 16 625 руб., а тромбоцитопении – 60 850 руб.

Указанные расходы были разделены на среднюю длительность терапии с использованием каждого из вариантов сравнения (в неделях) и каждый цикл модели начислялись на пациентов, продолжающих прием лекарственной терапии с использованием соответствующей схемы лечения.

**3. Расходы на амбулаторные посещения онколога с целью мониторинга лечения.** Частота амбулаторных посещений онколога с целью мониторинга лечения была принята равной 4 посещениям в год (на основании данных клинических рекомендаций [1]). Стоимость амбулаторного посещения в модели соответствует финансовому нормативу затрат, заложенному в ПГГ на 2019 год: 473,8 руб.<sup>12</sup> Затраты на амбулаторные посещения учитывались только до момента прогрессирования заболевания или смерти пациента.

#### Методика проведения фармакоэкономического анализа

С учетом того, что добавление даратумумаба к комбинации леналидомид + дексаметазон статистически значительно улучшает эффективность терапии, по сравнению с добавлением любого другого из рассматриваемых «новых агентов» по критерию выживаемости без прогрессирования, а добавление каждого из «новых агентов» статистически значительно более эффективно по сравнению со схемой леналидомид + дексаметазон по такому же критерию, в качестве дизайна клинико-экономического исследования был выбран метод «затраты-эффективность». При этом сравнение рассматриваемых вариантов терапии осуществлялось в двух сценариях (рис. 3):

<sup>12</sup> Постановление Правительства РФ от 10 декабря 2018 г. N1506 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2019 год и на плановый период 2020 и 2021 годов».

– Сравнение схемы DRd со схемами KRd, IRd и ERd, каждая из которых далее сравнивалась со схемой Rd;

– Сравнение схем DRd, KRd, IRd и ERd со схемой Rd.

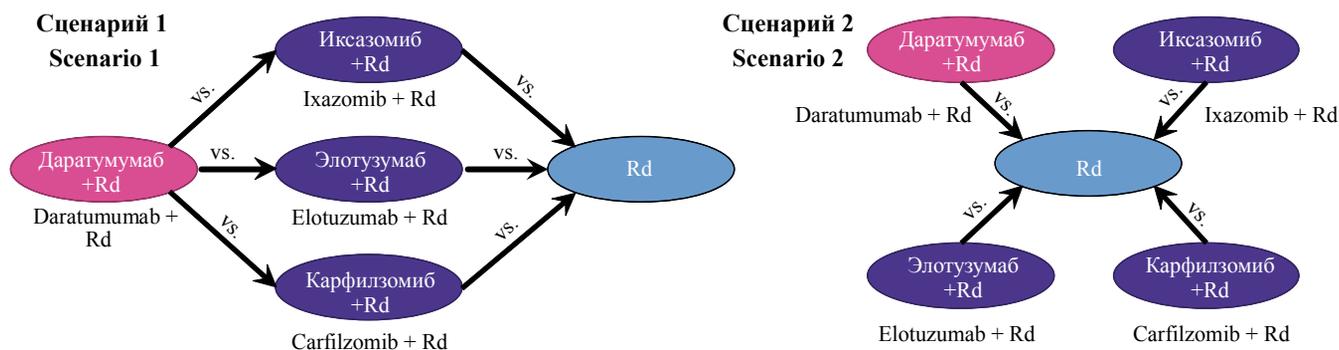
В первом случае проводилась оценка стоимости дополнительной единицы эффективности – года жизни без прогрессирования заболевания при использовании даратумумаба по сравнению с другими «новыми агентами», для которых далее также оценивалась стоимость дополнительной единицы эффективности – года жизни без прогрессирования при использовании препарата даратумумаб по сравнению с другими «новыми агентами» со стоимостью дополнительной единицы эффективности (к стандартной терапии – Rd) при использовании уже финансируемых лекарственных препаратов.

Во втором сценарии, который наиболее релевантен для субъектов РФ, пока не осуществлявших закупок «новых агентов», проводится оценка стоимости дополнительной единицы эффективности при включении одного из рассматриваемых из «новых агентов» в стандартную схему леналидомид + дексаметазон. На основании данного результата для будущих закупок возможно выбрать «новый агент», характеризующийся наименьшей стоимостью дополнительной единицы эффективности.

Во всех случаях стоимость дополнительной единицы эффективности оценивалась по формуле:

$$ICER_{A \text{ vs } B} = \frac{Cost_A - Cost_B}{PF\ LYG_A - PF\ LYG_B},$$

где  $ICER_{A \text{ vs } B}$  – стоимость дополнительной единицы эффективности при использовании варианта  $A$  по сравнению с вариантом  $B$ ,  $Cost_x$  – расходы на одного пациента за период моделирования при использовании варианта  $x$ ,  $PF\ LYG_x$  – среднее число лет жизни без прогрессирования за период моделирования при использовании варианта  $x$ .



**Рисунок 3** | Схемы сравнения.

**Figure 3** | Compared schemes.

Следует отметить, что стоимость дополнительной единицы эффективности при использовании варианта *A* по сравнению с вариантом *B* определена только в том случае, если вариант *A* одновременно характеризуется большей стоимостью и большей эффективностью. В противном случае расчет стоимости дополнительной единицы эффективности при использовании варианта *A* по сравнению с вариантом *B* невозможен и в таких случаях разница в эффективности и в стоимости между вариантами *A* и *B* определялась по отдельности.

#### Анализ чувствительности

В исследовании был проведен однофакторный анализ чувствительности, в ходе которого изучалось изменение основных результатов моделирования – стоимости дополнительного года жизни для всех изучаемых способов сравнения рассматриваемых альтернатив (представленных ранее на рис. 3) при колебании основных предпосылок модели (табл. 4). При этом если стоимость дополнительного года жизни в базовом сценарии была не определена, изменение разницы в эффективности и разницы в затратах в ходе анализа чувствительности оценивалось по отдельности.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Результаты математического моделирования динамики прогрессирования рецидивирующей и/или рефрактерной ММ при использовании вариантов сравнения

Выживаемость без прогрессирования пациентов в модели при использовании рассматриваемых вариантов сравнения представлена на рис. 4. Выживаемость без прогрессирования при использовании комбинации с включением даратумумаба выше, чем в случае использования леналидомид-содержащих комбинаций с использованием каждого из других «новых агентов». Данные «новые агенты», в свою очередь, превосходят по эффективности стандартную схему терапии леналидомид + дексаметазон. При этом эффективность комбинаций, содержащих карфилзомиб, иксазомиб или элутузумаб в модели является практически одинаковой.

Общее количество прожитых лет жизни без прогрессирования за период моделирования при использовании рассматриваемых альтернатив представлено на рис. 5. При применении схемы DRd количество лет

**Таблица 4** | Предпосылки модели, изменение которых оценивалось в ходе анализа чувствительности

**Table 4** | Model's premises, that impact was estimated in the sensitivity analysis

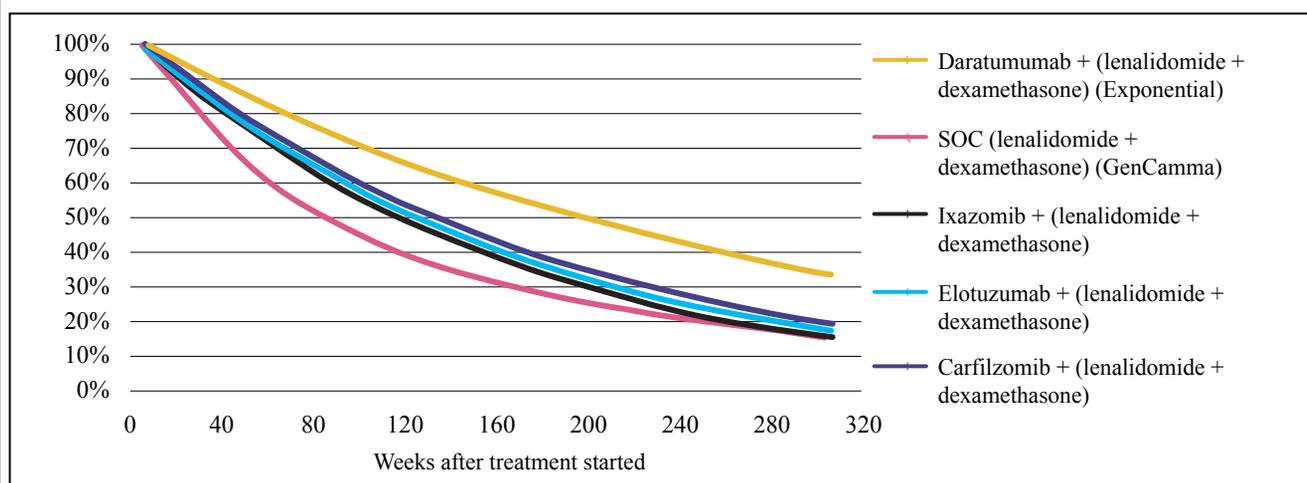
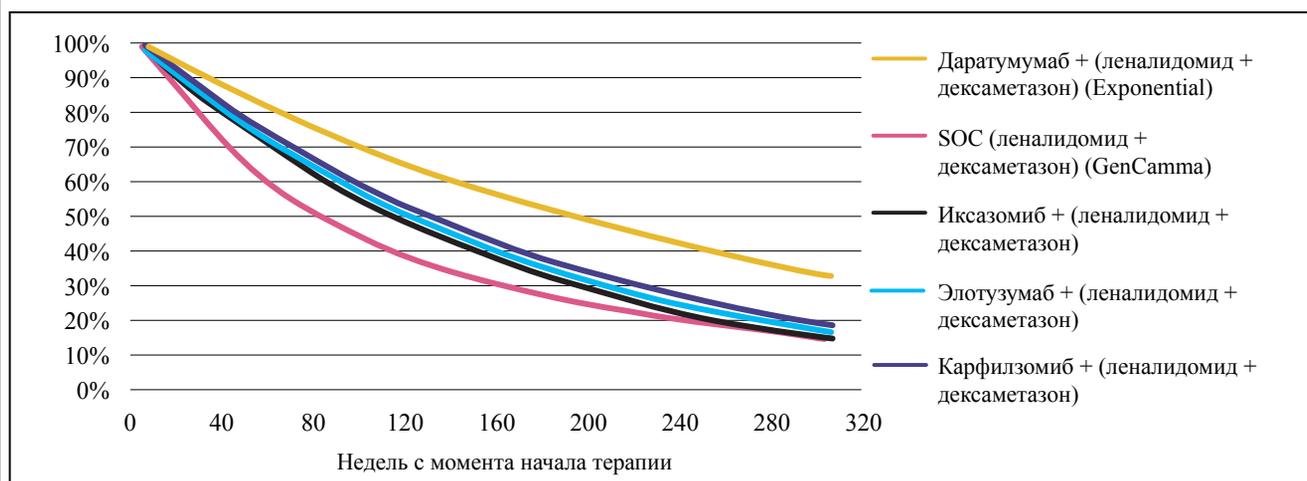
Параметр / Parameter	Значение изменяемого параметра / Value of changeable parameter		
	Базовое значение / Base value	Нижний предел / Lower limit	Верхний предел / Higher limit
Цена на даратумумаб ±15% от базового уровня, % / Daratumumab price ±15% from base level, %	100	85	115
Цена на дексаметазон ±15% от базового уровня, % / Dexamethasone price ±15% from base level, %	100	85	115
Цена на иксазомиб +/-15% от базового уровня, % / Ixazomib price ±15% from base level, %	100	85	115
Цена на элутузумаб ±15% от базового уровня, % / Elotuzumab price ±15% from base level, %	100	85	115
Цена на карфилзомиб ±15% от базового уровня, % / Carfilzomib price ±15% from base level, %	100	85	115
Эффективность DRd* / DRd effectiveness*	1,00	0,90	1,10
Эффективность Rd* / Rd effectiveness*	1,00	0,90	1,10
OY DRd vs IRd, 0,47 ... 0,82 HR DRd vs IRd, 0,47 ... 0,82	0,60	0,47	0,82
OY DRd vs ERd, 0,47 ... 0,83 HR DRd vs ERd, 0,47 ... 0,83	0,62	0,47	0,83
OY DRd vs KRd, 0,50 ... 0,89 HR DRd vs KRd, 0,50 ... 0,89	0,67	0,50	0,89

**Примечание:** OY – отношение угроз, DRd – даратумумаб + леналидомид + дексаметазон, Rd – леналидомид + дексаметазон, KRd – карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон, IRd – иксазомиб + леналидомид + дексаметазон, ERd – элутузумаб + леналидомид + дексаметазон.

**Note:** HR – hazard ratio, DRd – daratumumab + lenalidomide + dexamethasone, KRd – carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone, IRd – ixazomib + lenalidomide + dexamethasone, ERd – elotuzumab + lenalidomide + dexamethasone

Для моделирования изменений эффективности схем DRd и Rd оценка выживаемости без прогрессирования в каждый период моделирования возводилась в степень 0,9 (увеличение эффективности на 10%) или 1,1 (снижение эффективности на 10%).

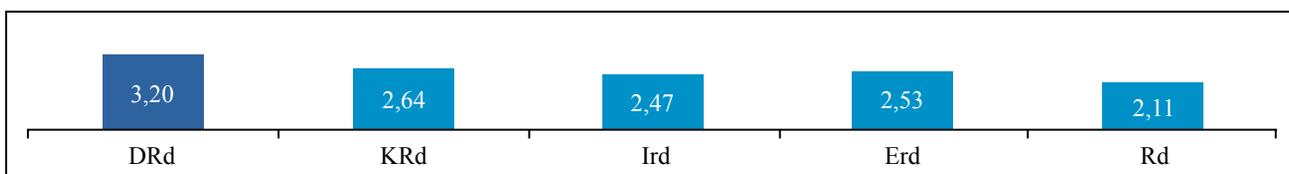
For modeling the changes in effectiveness of DRd and Rd schemes progression-free survival in every period of modeling was raised to power 0,9 (effectiveness increase by 10%) or 1,1 (effectiveness decrease by 10%).



70

**Рисунок 4** | Выживаемость без прогрессирования в модели.

**Figure 4** | Progression-free survival in the model.



**Рисунок 5** | Среднее число лет жизни без прогрессирования заболевания за период моделирования, годы.

**Figure 5** | Average number of life-years without progression through the modelled period, years.

жизни без прогрессирования в среднем составляет 3,2 года, что на 0,56–1,09 лет выше, чем в альтернативных сценариях.

Полученные выводы согласуются с заложенными в модель предпосылками – с точки зрения выживаемости без прогрессирования даратумумаб в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном статистически значимо эффективнее остальных рассмотренных вариантов лечения рецидивирующей и/или рефрактерной ММ.

#### Оценка прямых медицинских затрат в расчете на одного пациента

Результат расчета прямых медицинских затрат на одного пациента за 5 лет при использовании рассматриваемых терапевтических альтернатив приведен в табл. 5. В случае применения схемы DRd затраты составляют 11 376 429,21 млн руб., что выше, чем в остальных вариантах терапии, за исключением схемы ERd.

Вместе с тем при использовании схемы с даратумумабом расходы на лечение гематологических НЯ 3–4-й ст., частота возникновения которых статистически значимо

различается между рассматриваемыми вариантами сравнения, оказались наименьшими. Это объясняется тем, что даратумумаб статистически значимо безопаснее других «новых агентов» с точки зрения частоты возникновения одного из наиболее дорогостоящих НЯ – тромбоцитопении.

Схема с использованием даратумумаба также характеризуется наибольшими расходами на мониторинг пациентов в связи с тем, что выживаемость без прогрессирования в данной схеме выше по сравнению с другими альтернативами.

Во всех вариантах лечения, включающих «новый агент», в структуре затрат доминируют затраты на противоопухолевую лекарственную терапию. При использовании схемы Rd доля расходов на противоопухолевую терапию существенно ниже, так как расходы на леналидомид в модели не учитывались в связи с иным источником финансирования.

#### Результаты анализа «затраты-эффективность»

На основании данных об эффективности (рис. 5) и стоимости (табл. 5) рассматриваемых вариантов сравнения возможно рассчитать стоимость дополнительного

года жизни без прогрессирования при попарном сравнении альтернатив по предложенной ранее методике.

Результаты анализа «затраты-эффективность» в сценарии 1 представлены в табл. 6. Стоимость дополнительного года жизни без прогрессирования при использовании схемы, содержащей даратумумаб по сравнению со схемой, содержащей карфилзомиб, составляет 9,13 млн руб., что на 22,4% меньше, чем стоимость дополнительного года жизни без прогрессирования при добавлении карфилзомиба к стандартной комбинации леналидомида и дексаметазона – 11,8 млн руб.

Стоимость дополнительного года жизни при использовании даратумумаба вместо иксазомиба составила 5,57 млн руб., что на 72,4% меньше по сравнению со стоимостью дополнительного года жизни без прогрессирования при добавлении иксазомиба к стандартной комбинации леналидомида и дексаметазона – 20,19 млн руб.

Наконец, применение даратумумаба оказалось одновременно более эффективным и менее затратным вариантом лечения по сравнению со случаем применения элутузумаба, а стоимость дополнительного года жизни без прогрессирования при добавлении последнего к схеме Rd составила 27,56 млн руб.

**Таблица 5** | Дисконтированные прямые медицинские затраты в расчете на 1 пациента, руб.

**Table 5** | Discounted direct medical cost per 1 patient, rub.

Категория расходов / Category of expenses	DRd	KRd	IRd	ERd	Rd
Основная лекарственная терапия / Main drug therapy	11 356 731,22	6 208 447,14	7 280 376,26	11 625 211,94	5264,30
Амбулаторные посещения / Outpatient visits	5475,84	4556,39	4279,93	4380,07	3665,62
НЯ / AE	14 222,16	34 447,73	27 045,41	14 703,07	21 817,49
<b>ИТОГО / TOTAL</b>	<b>11 376 429,21</b>	<b>6 247 451,26</b>	<b>7 311 701,61</b>	<b>11 644 295,08</b>	<b>30 747,41</b>

**Примечание:** НЯ – нежелательные явления, DRd – даратумумаб + леналидомид + дексаметазон, Rd – леналидомид + дексаметазон, KRd – карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон, IRd – иксазомиб + леналидомид + дексаметазон, ERd – элутузумаб + леналидомид + дексаметазон.

**Note:** AE – Adverse Events, DRd – daratumumab + lenalidomide + dexamethasone, KRd – carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone, IRd – ixazomib + lenalidomide + dexamethasone, ERd – elotuzumab + lenalidomide + dexamethasone.

**Таблица 6** | Результаты анализа «затраты-эффективность» в сценарии 1

**Table 6** | Results of cost-effectiveness analysis for scenario 1

Показатель / Indicator	DRd vs KRd	DRd vs IRd	DRd vs ERd
Стоимость дополнительного года жизни без прогрессирования при использовании схемы DRd по сравнению с другими «новыми агентами», руб./год / Cost of an incremental life year without progression for DRd scheme vs other "novel agents", rub./year	9 127 232	5 568 036	Не определен (DRd дешевле и эффективнее) / Not identified (DRd less costly and more effective)
	KRd vs Rd	IRD vs Rd	ERd vs Rd
Стоимость дополнительного года жизни без прогрессирования при использовании соответствующего «нового агента» по сравнению со схемой Rd, руб./год / Cost of an incremental life year without progression with a "novel agent" scheme vs Rd scheme, rub./year	11 758 146	20 188 650	27 555 000

**Примечание:** DRd – даратумумаб + леналидомид + дексаметазон, Rd – леналидомид + дексаметазон, KRd – карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон, IRd – иксазомиб + леналидомид + дексаметазон, ERd – элутузумаб + леналидомид + дексаметазон.

**Note:** DRd – daratumumab + lenalidomide + dexamethasone, KRd – carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone, IRd – ixazomib + lenalidomide + dexamethasone, ERd – elotuzumab + lenalidomide + dexamethasone.

Таблица 7 | Результаты анализа «затраты-эффективность» в сценарии 2

Table 7 | Results of cost-effectiveness analysis for scenario 2

Показатель / Indicator	DRd vs Rd	KRd vs Rd	IRd vs Rd	ERd vs Rd
Стоимость дополнительного года жизни без прогрессирования при использовании соответствующего «нового агента» по сравнению со схемой Rd, руб./год / Cost of an incremental life year without progression for a "novel agent" scheme vs Rd scheme, rub./year	10 402 613	11 758 146	20 188 650	27 555 000

**Примечание:** DRd – даратумумаб + леналидомид + дексаметазон, Rd – леналидомид + дексаметазон, KRd – карфилзомиб + леналидомид + дексаметазон, IRd – иксазомиб + леналидомид + дексаметазон, ERd – элутузумаб + леналидомид + дексаметазон.

**Note:** DRd – daratumumab + lenalidomide + dexamethasone, Rd – lenalidomide + dexamethasone, KRd – carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone, IRd – ixazomib + lenalidomide + dexamethasone, ERd – elotuzumab + lenalidomide + dexamethasone

Таким образом, если в субъекте РФ уже закупается карфилзомиб или иксазомиб, то стоимость дополнительного, по сравнению с данными лекарственными препаратами, года жизни без прогрессирования при использовании даратумумаба будет ниже, чем стоимость дополнительного года жизни без прогрессирования при использовании данных препаратов, по сравнению со схемой Rd, то есть ниже «цены», которую платит субъект РФ за дополнительную единицу эффективности при лечении рецидивирующей и/или рефрактерной ММ сегодня.

Если в субъекте РФ закупается элутузумаб, то применение вместо него препарата даратумумаб не только позволит повысить эффективность лечения, но и снизить бюджетные расходы.

Результаты анализа «затраты-эффективность» в сценарии 2 приведены в таблице 7, из которой видно, что стоимость дополнительного года жизни без прогрессирования при добавлении даратумумаба к схеме леналидомид + дексаметазон: 10,40 млн руб., ниже, чем при добавлении любого из других «новых агентов»: карфилзомиба (11,8 млн руб.), иксазомиба (20,19 млн руб.) или элутузумаба (27,56 млн руб.).

Таким образом, если в субъекте РФ в настоящее время «новые агенты» не закупаются, то стоимость дополнительного года жизни по сравнению со стандартной практикой лечения рецидивирующей и/или рефрактерной ММ: схемой леналидомид + дексаметазон, будет наименьшей в случае добавления в данную схему даратумумаба.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты являются в средней степени устойчивыми к колебаниям ключевых предпосылок модели (рис. 6). В сценарии 1 устойчивым является вывод относительно затратной эффективности применения схемы DRd по сравнению со схемой IRd, а также о более высокой эффективности применения даратумумаба по сравнению с элутузумабом. Выводы относительно затратной эффективности даратумумаба по сравнению с карфилзомибом, а также относительно снижения расходов при применении даратумумаба по сравнению с элутузумабом в значительной степени зависят от предпосылок модели.

В сценарии 2 устойчивыми можно признать выводы относительно затрато-эффективности применения схемы DRd по сравнению со схемами IRd и ERd, в то время как по сравнению с KRd затратная эффективность даратумумаба в существенной степени зависит от колебаний цен на лекарственные препараты и параметров, отражающих эффективность терапии.

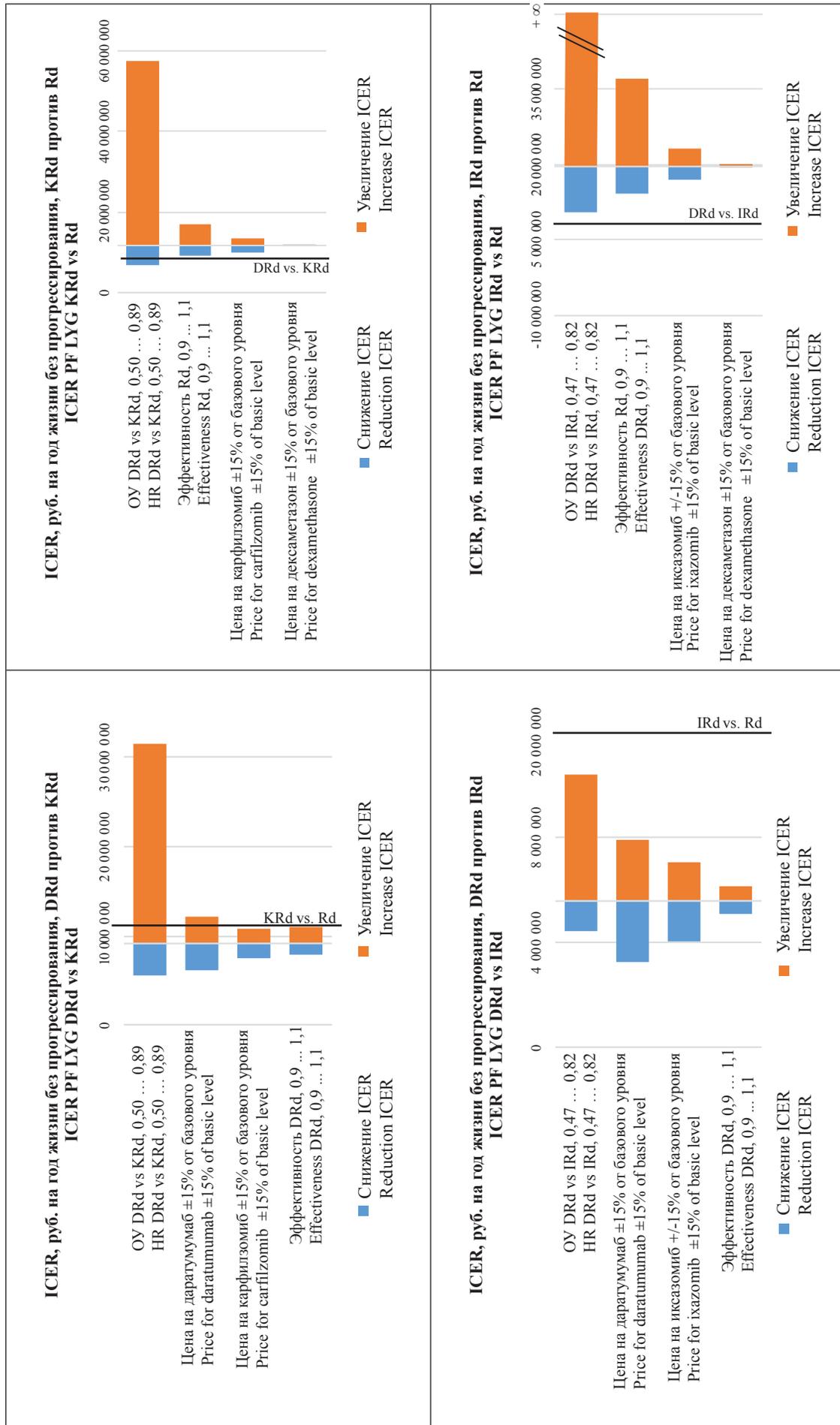
При интерпретации результатов настоящего исследования необходимо учитывать ограничения предложенного нами подхода. Во-первых, сравнительная эффективность рассматриваемых вариантов терапии рецидивирующей и/или рефрактерной ММ моделировалась на основе результатов собственного непрямого сравнения. Результаты, полученные в ходе непрямого сравнения, характеризуются средней степенью убедительностью доказательств в связи с их возможным систематическим смещением (англ. *bias*) из-за воздействия внешних факторов, например, различий в исходных характеристиках пациентов, в подходах к ведению больных и другими, между клиническими исследованиями.

## ВЫВОДЫ

1. Согласно результатам проведенного непрямого сравнения, применение леналидомид-содержащей схемы с включением даратумумаба для лечения рецидивирующей и/или рефрактерной ММ статистически значимо более эффективно схем с включением карфилзомиба, иксазомиба или элутузумаба по критерию выживаемости без прогрессирования, а также схем с включением иксазомиба или элутузумаба – по критерию достижения общего ответа.

2. Среднее число лет жизни без прогрессирования при 5-летнем горизонте моделирования составило 3,20 года в варианте терапии с использованием даратумумаба, 2,64 года – с использованием карфилзомиба, 2,47 лет – с использованием иксазомиба, 2,53 года – с использованием элутузумаба и 2,11 года – в варианте терапии леналидомид + дексаметазон.

3. Терапия рецидивирующей и/или рефрактерной ММ схемой с использованием даратумумаба более затрато-эффективна по сравнению с терапией с использованием карфилзомиба или иксазомиба, а также

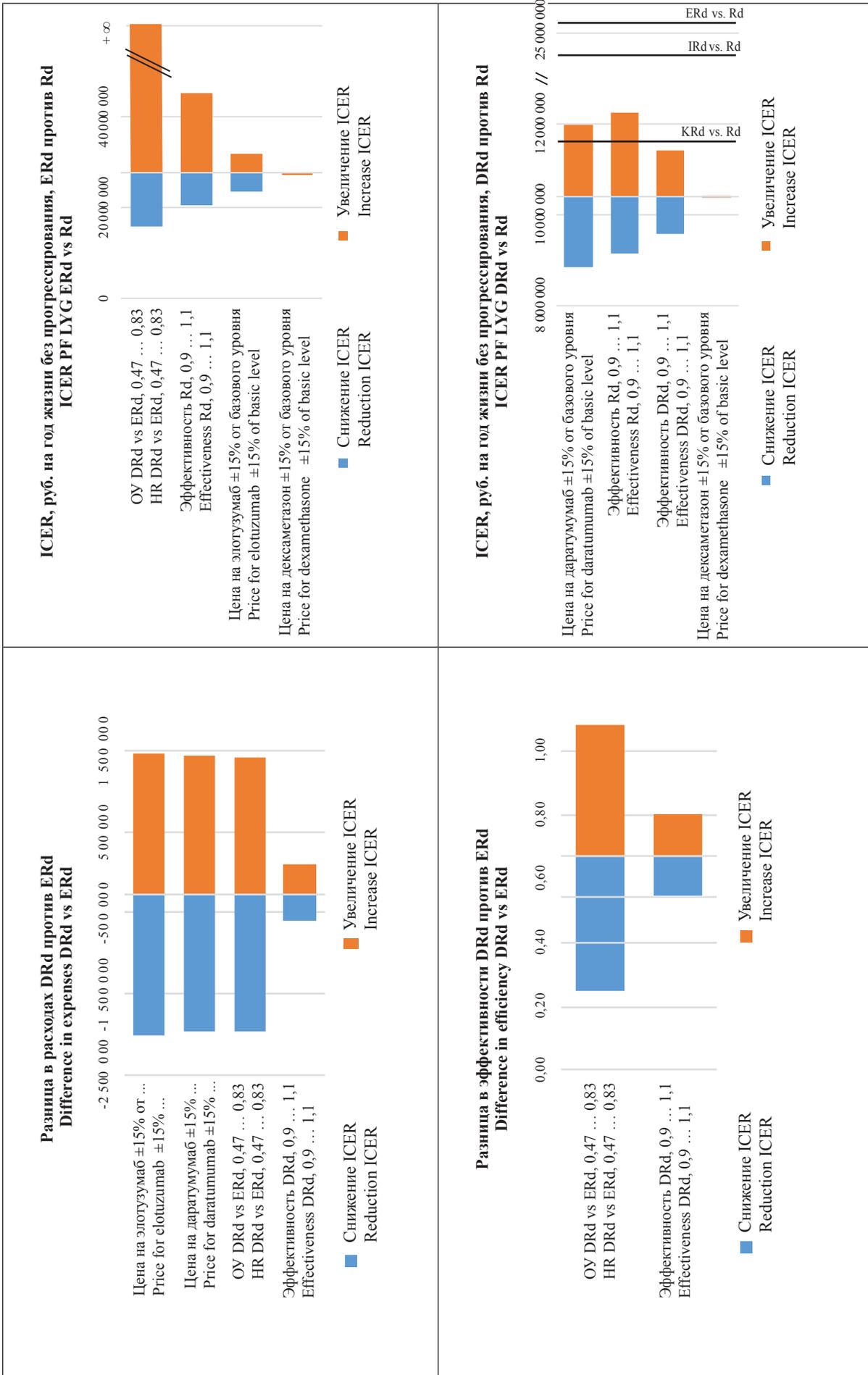


**Рисунок 6** Результаты анализа чувствительности.

**Figure 6** Results of sensitivity analysis.

**Примечания:** ICER – инкрементный показатель «затраты-эффективность».

**Notes:** ISER – incremental cost-effectiveness ratio; LYG – life-years gained; PF – progression-free.



**Рисунок 6** Результаты анализа чувствительности (продолжение).  
**Figure 6** Results of sensitivity analysis (continued).

одновременно дешевле и более эффективна по сравнению с терапией с использованием элутузумаба.

4. Стоимость дополнительного года жизни без прогрессирования при добавлении даратумумаба к схеме леналидомид + дексаметазон меньше, чем при добавлении других «новых агентов»: карфилзомиба, иксазомиба или элутузумаба.

## Дополнительная информация

**Конфликт интересов:** исследование было проведено при финансовой поддержке ООО «Джонсон & Джонсон».

**Статья поступила:** 22.10.2019 г.

**Принято к публикации:** 18.11.2019 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Клинические рекомендации. Множественная миелома. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/122>.
2. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al.; POLLUX Investigators. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;375(14):1319–1331. DOI: 10.1056/NEJMoa1607751
3. Bahlis N, Dimopoulos MA, White D, Benboubker L, Cook G, Lieba M, et al. Three-year follow up of the phase 3 pollux study of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (rd) alone in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood*. 2018;132(Supplement 1):1996–1996. DOI:10.1182/blood-2018-99-112697.
4. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al.; ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142–152. DOI: 10.1056/NEJMoa1411321
5. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al.; TOURMALINE-MM1 Study Group. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *Engl J Med* 2016;374:1621–1634. DOI: 10.1056/NEJMoa1516282
6. Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, Chen C, Zichlin ML, et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4 year follow up and analysis of relative progression free survival from the randomized ELOQUENT 2 trial. *Cancer*. 2018;124(20):4032–4043. DOI: 10.1002/cncr.31680
7. Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine JG, Ahdesmäki O, Bell J, Hawe E. Comparative efficacy of treatments for previously treated multiple myeloma: a systematic literature review and network meta-analysis. *Clin Ther*. 2018;40(3):480–494.e23. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.01.014
8. Максимова Т., Лушкина Н. Российские пенсионеры и их зарубежные сверстники. *Демоскоп weekly*. № 435–436 от 20.09.-3.10.2010.

Доступно по адресу: <http://www.demoscope.ru/weekly/2010/0435/tema01.php>.

9. Sparreboom A, Verweij J. Paclitaxel pharmacokinetics, threshold models, and dosing strategies. *J Clin Oncol*. 2003;21(14): 2803–4; author reply 2805–6. DOI: 10.1200/JCO.2003.99.038
10. Данные о предельных размерах оптовых надбавок и предельных размерах розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации (данные за 1 квартал 2019 г.) ФАС России. Доступно по адресу: <https://fas.gov.ru/documents/684978>.

## REFERENCES

1. Clinical guidelines. Multiple myeloma (MM) in adults. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/122>. (In Russ.)
2. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al.; POLLUX Investigators. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Oct 6;375(14):1319–1331. DOI: 10.1056/NEJMoa1607751.
3. Bahlis N, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al.; ASPIRE Investigators. Three-year follow up of the phase 3 pollux study of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-Rd) versus lenalidomide and dexamethasone (rd) alone in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood*. 2018;132(Supplement 1):1996–1996. DOI:10.1182/blood-2018-99-112697.
4. Stewart AK et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015; 372:142–152. DOI: 10.1056/NEJMoa1411321.
5. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al.; TOURMALINE-MM1 Study Group. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *Engl J Med* 2016; 374:1621–1634. DOI: 10.1056/NEJMoa1516282.
6. Dimopoulos MA, Lonial S, Betts KA, Chen C, Zichlin ML, et al. Elotuzumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: Extended 4 year follow up and analysis of relative progression free survival from the randomized ELOQUENT 2 trial. *Cancer*. 2018 Oct 15;124(20):4032–4043. DOI: 10.1002/cncr.31680.
7. Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine JG, Ahdesmäki O, Bell J, Hawe E. Comparative efficacy of treatments for previously treated multiple myeloma: a systematic literature review and network meta-analysis. *Clin Ther*. 2018 Mar;40(3):480–494.e23. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.01.014
8. Максимова Т, Lushkiva N. Russian pensioners and their foreign peers. *Demoskop weekly*. № 435–436 from 20.09.-3.10.2010. URL: <http://www.demoscope.ru/weekly/2010/0435/tema01.php> (In Russ.)
9. Sparreboom A, Verweij J. Paclitaxel pharmacokinetics, threshold models, and dosing strategies. *J Clin Oncol*. 2003 21(14): 2803-4; author reply 2805-6. DOI: 10.1200/JCO.2003.99.038.
10. Protocol of a meeting of the Commission of the Ministry of Health of the Russian Federation on the formation of lists of drugs for medical use and the minimum range of drugs required for medical care. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/10/stranitsa-858/protokol-zasedaniya-komissii>

## Сведения об авторах:

### Авксентьев Николай Александрович

советник директора ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов Российской Федерации», научный сотрудник Института социального анализа и прогнозирования ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации»

### Деркач Елена Владимировна

ведущий научный сотрудник Института прикладных экономических исследований ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», директор АНО «Национальный центр по оценке технологий в здравоохранении», канд. мед. наук

### Макаров Александр Сергеевич

научный сотрудник МОО «Ассоциация клинических фармакологов»

### Адрес для переписки:

Настасьинский переулок, д. 3, стр. 2, Москва 127006,  
Российская Федерация  
Тел.: +7(495) 699-74-14  
E-mail: [na@nifi.ru](mailto:na@nifi.ru)

## Authors:

### Avxentyev Nikolay Alexandrovich

Director Advisor of FSBI “Financial Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation”, researcher at Institute for Social Analysis and Prognostication of Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration

### Derkach Elena Vladimirovna

Leading researcher at Institute for Applied Economic Research of Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, director of National Centre for Health Technologies Assessment, candidate of medical sciences.

### Makarov Alexandr Sergeevich

Researcher at Association of Clinical Pharmacologists

### Address for correspondence:

Nastasyinsky lane, 3, bldg.2, Moscow 127006,  
Russian Federation  
Tel.: +7(495) 699-74-14  
E-mail: [na@nifi.ru](mailto:na@nifi.ru)

# Эффективность и безопасность таргетных лекарственных препаратов в терапии взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом в Российской Федерации

Д.Г. Толкачева, В.Д. Соколова, В.В. Младов

Закрытое акционерное общество «БИОКАД»

Проведено множество плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) эффективности таргетных препаратов у взрослых пациентов с вульгарным псориазом, однако сравнительная эффективность данных препаратов между собой изучена недостаточно.

**Цель** исследования – сравнение эффективности и безопасности таргетных препаратов: нетакимаб, иксекизумаб, гуселькумаб, секукинумаб, устекинумаб, цертолизумаб, инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, тофацитиниб и апремиласт у взрослых пациентов с вульгарным псориазом.

**Материал и методы.** Проведен систематический поиск РКИ в базе данных PubMed и в разделе Кокрановской библиотеки CENTRAL (фильтр на исследования в Embase). В качестве основного оцениваемого исхода была выбрана доля пациентов, достигших PASI 75 к 12-й неделе терапии. Дополнительно проанализированные исходы: общая оценка состояния пациента врачом (Physician's Global Assessment, PGA/IGA), дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index, DLQI); доля пациентов, страдающих как минимум одним нежелательным явлением (НЯ) / серьезным НЯ и доля выбывших пациентов по причине НЯ в течение первых 12 недель лечения. Для каждого исхода построены модели сетевого мета-анализа и одномерных мета-регрессий для учета существенных различий в плацебо-эффекте и высокой гетерогенности в характеристиках популяции между РКИ.

**Результаты.** В результате систематического поиска отобраны 35 РКИ. Достижение каждого анализируемого исхода рассмотрено в нескольких моделях сетевого мета-анализа для предотвращения смещения результатов. В большинстве случаев для интерпретации результатов была выбрана модель случайных эффектов с поправкой на ответ в группе плацебо. По результатам мета-анализа, ингибиторы ИЛ-17 нетакимаб и иксекизумаб, а также ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб продемонстрировали высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности по сравнению с другими таргетными препаратами для лечения вульгарного псориаза в течение первых 12 недель терапии по доле пациентов, PASI 75, и по другим исходам: PASI 90/100, PGA/IGA, DLQI.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вульгарный псориаз, систематический поиск, мета-анализ, мета-регрессия, таргетные препараты, биологические препараты.

**Для цитирования:** Толкачева Д.Г., Соколова В.Д., Младов В.В. Эффективность и безопасность таргетных лекарственных препаратов в терапии взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом в Российской Федерации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019;(4):76–86. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.38.4.076-086

76

## Effectiveness and Safety of Targeted Drugs for the Treatment of Adults with Moderate-to-severe Plaque Psoriasis in the Russian Federation

D.G. Tolkacheva, V.D. Sokolova, V.V. Mladov

JSC "BIOCAD"

Multiple randomised controlled trials (RCTs) have compared the efficacy of targeted therapies for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis with placebo. However, the relative effectiveness of these treatments is not studied sufficiently.

**The aim** of this study was to compare the effectiveness and safety of targeted drugs (netakimab, ixekizumab, guselkumab, secukinumab, ustekinumab, certolizumab, infliximab, adalimumab, etanercept, tofacitinib and apremilast) in adult patients with moderate-to-severe plaque psoriasis using such outcomes as PASI 75/90/100, PGA/IGA, DLQI, AEs, SAEs and withdrawals due to AEs.

**Material and methods.** We performed a systematic literature review in PubMed database and in the CENTRAL section of Cochrane library (Embase filter) to identify relevant RCTs. The primary outcome was Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 75 response at week 12 of treatment. Other analyzed outcomes: PASI 90/100, Physician's Global Assessment (PGA) /IGA, Dermatology Life Quality Index (DLQI), number of patients suffering

from at least one adverse event (AE) / severe AE and number of patient withdrawals from the study due to AE during initial 12 weeks of treatment. For each outcome we conducted network meta-analyses (NMAs) and univariate meta-regression analyses to adjust for baseline risk differences and cross-trial differences.

**Results.** We selected 35 RCTs. We conducted several types of NMAs for each outcome to avoid bias in research. In most cases random effects NMAs adjusted to differences in placebo response rate provided the best model fit statistics and were selected for interpretation. Pairwise indirect comparisons from most NMAs suggested IL-17 inhibitors (netakimab and ixekizumab) along with IL-23 inhibitor guselkumab have superior effectiveness and favorable safety profile compared to other targeted therapies used to treat adults with moderate-to-severe plaque psoriasis during initial 12 weeks of therapy based on PASI 75/90/100, PGA/IGA, and DLQI.

**KEYWORDS:** plaque psoriasis, systematic review, meta-analysis, meta-regression, targeted therapies, biologics.

**For citation:** Tolkacheva DG, Sokolova VD, Mladov VV. Effectiveness and safety of targeted drugs for the treatment of adults with moderate-to-severe plaque psoriasis in the Russian Federation. Medical Technologies Assessment and Choice. 2019;(4):76–86. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.38.4.076-086

## ВВЕДЕНИЕ

Псориаз – хронический дерматоз, характеризующийся усиленной пролиферацией и нарушением дифференцировки эпидермоцитов, иммунными реакциями в коже с частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата. Этиология заболевания полностью не изучена, но четко прослеживается влияние генетических факторов, выявлены ключевые пусковые механизмы заболевания и пути патологического развития. Вульгарный псориаз является наиболее распространенной формой псориаза и наблюдается в 80–90% случаев заболевания [1]. В свою очередь, в среднем около 20–30% пациентов, имеющих среднетяжелую и тяжелую форму псориаза, являются кандидатами на получение системной биологической терапии [2, с. 33].

Таргетные препараты, применяемые в терапии таких пациентов на территории России, включают ингибиторы интерлейкина 17 (ИЛ-17) (нетакимаб, секукиумаб, иксекизумаб), ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО) (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб, цертолизумаба пэгол), ингибитор интерлейкина 12/23 (ИЛ-12/23) (устекиумаб), ингибитор интерлейкина 23 (ИЛ-23) (гуселькумаб), а также малые молекулы (тофацитиниб и апремиласт).

Несмотря на наличие множества рандомизированных клинических исследований (РКИ), оценивающих эффективность и безопасность таргетных препаратов по сравнению с плацебо, существует проблема оценки их сравнительной эффективности и безопасности ввиду недостатка исследований, сравнивающих эти препараты напрямую. В связи с этим, а также активным развитием данной нозологии и появлением значительного количества новых лекарственных препаратов за последние несколько лет был опубликован ряд сетевых мета-анализов, сравнивающих эффективность различных методов терапии вульгарного псориаза [3–10]. Однако результаты мета-анализов, релевантных для РФ и включающих препараты, доступные на ее территории, публикуются довольно редко.

Таким образом, цель данного исследования – оценка сравнительной клинической эффективности и безопасности применения таргетных препаратов при лечении у взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом в условиях системы здравоохранения Российской Федерации.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

*Систематический обзор литературы.* Протокол данного систематического обзора был разработан в июне 2019 г. Поиск литературы по сравнению эффективности и безопасности таргетных препаратов при лечении среднетяжелого и тяжелого псориаза проводился независимо двумя экспертами в базе данных (БД) PubMed и Кокрановской библиотеке (БД Embase), а также в списках литературы оригинальных обзоров и статей. Были проверены списки литературных источников, включенных в анализ, а также исключенных исследований на предмет дополнительных ссылок на актуальные с позиции рассматриваемой темы исследования (приложение 1, размещено на официальном сайте журнала по адресу: [http://mt-choice.ru/mt\\_38\\_2019-4/](http://mt-choice.ru/mt_38_2019-4/)).

При отборе исследований руководствовались заранее определенными критериями включения исследований в обзор. Так, были включены РКИ II, III фазы, в которых целевую популяцию составляли взрослые (старше 18 лет) пациенты со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом с наличием показаний к системной терапии. В анализ включались РКИ, исследующие группы терапии таргетными препаратами, зарегистрированными для применения на территории РФ, дозировка и режим применения которых соответствовали российской инструкции по медицинскому применению. Сравнение эффективности и безопасности могло проводиться с плацебо или между собой.

Критерии эффективности: в качестве основного критерия эффективности терапии использовалась частота достижения PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index – индекс площади поражения и тяжести псориаза – 75%-ное снижение тяжести заболевания по сравнению с исходным уровнем) к 12-й неделе лечения (к 10-й неделе у инфликсимаба, к 16-й неделе у цертолизумаба и гуселькумаба). Для проведения непрямого сравнения использовалось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Дополнительно проанализированы следующие критерии эффективности: PASI 90, PASI 100 (90%-ое и 100%-ое снижение тяжести заболевания по сравнению с исходным уровнем соответственно), PGA/IGA (Physician's/ Investigator's Global Assessment – общая оценка состояния пациента врачом), DLQI (Dermatology Life Quality Index – дерматологический индекс качества жизни).

В качестве основного критерия безопасности рассматривалось число пациентов, у которых развилось хотя бы одно нежелательное явление (НЯ). Дополнительно был проведен анализ числа пациентов с развитием серьезных НЯ (СНЯ) и частоты выбывания из РКИ в связи с развитием НЯ.

Конечные точки оценивались после 12 недель терапии (10 недель для инфликсимаба, 16 недель у цертолизумаба и гуселькумаба). РКИ, в которых оценка конечных точек проводилась во временные интервалы, не соответствующие указанным значениям, не включались в анализ. Временной диапазон самого поиска не был ограничен.

*Сбор и анализ данных.* Один из исследователей выполнял специально разработанную форму сбора данных по результатам систематического поиска. Далее заполненная форма согласовывалась вторым исследователем. Критическая оценка статей проводилась двумя экспертами с помощью руководства Кокрановского сообщества для оценки риска основных систематических ошибок в РКИ [11]. Проведена оценка публикационного смещения на основе модифицированной воронкообразной диаграммы (приложение 2, размещено на официальном сайте журнала по адресу: [http://mt-choice.ru/mt\\_38\\_2019-4/](http://mt-choice.ru/mt_38_2019-4/)).

*Оценка гетерогенности.* Были оценены демографические и клинические характеристики участников РКИ на исходном уровне, которые могут выступать в качестве модификаторов эффекта (возраст, пол, масса тела, продолжительность псориаза, степень тяжести псориаза на исходном уровне, предшествующая терапия по поводу псориаза), чтобы убедиться, что включенные РКИ являются сопоставимыми, а также определить уровень гетерогенности между ними. Проводилась оценка клинической, методологической и статистической гетерогенности между исследованиями. Интерпретация значения  $I^2$  проводилась на основе методических рекомендаций ФГБУ «ЦЭККМП» МЗ РФ [12] и рекомендаций Кокрановского сообщества [13].

*Сетевой мета-анализ и мета-регрессия.* Сетевой мета-анализ проводился на основе иерархического байесовского моделирования с применением методов Монте-Карло по схеме марковских цепей (Markov Chain Monte Carlo, MCMC). Генерация выборки для подгонки обобщенной линейной модели с логистической функцией связи и биномиальным распределением ошибок проводилась по схеме Гиббса (Gibbs sampling). Применялись неинформативные априорные распределения (vague priors) моделируемых параметров. При наличии в анализируемом наборе исследований с частотой ответа 0% хотя бы в одной из групп терапии для стандартного отклонения между исследованиями ( $\sigma$ ) применялось информативное априорное распределение (informative prior) в соответствии с рекомендациями руководства NICE TSD3 [14]. Оценка согласованности результатов в сети проводилась с помощью метода разделения узлов (node-splitting approach). Моделирование проводилось с помощью программной среды для статистических расчетов R 3.6.1 и пакета для байесовского выво-

да JAGS 4.3.0. Данные проанализированы на основе трех цепей по 60000 итераций в каждой после 30000 адаптаций.

Рассматривались восемь исходов: PASI 75, 90, 100, DLQI 0/1, PGA/IGA 0/1, частота развития НЯ/СНЯ, а также частота выбывания из исследования в связи с НЯ.

Для каждого из анализируемых исходов были построены (1) модели сетевого мета-анализа в соответствии с руководством NICE TSD2 [15] – модели фиксированных и случайных эффектов, а также (2) модели одномерных мета-регрессий с фиксированными и случайными эффектами в соответствии с руководством NICE TSD3 [14]. Реализация моделей основана на коде BUGS, представленном в соответствующих руководствах.

При построении одномерных мета-регрессионных моделей рассматривались следующие ковариаты: плацебо-эффект, число наивных к биологической терапии пациентов, масса тела, возраст, пол, длительность псориаза, этническая принадлежность, базовые значения характеристик заболевания (BSA – площадь поверхности тела, пораженная псориазом, индекс PASI, наличие псориатического артрита, DLQI). Исследования с отсутствующими значениями ковариат включались в анализ, но без проведения корректировки значений исходов в этих РКИ.

Оценка статистической значимости влияния ковариаты в моделях одномерных мета-регрессий проводилась на основе 95% ДИ для коэффициента взаимодействия  $\beta$ . Выбор модели для последующей интерпретации по каждому из анализируемых исходов проводился среди (1) моделей сетевого мета-анализа с фиксированными и случайными эффектами и (2) моделей одномерных мета-регрессий со статистически значимым влиянием ковариаты на основе совокупности значений оценок качества моделей: значение  $\sigma$  (для моделей случайных эффектов),  $D_{res}$  (среднее значение распределения остатков модели, с учетом числа оценок в соответствующем наборе исследований),  $pD$  (эффективное число параметров) и в меньшей степени DIC (информационный критерий отклонения).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

*Результаты поиска.* Поиск проводился 1 июля 2019 г. При использовании комбинации поисковых запросов (приложение 1) было выявлено 1738 источников (БД PubMed – 408, БД Кокрановская библиотека (БД Embase) – 1330). После удаления дубликатов с помощью программы EndNote X9.2 (931 статья) названия и аннотации оставшихся 807 статей были независимо проанализированы двумя экспертами на предмет соответствия критериям поиска. В результате проведения скрининга 751 статья была исключена из дальнейшего анализа по следующим причинам:

- результаты исследований по другой нозологии – наиболее часто встречались РКИ по псориатическому артриту (176);

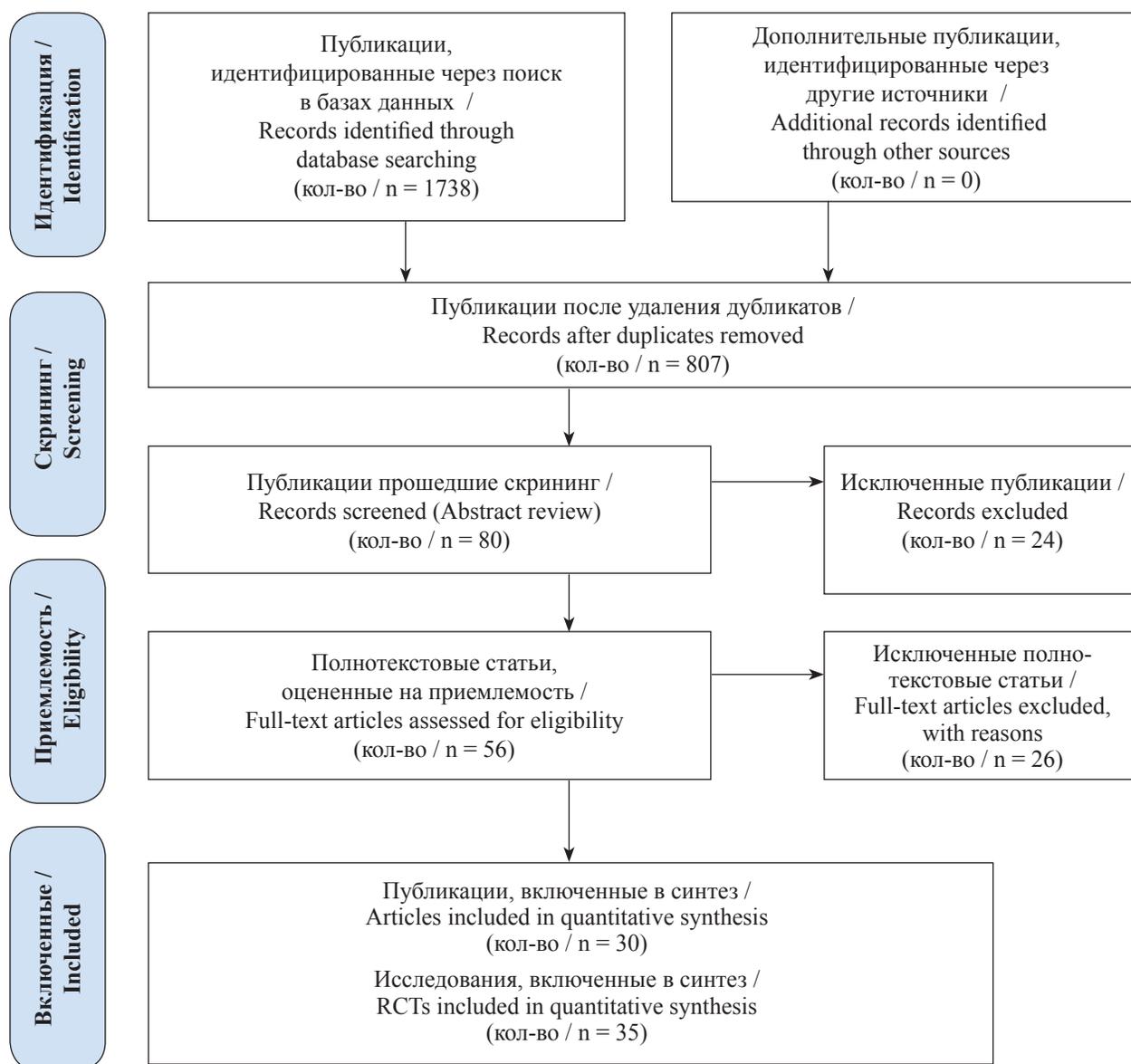


Рисунок 1 | Диаграмма PRISMA.

Figure 1 | PRISMA Flow diagram.

- не РКИ (163), в том числе сетевые мета-анализы, систематические обзоры и фармакоэкономические исследования;

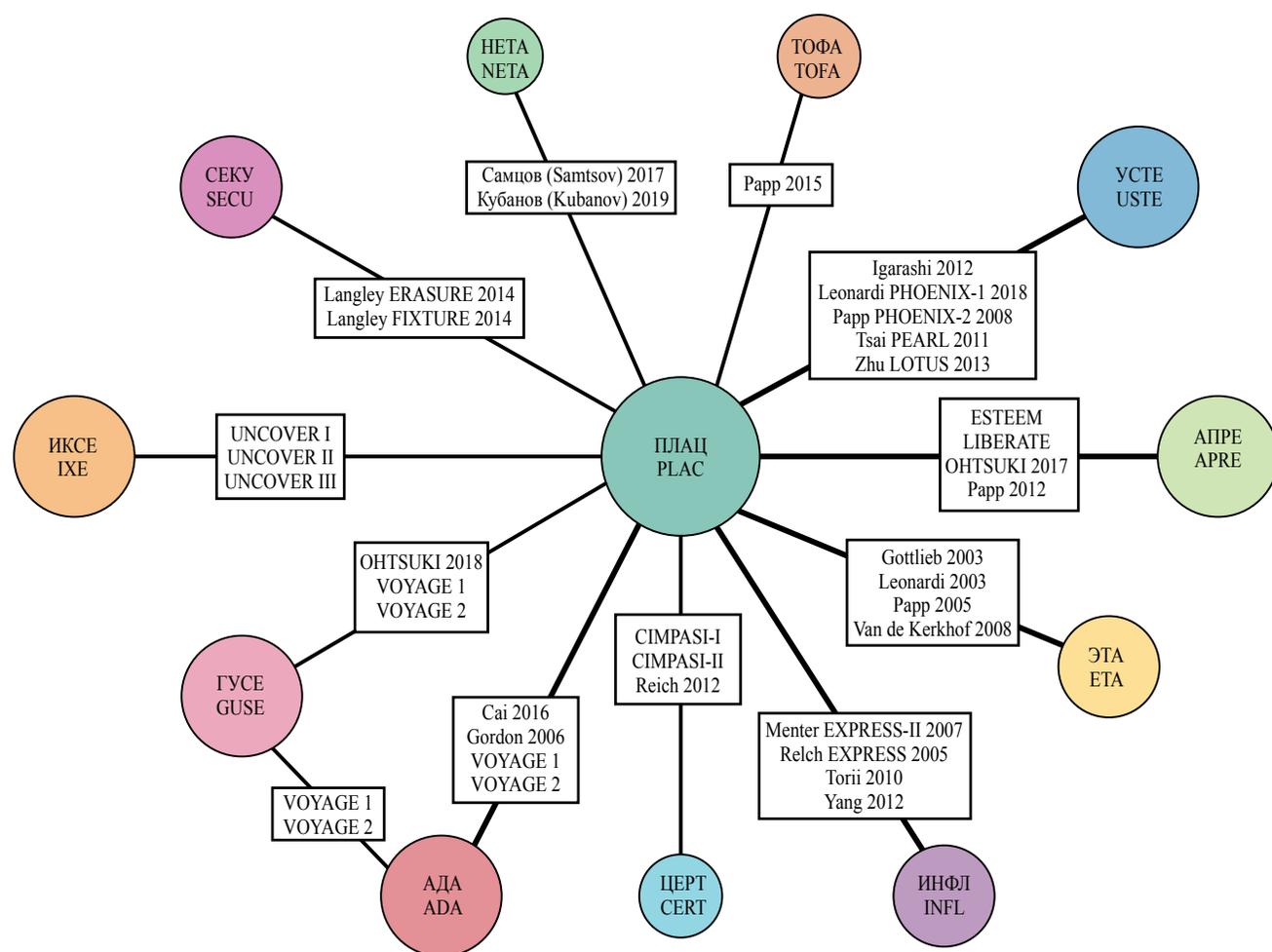
- результаты исследований, в которых использовались препараты или режимы применения, не зарегистрированные в РФ (261); результаты исследований, в которых не проводилась оценка эффективности по показателю PASI 75 по 12 неделям (кроме исследований инфликсимаба, где оценка проводилась по 10 неделям, цертолизумаба и гуселькумаба, где оценка проводилась на 16 неделе) (127), в том числе исследований по безопасности и фармакокинетике или РКИ, в которых оценка PASI 75 проводилась на 24 неделе и позже;

- не удалось найти полного текста публикации (24).

На этапе оценки приемлемости 26 из 56 полнотекстовых публикаций, прошедших скрининг, были исключены из дальнейшего рассмотрения в связи с множественными публикациями по результатам одного исследования, различиями в методах оценки конечных точек и/или отсутствующими количественными данными.

В итоге для количественного и качественного синтеза были отобраны 30 публикаций (28 статей на английском языке и две на русском). Диаграмма PRISMA с результатами поиска представлена на рис. 1.

*Характеристика отобранных исследований и целевой популяции.* Всего в обзор включено 35 исследований (из 30 публикаций), в которых суммарно было рандомизировано 12 134 участника. Все включенные исследования представлены на сетевой диаграмме (см. рис. 2). Размеры узлов прямо пропорциональны



**Рисунок 2** Сетевая диаграмма мета-анализа.

**Figure 2** Evidence network.

*Примечание:* ПЛАЦ = плацебо, АПРЕ = апремиласт, ЭТА = этанерцепт, ИНФЛ = инфликсимаб, ЦЕРТ = цертолизумаб, АДА = адалимумаб, ГУСЕ = гуселькумаб, ИКСЕ = иксекизумаб, СЕКУ = секукинумаб, НЕТА = нетакимаб, ТОФА = тофациитиниб, УСТЕ = устекинумаб.

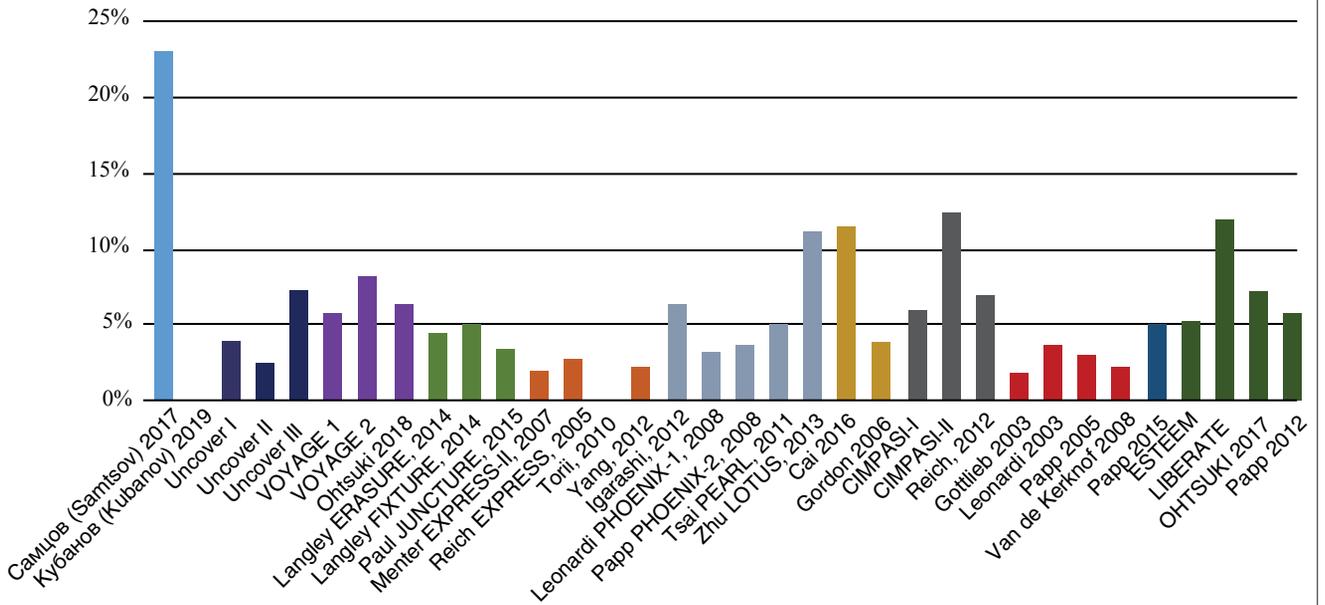
*Note:* PLAC = placebo, APRE = apremilast, ETA = etanercept, INFL = infliximab, CERT = certolizumab pegol, ADA = adalimumab, GUSE = guselkumab, IXE = ixekizumab, SECU = secukinumab, NETA = netakimab, TOFA = tofacitinib, USTE = ustekinumab.

общему числу пациентов, получивших препарат, а толщина линий прямо пропорциональна числу исследований, в рамках которых проводилось прямое сравнение определенной пары препаратов. Включенные исследования представляют собой РКИ II и III фазы с параллельным дизайном, которые оценивают эффективность и безопасность таргетных препаратов в первые 12 недель терапии (10–16 недель). Результаты исследований опубликованы с 2003 по 2019 гг. и содержат данные об эффективности и безопасности всех анализируемых лекарственных препаратов.

Среднее число участников в исследовании составило 364 (от 54 до 992). Характеристики включенных РКИ представлены в приложении 3 (приложение 3, размещено на официальном сайте журнала по адресу: [http://mt-choice.ru/mt\\_38\\_2019-4/](http://mt-choice.ru/mt_38_2019-4/)). Средний возраст составил

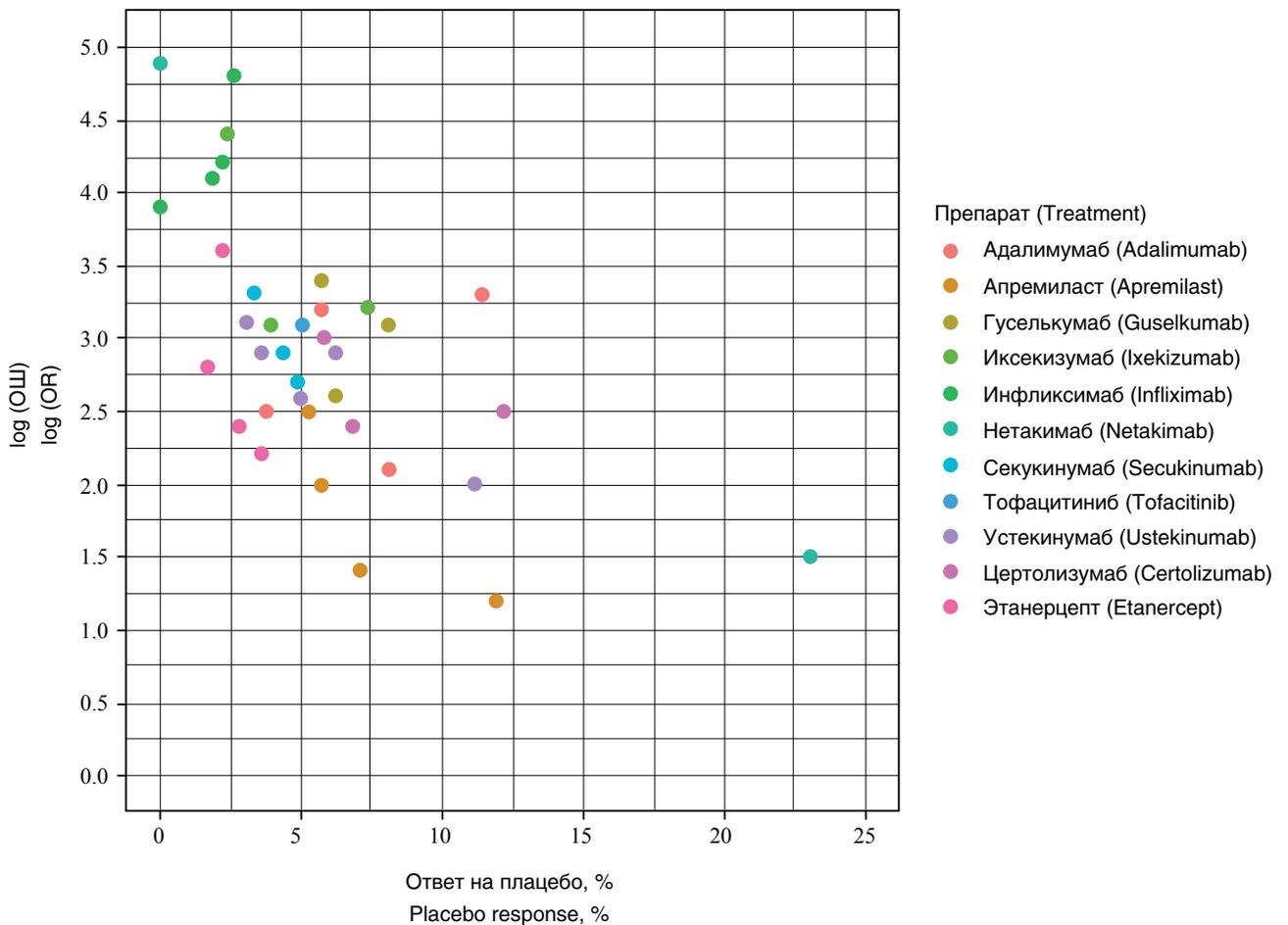
47 лет. Большую часть исследуемой популяции составили мужчины (69,9%). Средняя масса тела – 87,1 кг. Средний показатель индекса PASI на исходном уровне составил 21,5 (от 16,0 до 30,3). Высокая вариабельность средних значений между исследованиями наблюдалась для следующих показателей: число наивных к биологической терапии пациентов (47,5–100,0%), доля европеоидных пациентов (0–95%), средняя масса тела пациента (68,5–97,8 кг), длительность заболевания (9,3–23,0 года), исходный уровень PASI (16,0–33,1).

Риск систематической ошибки (СО) оценен как низкий (18 из 30 публикаций). Высокий риск СО получили только две публикации (приложение 4, размещено на официальном сайте журнала по адресу: [http://mt-choice.ru/mt\\_38\\_2019-4/](http://mt-choice.ru/mt_38_2019-4/)). Публикационное смещение было выявлено для исходов DLQI и PGA/IGA.



**Рисунок 3** PASI 75 на 12-й неделе в группе плацебо во включенных РКИ.

**Figure 3** PASI 75 placebo response rate at week 12 across all included RCTs.



**Рисунок 4** Взаимосвязь между логарифмированными ОШ достижения PASI 75 и ответом в группе плацебо.

**Figure 4** Relationship between the log odds ratio in the PASI 75 response NMA and placebo response.

Оценка статистической гетерогенности представлена в приложении 5 (размещено на официальном сайте журнала по адресу: [http://mt-choice.ru/mt\\_38\\_2019-4/](http://mt-choice.ru/mt_38_2019-4/)). На рис. 3 и 4 представлена вариабельность между РКИ по ответу на терапию в группе плацебо.

**Результаты сетевого мета-анализа.** Для каждого анализируемого исхода рассмотрен набор моделей: сетевой мета-анализ без учета дополнительных факторов, одномерные модели мета-регрессии с учетом различий в характеристиках популяции по каждому из модификаторов эффекта, а также мета-регрессии с корректировкой на плацебо-эффект во включенных в анализ РКИ. Выбор модели для интерпретации проводился на основе оценки значимости влияния рассматриваемой ковариаты и значений характеристик качества модели.

В качестве основного исхода эффективности рассмотрена доля пациентов, достигших PASI 75 на 12-й неделе терапии (10–16-й неделе). Интерпретированы результаты модели случайных эффектов, скорректированной на ответ в группе плацебо, которая обладала лучшими характеристиками. Число пациентов с развитием НЯ рассматривалось как основной критерий безопасности терапии (интерпретированы результаты стандартной модели случайных эффектов). Результаты мета-анализа по PASI 75 и частоте развития НЯ после 12-й первых недель терапии представлены в табл. 1. Парные не прямые сравнения целевых препаратов по другим исходам представлены в приложении 6 (размещено на официальном сайте журнала по адресу: [http://mt-choice.ru/mt\\_38\\_2019-4/](http://mt-choice.ru/mt_38_2019-4/)).

**Таблица 1** | Результаты парного непрямого сравнения (ОШ) эффективности (нижний треугольник) по достижению PASI 75 и безопасности (верхний треугольник) к 12-й неделе, полученные в результате сетевого мета-анализа

**Table 1** | NMA estimates (OR) of effectiveness based on PASI 75 response (lower triangle) and safety (upper triangle) at week 12: pairwise indirect comparisons

НЕТА NETA	0,4 (0,2–1,0)*	0,7 (0,3–1,5)	0,5 (0,2–1,1)	0,4 (0,2–0,9)	0,8 (0,3–1,9)	0,7 (0,3–1,5)	0,6 (0,3–1,4)	0,4 (0,2–1,0)	0,3 (0,1–0,7)	0,4 (0,2–0,9)	0,7 (0,3–1,5)
1,7 (0,6–10,2)	ИКСЕ IXE	1,5 (1,0–2,3)	1,2 (0,8–1,7)	0,9 (0,6–1,4)	1,9 (1,1–3,2)	1,6 (1,1–2,4)	1,5 (1,0–2,2)	1,0 (0,6–1,8)	0,8 (0,4–1,1)	0,8 (0,5–1,3)	1,6 (1,2–2,2)
1,7 (0,6–10,3)	1,0 (0,6–1,6)	ГУСЕ GUSE	0,8 (0,5–1,1)	0,6 (0,4–0,9)	1,2 (0,7–2,0)	1,0 (0,7–1,5)	1,0 (0,7–1,2)	0,7 (0,4–1,1)	0,5 (0,3–0,7)	0,5 (0,4–0,8)	1,0 (0,8–1,3)
3,4 (1,1–19,8)	2,0 (1,2–3,0)	2,0 (1,2–3,2)	СЕКУ SECU	0,8 (0,5–1,2)	1,6 (0,9–2,7)	1,4 (1,0–2,0)	1,2 (0,9–1,8)	0,9 (0,5–1,5)	0,7 (0,4–1,0)	0,7 (0,5–1,1)	1,4 (1,0–1,8)
3,4 (1,1–20,0)	2,0 (1,2–3,1)	2,0 (1,1–3,3)	1,0 (0,6–1,7)	ИНФЛ INFL	2,0 (1,2–3,5)	1,7 (1,2–2,6)	1,6 (1,1–2,4)	1,1 (0,6–1,9)	0,8 (0,5–1,3)	0,9 (0,6–1,4)	1,7 (1,3–2,4)
5,1 (1,6–30,7)	3,0 (1,8–4,9)	3,0 (1,7–5,0)	1,5 (0,9–2,5)	1,5 (0,9–2,7)	ЦЕРТ CERT	0,9 (0,5–1,4)	0,8 (0,5–1,3)	0,6 (0,3–1,0)	0,4 (0,2–0,7)	0,4 (0,3–0,8)	0,9 (0,6–1,3)
6,1 (2,0–35,6)	3,5 (2,4–5,2)	3,5 (2,3–5,5)	1,8 (1,2–2,8)	1,8 (1,2–2,9)	1,2 (0,7–1,9)	УСТЕ USTE	0,9 (0,6–1,3)	0,6 (0,4–1,1)	0,5 (0,3–0,7)	0,5 (0,4–0,7)	1,0 (0,8–1,3)
6,1 (2,0–35,8)	3,5 (2,3–5,4)	3,5 (2,4–5,2)	1,8 (1,2–2,8)	1,8 (1,1–3,0)	1,2 (0,7–1,9)	1,0 (0,7–1,5)	АДА ADA	0,7 (0,4–1,2)	0,5 (0,3–0,8)	0,6 (0,4–0,8)	1,1 (0,9–1,4)
11,5 (3,5–69,4)	6,6 (3,7–11,6)	6,6 (3,6–12,0)	3,3 (1,9–6,1)	3,4 (1,8–6,2)	2,2 (1,2–4,2)	1,9 (1,1–3,2)	1,9 (1,1–3,2)	ТОФА TOFA	0,7 (0,4–1,2)	0,8 (0,5–1,3)	1,6 (1,0–2,4)
26,0 (8,3–150,7)	14,8 (9,6–23,0)	14,9 (9,0–24,4)	7,6 (4,9–12,2)	7,6 (4,9–12,0)	5,0 (3,0–8,5)	4,2 (2,8–6,3)	4,3 (2,7–6,5)	2,3 (1,3–4,1)	ЭТА ETA	1,1 (0,7–1,7)	2,1 (1,6–3,1)
27,4 (8,9–161,3)	15,7 (10,2–24,0)	15,7 (10,0–24,6)	8,0 (5,2–12,6)	8,0 (4,9–13,6)	5,3 (3,3–8,6)	4,5 (3,0–6,6)	4,5 (3,0–6,6)	2,4 (1,4–4,2)	1,1 (0,7–1,7)	АПРЕ APRE	1,9 (1,5–2,6)
283,9 (97,1–1636,7)	163,0 (120,3–222,8)	163,3 (115,0–234,8)	83,3 (60,7–118,5)	83,1 (58,3–125,3)	55,3 (37,3–83,0)	46,5 (36,1–59,9)	47,0 (35,0–61,0)	24,9 (15,4–40,4)	11,0 (8,0–15,3)	10,4 (7,8–13,9)	ПЛАЦ PLAC

\* Различие значимое, т.к. верхний предел 95% ДИ равен 0,97. / The difference is statistically significant since upper limit of 95% CrI is 0.97.

**Примечание:** Полученные в результате сетевого мета-анализа ОШ (95% ДИ) по исходу PASI 75 (нижний треугольник) и по исходу частоты развития НЯ (верхний треугольник) к 12-й неделе терапии. Препараты расположены по убыванию эффективности (НЕТА = нетакимаб, ИКСЕ = иксекизумаб, ГУСЕ = гуселькумаб, СЕКУ = секукинумаб, ИНФЛ = инфликсимаб, ЦЕРТ = цертолизумаб, УСТЕ = устекинумаб, АДА = адалимумаб, ТОФА = тофацитиниб, ЭТА = этанерцепт, АПРЕ = апремиласт, ПЛАЦ = плацебо).

Оценка по исходам находится на пересечении столбца и строки с наименованиями сравниваемых препаратов. Статистически значимые значения ОШ выделены цветом. Таблица читается слева направо: по исходу PASI 75 значение ОШ > 1 соответствует превосходству эффективности применения препарата по столбцу над препаратом по строке, по исходу частоты развития НЯ значение ОШ < 1 соответствует более благоприятному профилю безопасности препарата по строке по сравнению с препаратом по столбцу. Чтобы получить оценку для сравнения в противоположном направлении, необходимо вычислить обратные значения исходных оценок в таблице (1/ОШ).

**Notes.** Network meta-analysis estimates (OR) of treatment effectiveness based on PASI 75 (lower triangle) and safety (upper triangle) at week 12 of treatment. Drugs are reported in order of effectiveness estimates. Statistically significant results are colored. The table should be read from left to right: for PASI 75 estimates OR > 1 favors the column-defining treatment, and for safety OR < 1 corresponds to better safety profile for the row-defining treatment. To obtain ORs for comparisons in the opposite directions, inverse OR values (1/OR) should be taken. NETA = netakimab, IXE = ixekizumab, GUSE = guselkumab, SECU = secukinumab, INFL = infliximab, CERT = certolizumab pegol, USTE = ustekinumab, ADA = adalimumab, TOFA = tofacitinib, ETA = etanercept, APRE = apremilast, PLAC = placebo.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Данный сетевой мета-анализ основан на систематическом обзоре РКИ, оценивающих эффективность и безопасность зарегистрированных и обращающихся на территории РФ препаратов для терапии средне-тяжелого и тяжелого вульгарного псориаза (рассматривались только зарегистрированные в РФ режимы применения). Кроме того, это первый в мире сетевой мета-анализ, включающий данные российского препарата нетакимаб.

В ходе исследования была выявлена существенная клиническая и статистическая гетерогенность результатов включенных РКИ, которая была оценена на основе индекса  $I^2$  (приложение 5). Высокая гетерогенность была выявлена для нетакимаба по PGA/IGA и этанерцепта по частоте развития НЯ, значительная гетерогенность – для иксекизумаба по исходам PASI 75, PASI 90, PGA/IGA, а также для апремиласта, инфликсимаба и устекинумаба по исходу DLQI, умеренная гетерогенность – для гуселькумаба и нетакимаба по PASI 75 и для этанерцепта по DLQI. Ответ в группе плацебо характеризуется высокой вариабельностью между РКИ (см. рис. 3). Диаграмма рассеяния (см. рис. 4) демонстрирует наличие взаимосвязи между низким ответом в группе плацебо и более высокими значениями размера эффекта активного препарата по основному критерию эффективности терапии, что может быть причиной существенного смещения результатов анализа. Стоит отметить, что большинство опубликованных мета-анализов, за исключением [6, 10, 11], не учитывают данную гетерогенность, ограничиваясь констатацией факта ее наличия.

Использование мета-регрессии позволяет избежать смещения результатов, вызванного гетерогенностью, поэтому в дополнение к традиционным моделям сетевого мета-анализа – фиксированных эффектов и случайных эффектов – дополнительно были рассмотрены одномерные модели мета-регрессий, скорректированные на каждый из модификаторов эффекта, а также на плацебо-эффект. Для большинства рассматриваемых исходов влияние ковариат оказалось статистически значимым, что подтверждает ошибочность интерпретации общих моделей.

Чаще всего (5 исходов из 8) были интерпретированы результаты модели случайных эффектов с коррекцией на плацебо-эффект: PASI 75/90/100, частотам возникновения СНЯ и выбывания из исследования в связи с возникновением НЯ. Стандартная модель случайных эффектов оказалась наиболее подходящей для анализа частоты НЯ, модель случайных эффектов с поправкой на исходное значение PASI – для исхода PGA/IGA, модель фиксированных эффектов с поправкой на распределение пациентов по полу – для исхода DLQI.

По PASI 75 все препараты показали статистически значимое превосходство над плацебо (см. табл. 1). Парное не прямое сравнение целевых препаратов демонстрирует, что наиболее эффективными препаратами являются ингибиторы ИЛ-17 нетакимаб и иксекизумаб,

а также ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб, которые характеризуются сопоставимой эффективностью по достижению PASI 75 на 12-й или 16-й неделе терапии. ОШ составили 1,7 (95% ДИ: 0,6–10,2) между нетакимабом и иксекизумабом; 1,7 (95% ДИ: 0,6–0,3) между нетакимабом и гуселькумабом и 1,0 (95% ДИ: 0,6–1,6) между иксекизумабом и гуселькумабом. В то же время, упомянутые ЛП продемонстрировали статистически значимое превосходство над еще одним ингибитором ИЛ-17 секукинумабом и всеми ингибиторами ФНО (адалимумабом, этанерцептом, инфликсимабом и цертолизумабом), в то время как секукинумаб значимо эффективнее лишь адалимумаба и этанерцепта и сопоставим с остальными анти-ФНО.

Стоит отметить, что все ингибиторы ИЛ-17/ИЛ-23 показали статистически значимо более высокую эффективность, чем ингибитор ИЛ-12/23 устекинумаб: ОШ 6,1 (95% ДИ: 2,0–35,6); 3,5 (95% ДИ: 2,4–5,2); 3,5 (95% ДИ: 2,3–5,5) и 1,8 (95% ДИ: 1,2–2,8) для нетакимаба, иксекизумаба, гуселькумаба и секукинумаба соответственно. Относительно ингибиторов ФНО устекинумаб продемонстрировал превосходство лишь над этанерцептом, однако не имеет статистически значимых различий в эффективности по сравнению с адалимумабом и цертолизумабом и уступает инфликсимабу: ОШ 0,6 (95% ДИ: 0,4–0,9).

Среди ингибиторов ФНО выделяются инфликсимаб и цертолизумаб, которые имеют сопоставимую эффективность и значимо превосходят адалимумаб и этанерцепт.

Малые молекулы тофацитиниб и апремиласт значимо уступают в эффективности практически всем целевым препаратам для лечения псориаза, кроме этанерцепта, с которым апремиласт демонстрирует сопоставимую эффективность (ОШ 0,9; 95% ДИ: 0,6–1,5), а тофацитиниб – превосходящую (ОШ 2,3; 95% ДИ: 1,3–4,1). При сравнении между собой тофацитиниб имеет статистически значимое преимущество над апремиластом.

Результаты мета-анализа по PASI 90 после первых 12 недель терапии (приложение 6) продемонстрировали превосходство всех анализируемых препаратов над плацебо. В анализ не включен тофацитиниб по причине отсутствия данных по этому исходу. Препараты класса ИЛ-23 и ИЛ-17 (за исключением секукинумаба) показали статистически значимое преимущество в эффективности над анти-ФНО ингибиторами, ИЛ-12/23, а также малыми молекулами. В свою очередь, ингибиторы анти-ФНО (за исключением этанерцепта) отличаются превосходством над малыми молекулами. Устекинумаб, адалимумаб и цертолизумаб демонстрируют сопоставимую эффективность и превосходят этанерцепт, но уступают инфликсимабу.

По PASI 100 в анализ не вошли этанерцепт, цертолизумаб, тофацитиниб и апремиласт в связи с отсутствием данных по исходу. Отчасти это может быть связано с тем, что в более ранних исследованиях (этанерцепт) целью терапии было только достижение ремиссии, т.е. полное очищение кожи было недостижимой целью. В случае с апремиластом и тофацитинибом данный

исход, возможно, не был включен в РКИ по причине более низкой ожидаемой эффективности. Тенденция сохраняется: все ЛП демонстрируют превосходство над плацебо, ингибиторы ИЛ-17 (нетакимаб, иксекизумаб, секукинумаб) и ИЛ-23 (гуселькумаб) – над анти-ФНО (адалимумаб и инфликсимаб) и ИЛ-12/23 (устекинумаб). Необходимо отметить, что ингибиторы ИЛ-17 и ИЛ-23 имеют сопоставимую эффективность. Среди ингибиторов ИЛ-17 иксекизумаб демонстрирует преимущество над секукинумабом: ОШ 1,7 (95% ДИ: 1,2–1,6). Адалимумаб, инфликсимаб и устекинумаб показывают сопоставимую эффективность.

По исходу PGA/IGA после первых 12 недель терапии (приложение 6) все анализируемые ЛП так же превосходят плацебо. Высокую эффективность здесь продемонстрировал инфликсимаб, показавший превосходство над всеми таргетными ЛП, за исключением секукинумаба и иксекизумаба. В свою очередь, ЛП класса ИЛ-17 (за исключением нетакимаба) и ИЛ-23 продемонстрировали превосходство над ингибиторами ФНО (адалимумабом и этанерцептом), ИЛ-12/23 (устекинумабом) и малыми молекулами (апремиластом и тофацитинибом).

По DLQI в анализ не были включены нетакимаб, секукинумаб, адалимумаб и тофацитиниб ввиду отсутствия данных по исходу. Все включенные таргетные препараты превосходили плацебо по DLQI после первых 12 недель терапии. Гуселькумаб, устекинумаб и инфликсимаб демонстрируют превосходство над ингибиторами ФНО (этанерцептом и цертолизумабом) и апремиластом. Иксекизумаб показал преимущество над этанерцептом. Апремиласт, цертолизумаб и этанерцепт обладают сопоставимой эффективностью.

По частоте развития НЯ в первые 12 недель терапии большинство препаратов (нетакимаб, гуселькумаб, цертолизумаб, устекинумаб, адалимумаб, тофацитиниб) продемонстрировали профиль безопасности, сопоставимый с плацебо (табл. 1). Для остальных таргетных препаратов (иксекизумаб, инфликсимаб, этанерцепт и апремиласт) показан менее благоприятный профиль безопасности по сравнению с плацебо. Нетакимаб, гуселькумаб, устекинумаб, адалимумаб и цертолизумаб обладают более благоприятным профилем безопасности, чем апремиласт, этанерцепт и инфликсимаб.

По частоте развития СНЯ в первые 12 недель лечения все анализируемые таргетные препараты, кроме инфликсимаба, продемонстрировали профиль безопасности, сопоставимый с плацебо. Инфликсимаб обладает менее благоприятным профилем безопасности по сравнению с плацебо: ОШ 2,2 (95% ДИ: 1,3–3,6), а также по сравнению с адалимумабом, устекинумабом, секукинумабом, иксекизумабом и гуселькумабом.

Превосходство таргетных препаратов класса ИЛ-17 и ИЛ-23 в терапии взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом, а также в целом результаты исследования согласуются с результатами ранее проведенных сетевых мета-анализов и попарных непрямых сравнений [3–5, 7, 9, 10].

## ОГРАНИЧЕНИЯ

Объем РКИ, включенных в сетевой мета-анализ, существенно различался между анализируемыми конечными точками. Это связано как с дизайном РКИ, так и с форматом представления данных. Авторы по-разному докладывают результаты в своих публикациях, используя среднее значение и стандартное отклонение/стандартную ошибку или медиану и квартили. При этом показатель вариации указан не всегда. Характеристика профиля безопасности также различна: число пациентов, у которых развилось хотя бы одно НЯ, или число НЯ, которые были зарегистрированы в ходе РКИ. Кроме того, число включенных в анализ исследований по различным исходам различно: больше всего исследований найдено по показателю PASI 75, в то время как по другим исходам часть данных отсутствует. Это усложняет процесс сбора и анализа данных для мета-анализа.

В большинстве исследований, включенных в сетевой мета-анализ, доля наивных к биологической терапии пациентов составила порядка 80%, а в исследованиях нетакимаба она достигала от 94 до 100%. Это может быть обусловлено низкой обеспеченностью пациентов в РФ препаратами для терапии псориаза, то время как в Европе у пациентов есть возможность попробовать больше вариантов терапии и найти наиболее эффективную.

Стоит отметить, что в исследование включены в основном плацебо-контролируемые РКИ длительностью до 16 недель, что не позволяет сравнить долгосрочную эффективность и безопасность препаратов, а также оценить ускользание эффекта в клинических исследованиях или в реальной практике. Однако это ограничение связано с требованием регуляторных органов к дизайну проводимых РКИ, где сравнительный плацебо-контролируемый период ограничен 12–16 неделями терапии. Получение долгосрочных данных для оценки сравнительной эффективности и безопасности ЛП является предпосылкой для дальнейших исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании мы продемонстрировали использование мета-регрессионного анализа для учета существенных различий в плацебо-эффекте и высокой гетерогенности в характеристиках популяции между РКИ. В большинстве случаев именно модель случайных эффектов с поправкой на ответ в группе плацебо была выбрана для интерпретации результатов. Наша модель представляет собой наиболее актуальный мета-анализ эффективности и безопасности применения таргетных препаратов для терапии среднетяжелого и тяжелого вульгарного псориаза в условиях системы здравоохранения Российской Федерации. Она учитывает в качестве ковариат широкий спектр параметров от пола и возраста до клинических характеристик заболевания. Модель построена на основе рекомендаций Национального инсти-

туда здоровья и клинического совершенствования (NICE) Великобритании с помощью программного обеспечения BUGS/JAGS и является воспроизводимой.

По результатам мета-анализа ингибиторы ИЛ-17 нетакимаб и иксекизумаб, а также ингибитор ИЛ-23 гуселькумаб продемонстрировали высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности по сравнению с другими таргетными препаратами для лечения вульгарного псориаза в течение первых 12 недель терапии как по доле пациентов, достигших PASI 75, так и по другим исходам: PASI 90/100, PGA/IGA, DLQI.

Результаты данного исследования могут быть использованы специалистами сферы здравоохранения как инструмент для принятия решений по выбору наиболее подходящей терапевтической альтернативы для взрослых пациентов со среднетяжелым и тяжелым вульгарным псориазом.

### Дополнительная информация

**Конфликт интересов:** статья опубликована при финансовой поддержке ЗАО «БИОКАД», авторы являются сотрудниками ЗАО «БИОКАД».

**Статья поступила:** 20.10.2019 г.

**Принято к публикации:** 11.12.2019 г.

### ЛИТЕРАТУРА

- Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370(9583):263–271. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61128-3.
- Соколовский Е.В., Круглова Л.С., Пониц Е.С. «Болевые» точки системной терапии биологическими препаратами при псориазе. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015; 18(6):32–38.
- Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: A network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; 2017(12) (no pagination) (CD011535). <http://dx.doi.org/10.1002/14651858>
- Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Samarasekera E, et al. Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*. 2017 Aug; 137(8):1646–1654. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.04.009>
- Geng W, Zhao J, Fu J, Zhang H, Qiao S. Efficacy of several biological therapies for treating moderate to severe psoriasis: A network meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2018 Dec; 16(6):5085–5095. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6859>
- Loos AM, Liu S, Segel C, Ollendorf D, Pearson SD, Linder JA. Comparative effectiveness of targeted immunomodulators for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. *Value in Health*. 2017; 20 (5): A210.
- Lv J, Zhou D, Wang Y, Zhao J, Chen Z, Zhang J, et al. Quantitative evaluation to efficacy and safety of therapies for psoriasis: A network meta-analysis. *Mol Pain*. 2018 Jan-Dec; 14:1744806918762205. <https://doi.org/10.1177/1744806918762205>
- Sawyer L, Fotheringham I, Wright E, Yasmeen N, Gibbons C, Holmen Møller A. The comparative efficacy of brodalumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2018 Sep; 29(6):557–568. <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1427205>
- Hendrix N, Ollendorf DA, Chapman RH, Loos A, Liu S, Kumar V, et al. Cost-Effectiveness of Targeted Pharmacotherapy for Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018 Dec; 24(12):1210–1217. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2018.24.12.1210>
- Cameron C, Druchok C, Hutton B, McElligott S, Nair S, Schubert A, ... & Villacorta R. Guselkumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis during induction phase: a systematic review and network meta-analysis. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2019, 4(2), 81–92.
- Реброва О.Ю., Федяева В.К., Хачатрян Г.Р. Адаптация и валидизация вопросника для оценки риска систематических ошибок в рандомизированных контролируемых испытаниях. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2015; (1): 9–17.
- Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В., Хачатрян Г.Р., Федяева В.К. Методические рекомендации по оценке сравнительной эффективности и безопасности лекарственного препарата. Москва, 2016. Доступно по ссылке: <https://rosmedex.ru/hta/recom/>
- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]*. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from: [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org).
- Dias S, Sutton AJ, Welton NJ, Ades AE. NICE DSU Technical Support Document 3: Heterogeneity: subgroups, meta-regression, bias and bias-adjustment. 2011; last updated April 2012. Available from <http://www.nicedsu.org.uk>
- Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. 2011; last updated September 2016. Available from <http://www.nicedsu.org.uk>

### REFERENCES

- Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet*. 2007; 370(9583):263–271.
- Sokolovskij EV, Kruglova LS, Ponich ES. «Bolevye» točki sistemnoj terapii biologičeskimi preparatami pri psorizae [«Pain» points of systemic therapy with biological drugs for psoriasis]. *Rossijskij zhurnal kozhnyh i veneričeskikh boleznj*. 2015; 18(6): 32–38. (In Russ.)
- Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: A network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; 2017 (12) (no pagination)(CD011535). <http://dx.doi.org/10.1002/14651858>
- Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Samarasekera E, et al. Quantitative Evaluation of Biologic Therapy Options for Psoriasis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*. 2017 Aug; 137(8):1646–1654. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.04.009>
- Geng W, Zhao J, Fu J, Zhang H, Qiao S. Efficacy of several biological therapies for treating moderate to severe psoriasis: A network meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2018 Dec; 16(6):5085–5095. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6859>
- Loos AM, Liu S, Segel C, Ollendorf D, Pearson SD, Linder JA. Comparative effectiveness of targeted immunomodulators for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. *Value in Health*. 2017; 20 (5): A210.
- Lv J, Zhou D, Wang Y, Zhao J, Chen Z, Zhang J, et al. Quantitative evaluation to efficacy and safety of therapies for psoriasis: A network meta-analysis. *Mol Pain*. 2018 Jan-Dec; 14:1744806918762205. <https://doi.org/10.1177/1744806918762205>
- Sawyer L, Fotheringham I, Wright E, Yasmeen N, Gibbons C, Holmen Møller A. The comparative efficacy of brodalumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic literature review and network meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2018 Sep; 29(6):557–568. <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1427205>
- Hendrix N, Ollendorf DA, Chapman RH, Loos A, Liu S, Kumar V, et al. Cost-Effectiveness of Targeted Pharmacotherapy for Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018 Dec; 24(12):1210–1217. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2018.24.12.1210>
- Cameron C, Druchok C, Hutton B, McElligott S, Nair S, Schubert A, ... & Villacorta R. Guselkumab for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis during induction phase: a systematic review and network meta-analysis. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2019, 4(2), 81–92.
- Rebrova OYu, Fedyaeva VK, Khachatryan GR. Adaptation and Validation of the Cochrane Questionnaire to Assess Risk of Bias in

- Randomized Clinical Trials. Medical Technologies: Assessment and Choice. 2015; (1): 9–17. (In Russ.)
12. Omelianovskiy VV, Avksentyeva MV, Sura MV, Khachatryan GR, Fedyeva VK. Guidelines for assessment of the comparative efficacy and safety of a drug. Moscow, 2016. Available from: <https://rosmedex.ru/hta/recom/> (In Russ.)
13. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org).
14. Dias S, Sutton AJ, Welton NJ, Ades AE. NICE DSU Technical Support Document 3:
15. Heterogeneity: subgroups, meta-regression, bias and bias-adjustment. 2011; last updated April 2012; Available from <http://www.nicedsu.org.uk>
16. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. 2011; last updated September 2016; Available from <http://www.nicedsu.org.uk>

---

**Сведения об авторах:****Толкачева Дарья Георгиевна**

руководитель направления оценки технологий в здравоохранении, ЗАО «БИОКАД»

**Соколова Валерия Дмитриевна**

менеджер по экономике здравоохранения, ЗАО «БИОКАД»

**Младов Владимир Валентинович**

биостатистик, ЗАО «БИОКАД»

**Адрес для переписки:**

ул. Итальянская, д. 17, лит. А, 191186 Санкт-Петербург,

Российская Федерация

Тел.: +7 (981) 719-12-64

E-mail: [tolkacheva@biocad.ru](mailto:tolkacheva@biocad.ru)

**Authors:****Tolkacheva Daria Georgievna**

Head of health technology assessment, JSC "BIOCAD"

**Sokolova Valeria Dmitrievna**

Health economics manager, JSC "BIOCAD"

**Mladov Vladimir Valentinovich**

Biostatistician, JSC "BIOCAD"

**Address for correspondence:**

Italyanskaya str. 17A, 191186 Saint-Petersburg,

Russian Federation

Tel.: +7 (981) 719-12-64

E-mail: [tolkacheva@biocad.ru](mailto:tolkacheva@biocad.ru)

# Оценка клинико-экономической эффективности применения препарата алектиниб у пациентов с ALK+ немелкоклеточным раком легкого без опыта таргетной терапии

С.В. Недогода, А.С. Саласюк, И.Н. Барыкина, В.О. Смирнова, Е.А. Попова

Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Россия

**Цель:** провести оценку экономических последствий применения препарата алектиниб в сравнении с рекомендованными схемами терапии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с опухолевой экспрессией киназы анапластической лимфомы (ALK+) без опыта таргетной терапии в условиях системы здравоохранения РФ.

**Материал и методы.** В марковской модели, разработанной в программе Microsoft Excel 2010, рассчитаны затраты на применение алектиниба, кризотиниба и церитиниба в течение 5 лет с учетом различий в клинической эффективности и безопасности рассматриваемых препаратов. Сведения о клинической эффективности и безопасности взяты из сетевого мета-анализа Steenrod A. et al, 2018, который показал превосходящую эффективность алектиниба при применении в первой линии таргетной терапии ALK+ НМРЛ в сравнении с кризотинибом и церитинибом: относительный риск (ОР) выживаемости без прогрессирования (ВБП) составил 0,50 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,36–0,70) и 0,41 (0,25–0,67) соответственно. Безопасность алектиниба в первой линии превосходила безопасность церитиниба – ОР серьезных нежелательных явлений (СНЯ) 3–4-й степени 0,36 (95% ДИ 0,17–0,79) – и была сравнимой с безопасностью химиотерапии и кризотиниба – ОР СНЯ 3–4-й степени 0,81 (95% ДИ 0,44–1,52) и 0,65 (95% ДИ 0,41–1,04) соответственно. Проведены анализ «затраты-эффективность» и анализ влияния на бюджет системы здравоохранения РФ.

**Результаты.** Стоимость годового курса алектиниба составила 3 431 970 руб., что сопоставимо с кризотинибом (3 435 405 руб.) и на 55% превышает стоимость годового курса церитиниба. Показатель «затраты-эффективность» ниже для алектиниба в сравнении с кризотинибом, инкрементный показатель «затраты-эффективность» алектиниба в сравнении с кризотинибом составил 2 735 900 руб., что на 66% ниже, чем аналогичный показатель для церитиниба в сравнении с кризотинибом. Учитывая число пациентов, которым показана терапия алектинибом, его применение не оказывает значимого влияния на расходы Программы государственных гарантий. Анализ чувствительности модели влияния на бюджет к колебаниям исходных параметров продемонстрировал устойчивость полученных результатов.

**Заключение.** Применение алектиниба у пациентов с ALK+ НМРЛ с экономической точки зрения является предпочтительной стратегией по сравнению с препаратами сравнения, не оказывая значимого влияния на расходы бюджета в рамках Программы государственной гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, и при этом характеризуясь более высокой эффективностью в сравнении с кризотинибом и церитинибом и лучшей безопасностью в сравнении с церитинибом.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ALK-позитивный немелкоклеточный рак легкого, алектиниб, кризотиниб, церитиниб, анализ влияния на бюджет, анализ «затраты-эффективность».

**Для цитирования:** Недогода С.В., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Смирнова В.О., Попова Е.А. Оценка клинико-экономической эффективности применения препарата алектиниб у пациентов с ALK+ немелкоклеточным раком легкого без опыта таргетной терапии. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2019;(4):87–100. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.38.4.087-100

## Assessment of Clinical and Economic Effectiveness of Alectinib for Patients with ALK+ Non-Small Cell Lung Cancer without Previous Experience of Targeted Therapy

S.V. Nedogoda, A.S. Salasyuk, I.N. Barykina, V.O. Smirnova, E.A. Popova

Volgogradskiy State Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Russia

**Aim:** to assess economic consequences of alectinib compared with the recommended therapy schemes for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) with tumor expression of anaplastic lymphoma kinase (ALK+) without previous experience of targeted therapy from the Russian healthcare system perspective.

**Material and methods.** Markov model was developed in Microsoft Excel 2010 software for cost calculation. 5-year costs of alectinib, crizotinib and ceritinib were calculated, taking into account the differences in clinical effectiveness and safety of the compared drugs. Data about clinical effectiveness and safety were derived from the network meta-analysis Steenrod A. et al, 2018, where alectinib showed superior effectiveness in the first line of therapy for ALK+ NSCLC vs crizotinib and ceritinib: relative risk (RR) of progression-free survival (PFS) was 0,50 (95% confidence interval 0,36–0,70) and 0,41 (0,25–0,67) respectively. Safety of alectinib in the first line therapy was superior to the safety of ceritinib – RR of severe adverse events (SAE)

3–4 grade 0,36 (95% CI 0,17–0,79), – and was comparable with safety of chemotherapy and crizotinib – RR of SAE 3–4 grade 0,81 (95% CI 0,44–1,52) and 0,65 (95% CI 0,51–1,04) respectively. Cost effectiveness analyses and budget impact analysis were conducted from the Russian healthcare system perspective.

**Results.** Cost of one year course of alectinib was 3 431 970 rubles, which was comparable with crizotinib (3 435 405 rub.) and 55% higher than the one-year cost of ceritinib. Cost-effectiveness ratio was lower for alectinib compared with crizotinib, incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for alectinib vs crizotinib was 2 735 900 rub., which was 66% lower than ICER for ceritinib vs crizotinib. Given the number of patients eligible for alectinib, it's impact on State Guarantees Program of Free Medical Care is not much. Sensitivity analysis showed that the results of budget impact assessment are stable.

**Conclusion.** Alectinib is a preferred option for patients with ALK+ NSCLC from economic point of view. It doesn't have a significant impact on the budget within the State Guarantees Program of Free Medical Care, and also has higher effectiveness compared with crizotinib and ceritinib and better safety when compared with ceritinib.

**KEY WORDS:** ALK-positive non-small cell lung cancer, alectinib, crizotinib, ceritinib, budget impact analysis, cost-effectiveness analysis.

**For citation:** Nedogoda SV, Salasyuk AS, Barykina IN, Smirnova VO, Popova EA. Assessment of clinical and economic effectiveness of Alectinib for patients with ALK+ non-small cell lung cancer without previous experience of targeted therapy. Medical Technologies Assessment and Choice. 2019;(4):87–100. DOI: 10.31556/2219-0678.2019.38.4.087-10

## ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования включены в перечень социально значимых заболеваний, утвержденный Постановлением Правительства РФ от 01.12.2004 № 715<sup>1</sup>, и среди них одной из самых распространенных нозологий является рак легкого. Так, по состоянию на 2018 год в России заболеваемость раком трахеи, бронхов и легкого составила 61 686 человек, среди которых в 80% случаев гистологически подтверждается немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) [1].

Однако выявляемость НМРЛ на ранних стадиях до сих пор является проблемой – только у 30% пациентов удается поставить диагноз на этапе, когда возможно радикальное лечение: в результате выживаемость в течение года после установления диагноза в среднем не превышает 51% [2]. Больные НМРЛ являются очень гетерогенной по характеристикам, влияющим на ответ на лечение, группой. Среди них выделяют уникальную подгруппу больных с наличием в составе опухоли перестроенного гена киназы анапластической лимфомы (Anaplastic Lymphoma Kinase, ALK) – ALK-позитивный, или ALK+ рак легкого [3]. ALK+ являются около 7% случаев НМРЛ (доля колеблется в зависимости от популяции и используемого метода выявления) [3, 4], при этом данный тип НМРЛ чаще всего встречается у пациентов молодого возраста без опыта или с небольшим опытом курения в анамнезе [2, 3, 5].

Разработка таргетных препаратов, способных привести к улучшению прогноза таких больных, стала новой эрой в терапии НМРЛ [6]. В 2011 г. кризотиниб стал первым ингибитором тирозинкиназ ALK, MET (протоонкоген, рецептор фактора роста гепатоцитов с тирозинкиназой) и ROS1 (c-ros онкоген 1), продемонстрировавшим превосходство над химиотерапией пеметрекседом и препаратами платины у пациентов с нелеченым запущенным ALK+ НМРЛ: медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 10,9 месяца против 7,0 месяцев соответственно [4].

Ингибитор тирозинкиназ второго поколения церитиниб зарегистрирован в РФ в 2018 г. Результаты исследований фазы I ASCEND-1 и фазы II ASCEND-3 продемонстрировали выраженную и стойкую противоопухолевую эффективность церитиниба в дозе 750 мг/сут у пациентов, ранее не получавших ингибиторы ALK для лечения распространенного ALK+ НМРЛ [7, 8, 9].

Алектиниб является мощным высокоселективным ингибитором тирозинкиназ ALK и RET (REarranged during Transfection), показавшим высокую эффективность в двух исследованиях III фазы в терапии первой линии у пациентов с ALK+ НМРЛ. В РКИ J-ALEX была проведена оценка алектиниба по сравнению с кризотинибом у 207 больных без опыта таргетной терапии [12]. В исследовании была достигнута первичная конечная точка: медианная ВБП составила 34,1 месяца при использовании алектиниба (95% доверительный интервал (ДИ), 22,1 месяца – не оценено) и 10,2 месяца в группе кризотиниба (95% ДИ 8,3–12,0; ОР 0,34, P < 0,0001). Кроме того, алектиниб по сравнению с кризотинибом показал более высокую долю пациентов, достигших объективного ответа (92 против 79%) и меньшую долю пациентов с развитием нежелательных явлений (НЯ) 3–4-й степени (37 против 61%).

Схожие результаты были получены и во втором РКИ III фазы ALEX, включившем 303 пациента с ALK+ НМРЛ без опыта таргетной терапии [13]. Медианная ВБП при использовании алектиниба составила 34,8 месяца (95% ДИ 17,7 месяца – без оценки), а при использовании кризотиниба – 10,9 месяца (95% ДИ, 9,1–12,9). Кроме того, алектиниб по сравнению с кризотинибом показал более высокую долю пациентов, достигших объективного ответа (82,9 против 75,5%) и меньшую долю пациентов с развитием НЯ 3–5-й степени (45 против 51%).

Первичные результаты продолжающегося РКИ Alesia также подтверждают превосходящую эффективность алектиниба при применении у пациентов, ранее не получавших таргетную терапию в сравнении с кризотинибом: при медиане наблюдения 16 месяцев алектиниб значительно снижал риск прогрессирования/смерти по сравнению с кризотинибом: ОР 0,22 (95% ДИ 0,13–0,38, p < 0,0001); медиана ВБП не достигнута для алектиниба и составила 11,1 месяцев в группе кризотиниба [14].

<sup>1</sup> «Постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. N715 г. Москва «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих»».

Отличительной особенностью алектиниба является оптимальное накопление в ликворе, что позволяет ему показывать высокую эффективность в группе пациентов с поражением центральной нервной системы (ЦНС). Только 12% пациентов в группе алектиниба имели прогрессию ЦНС по сравнению с 45% пациентами в группе кризотиниба (ОР 0,16, 95% ДИ, 0,1–0,28,  $P < 0,0001$ ). Дальнейший анализ показал, что общий ответ в этой группе пациентов составлял 85,7% при использовании алектиниба против 71,4% при использовании кризотиниба у пациентов, прошедших предварительную лучевую терапию и 78,6% против 40,0% соответственно у тех, кто не получал лучевой терапии [15].

Эти два исследования показали, насколько важным шагом вперед является алектиниб в лечении ALK-транслоцированного НМРЛ. J-ALEX и ALEX были первыми РКИ для прямого сравнения ингибиторов ALK в терапии первой линии.

Основная проблема заключается в том, чтобы оценить долгосрочную выгоду от более сильного ингибирования ALK с использованием алектиниба в первой линии терапии и ALK, а не в традиционной терапии с последовательным назначением сначала и ALK первого поколения, а затем второго поколения при прогрессировании. ВБП при применении алектиниба в первой линии превосходит ВБП в небольших РКИ с использованием кризотиниба с последующей терапией церитинибом или алектинибом (17,4 и 18,4 месяца соответственно) [16].

Таким образом, стратегия раннего применения высокоэффективных ЛП для лечения ALK+ НМРЛ показала обнадеживающие результаты, в связи с чем актуальность внедрения в клиническую практику новых ингибиторов тирозинкиназ с высокой эффективностью и лучшим профилем безопасности и переносимости не вызывает сомнений [16, 17].

Учитывая вышеизложенное, **целью настоящего исследования** явилось проведение оценки экономических последствий применения препарата алектиниб в сравнении с рекомендованными схемами терапии у первичных пациентов с ALK+ НМРЛ без опыта таргетной терапии в условиях системы здравоохранения РФ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе настоящего исследования проведено сравнение экономических последствий применения алектиниба, кризотиниба и церитиниба у пациентов с ALK+ НМРЛ без опыта таргетной терапии:

1) рассчитаны прямые медицинские затраты в течение 5-летнего периода наблюдения с учетом эффективности сравниваемых ингибиторов ALK;

2) проведен анализ «затраты-эффективность»;

3) проведен анализ влияния на бюджет за 3-летний период.

Прямые медицинские затраты рассчитывались в построенной авторами марковской модели, затем рассчитанная в модели годовая стоимость, была преобразована в среднегодовую стоимость месяца терапии и использо-

вана в анализе «затраты-эффективность». Стоимость годовых курсов препаратов сравнения была использована для проведения анализа влияния на бюджет.

### Выбор альтернатив для сравнения с исследуемым препаратом

Согласно действующим клиническим рекомендациям по диагностике и лечению больных раком легкого [18], при выявлении неплоскоклеточного рака рекомендовано проведение молекулярно-генетических исследований на наличие активирующих мутаций, в частности, транслокации ALK. При выявлении активирующих мутаций оптимальным является назначение таргетной терапии [6, 18].

Алектиниб в соответствии с инструкцией по применению показан для монотерапии местно-распространенного или метастатического ALK+ НМРЛ – в первой линии терапии или при прогрессировании заболевания на фоне терапии кризотинибом или при ее непереносимости<sup>2</sup>. Препаратами с сопоставимыми показаниями в инструкции являются кризотиниб<sup>3</sup> и церитиниб<sup>4</sup> (табл. 1). Таким образом, в настоящем исследовании рассматривается применение ингибиторов ALK алектиниба, церитиниба и кризотиниба в первой линии терапии ALK+ местно-распространенного или метастатического НМРЛ у взрослых пациентов.

### Поиск и анализ сведений о клинической эффективности и безопасности сравниваемых альтернатив

В ходе информационного поиска был проведен анализ сравнительной эффективности и безопасности рассматриваемых стратегий терапии. Поиск был выполнен в базе данных Medline (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) и Кокрановской библиотеке (<https://www.cochranelibrary.com>) в соответствии со следующим поисковым запросом: («carcinoma, non-small-cell lung» [MeSH Terms] OR («carcinoma» [All Fields] AND «non-small-cell» [All Fields] AND «lung» [All Fields]) OR «non-small-cell lung carcinoma» [All Fields] OR («non» [All Fields] AND «small» [All Fields] AND «cell» [All Fields] AND «lung» [All Fields] AND «cancer» [All Fields]) OR «non small cell lung cancer» [All Fields]) AND («CH5424802» [Supplementary Concept] OR «CH5424802» [All Fields] OR «alectinib» [All Fields] AND («ceritinib» [Supplementary Concept] OR «ceritinib» [All Fields] AND («crizotinib» [MeSH Terms] OR «crizotinib» [All Fields])

<sup>2</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Алеценза. Регистрационный номер: ЛП-005109. Ссылка: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=6b766b03-bc74-4508-9d7d-5b421b99f73d&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6b766b03-bc74-4508-9d7d-5b421b99f73d&t=).

<sup>3</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ксалкори. Регистрационный номер: ЛП-001917. Ссылка: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=1e513e36-42e5-42b3-99a2-65052ca5881a&t=66471d55-b4e0-44a7-b](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1e513e36-42e5-42b3-99a2-65052ca5881a&t=66471d55-b4e0-44a7-b).

<sup>4</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Зикадия. Регистрационный номер: ЛП-004766. Ссылка: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=77ac3d9e-e29a-4ca9-9664-f2d80d9081bb&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=77ac3d9e-e29a-4ca9-9664-f2d80d9081bb&t=).

Таблица 1 | Показания иALK при НМРЛ

Table 1 | Indications of iALK for NSCLC

Препарат / Drug	Показание / Indication
Алектиниб / Alectinib	Монотерапия местно-распространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого с опухолевой экспрессией киназы анапластической лимфомы (ALK-положительный): в первой линии терапии; при прогрессировании заболевания на фоне терапии кризотинибом или при ее непереносимости /  Monotherapy of locally advanced or metastasized non-small cell lung cancer with tumor expression of anaplastic lymphoma kinase (ALK-positive): In the first line of treatment; When the disease is progressing on crizotinib therapy or a patient is intolerant to crizotinib
Кризотиниб / Crizotinib	ALK-положительный или ROS1-положительный распространенный немелкоклеточный рак легкого / ALK-positive or ROS1-positive advanced non-small cell lung cancer
Церитиниб / Ceritinib	Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого, положительный по киназе анапластической лимфомы (ALK) / Locally advanced or metastasized non-small cell lung cancer, positive for anaplastic lymphoma kinase (ALK)

По указанному поисковому запросу найдено 145 статей, из которых отобраны РКИ, ретроспективные исследования и мета-анализы.

Данные о клинической эффективности и безопасности сравниваемых стратегий извлечены из работы Steenrod A. et al., 2018, в которой оценивалась сравнительная эффективность и безопасность алектиниба, кризотиниба, церитиниба и химиотерапии у больных в первой линии терапии ALK+ НМРЛ методами, рекомендованными Национальным институтом здоровья и клинического совершенствования Великобритании [17]:

• Мета-анализ на основе прямых парных сравнений алектиниба и кризотиниба (по данным РКИ ALEX), кризотиниба и химиотерапии (РКИ PROFILE1014

и PROFILE1029) и церитиниба и химиотерапии (РКИ ASCEND-4) с использованием пакета Stata MP v14.2.

• Непрямое сравнение алектиниба и церитиниба, алектиниба и химиотерапии и церитиниба и кризотиниба – на основании результатов мета-анализа с использованием метода Н.С. Вучер.

• Байесовский сетевой мета-анализ (СМА) – для сравнения одновременно всех альтернатив; данные были привязаны к обобщенным линейным моделям с помощью методов байесовской марковской модели Монте-Карло с использованием байесовского вывода на базе Windows и выборок Гиббса (WinBUGs).

Включенные в непрямое сравнение и СМА режимы дозирования препаратов представлены в табл. 2.

Таблица 2 | Режимы дозирования и схемы терапии, включенные в непрямое сравнение

Table 2 | Dosing regimens and therapy schemes included in the indirect comparison

Препарат или схема терапии / Drug or therapy scheme	Режим дозирования / Dosing regimen
Алектиниб / Alectinib	600 мг 2 р/сут / 600 mg twice daily
Химиотерапия / Chemotherapy	<i>Максимум 6 циклов.</i> Пеметрексед 500 мг/м <sup>2</sup> + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 3 недели или карбоплатин AUC5-6 1 раз в 3 недели  <i>Четыре цикла:</i> Пеметрексед 500 мг/м <sup>2</sup> + цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> 1 раз в 3 недели или карбоплатин AUC5-6 1 раз в 3 недели  <i>Max 6 cycles:</i> Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> + cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> once in 3 weeks or carboplatin AUC5-6 once in 3 weeks  <i>4 cycles.</i> Pemetrexed 500 mg/m <sup>2</sup> + cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> once in 3 weeks or carboplatin AUC5-6 once in 3 weeks
Церитиниб / Ceritinib	750 мг в сут / 750 mg daily
Кризотиниб / Crizotinib	250 мг 2 р/сут / 250 mg twice daily

**Таблица 3** | Результаты непрямого сравнения эффективности и безопасности алектиниба, кризотиниба и церитиниба в терапии первой линии ALK+ НМРЛ

**Table 3** | Results of indirect comparison of effectiveness and safety of alectinib, crizotinib and ceritinib in the first line of treatment for ALK+ NSCLC

Сравниваемые альтернативы / Comparators	Критерии эффективности, отношение угроз (95% доверительный интервал) / Effectiveness criteria; hazard ratio (95% confidence interval)		Критерии безопасности; отношение шансов (95% доверительный интервал) / Safety criteria; odds ratio (95% confidence interval)		
	ВБП по оценке независимого комитета / PFS by IRC	ОВ / OS	СНЯ 3–4-й степени / Grade 3 or 4 AE	прекращение терапии вследствие развития СНЯ / Discontinuation due to SAE	перерыв в лечении или коррекция дозы вследствие развития СНЯ / Treatment interruption or dose reduction due to SAE
Алектиниб vs химиотерапия / Alectinib VS Chemotherapy	0,23 (0,15; 0,34)	0,63 (0,34–1,15)	0,81 (0,44–1,52)	0,51 (0,20, 1,27)	4,83 (1,48, 15,77)
Алектиниб vs кризотиниб / Alectinib VS Crizotinib	0,50 (0,36; 0,70)	0,76 (0,49; 1,20)	0,65 (0,41; 1,04)	0,87 (0,44; 1,76)	0,71 (0,44; 1,15)
Алектиниб vs церитиниб / Alectinib VS Ceritinib	0,41 (0,25; 0,67)	0,85 (0,42; 1,73)	0,36 (0,17; 0,79)	0,63 (0,20; 2,01)	0,95 (0,27; 3,37)
Кризотиниб vs химиотерапия / Crizotinib VS Chemotherapy	0,45 (0,35; 0,58)	0,82 (0,54; 1,24)	1,24 (0,81; 1,91)	0,58 (0,31; 1,05)	6,77 (2,30; 19,96)
Церитиниб vs химиотерапия / Ceritinib VS Chemotherapy	0,55 (0,42; 0,72)	0,73 (0,50; 1,06)	2,25 (1,42; 3,61)	0,81 (0,40; 1,66)	5,11 (3,20; 8,15)
Церитиниб vs кризотиниб / Ceritinib VS Crizotinib	1,22 (0,84; 1,79)	0,90 (0,52; 1,57)	1,82 (0,96; 3,44)	1,39 (0,55; 3,53)	0,75 (0,23; 2,45)

**Примечание.** ВБП – выживаемость без прогрессирования, ОВ – общая выживаемость, СНЯ – серьезные нежелательные явления.

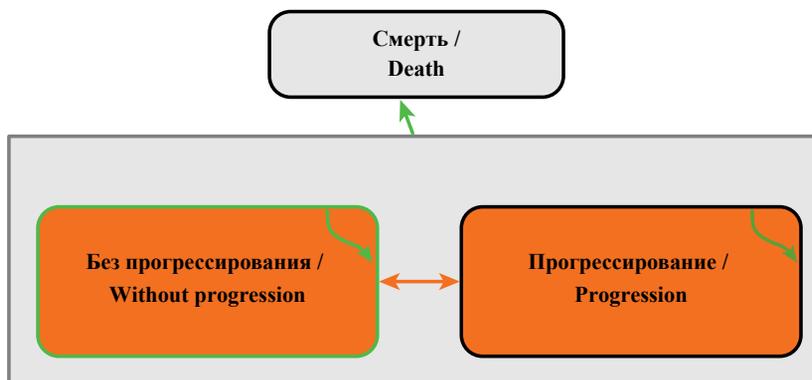
**Note.** SAE – severe adverse events; IRC – independent review committee; OS – overall survival; PFS – progression-free survival.

Непрямое сравнение и СМА показали превосходящую эффективность алектиниба по влиянию на ВБП при применении в терапии первой линии в сравнении с кризотинибом и церитинибом. Безопасность алектиниба в первой линии превосходила безопасность церитиниба и была сравнимой с безопасностью химиотерапии и кризотиниба (табл. 3) [17].

### Модель для расчета затрат

Расчеты стоимости терапии пациентов на горизонте моделирования 5 лет с учетом эффективности препаратов проводились в марковской модели, построенной в программе Microsoft Excel® и Visual Basic for Applications (VBA); структура модели представлена на рис. 1.

Пациент может находиться в состоянии контроля (без прогрессирования), в также переходить в состояние прогрессирования, требующего госпитализации. В течение каждого цикла пациент, находящийся в одном из первых двух состояний, может либо остаться в исходном состоянии, либо перейти в следующее состояние, либо умереть. Состояние «смерть» является абсорбирующим (конечным), выход из него невозможен.



**Рисунок 1** | Структура марковской модели.

**Figure 1** | Structure of the Markov model.

В связи с отсутствием четких рекомендаций по ведению пациентов после прогрессирования [18] на основании мнения эксперта принято допущение, что при системном прогрессировании иALK отменялся и назначалась ребиопсия с последующей сменой лечения и переводом на химиотерапию платиновым дублетом (+ бевацизумаб) или доцетакселом (+ бевацизумаб), или доцетакселом в комбинации с нинтеданибом. После окончания ХТ II линии рекомендуется продолжение

приема ингибиторов тирозинкиназ при подтверждении исходной активирующей мутации и отсутствии мутации T790M по данным ребиопсии; в этом случае у больных с делецией в 19-м экзоне EGFR после прогрессирования на фоне приема ингибиторов тирозинкиназ первого поколения рекомендуется перевод на афатиниб.

Вероятности перехода между состояниями модели рассчитаны на основании данных непрямого сравнения по формуле (1) [19]:

$$p = 1 - \exp\{-\lambda t\}, \text{ где}$$

$p$  – вероятность перехода из состояния в определенном цикле;

$t$  – длительность цикла моделирования;

$\lambda$  – ОР ВБП.

Риск смерти в модели зависел от заболевания, но не от вида получаемой терапии, следовательно, вероятности смерти для каждого препарата были равными. Для иALK использованы данные о соответствующей группе, для типичной практики – о контрольной группе, получавшей химиотерапию.

Рассчитывалось количество предотвращенных случаев прогрессирования на период моделирования как произведение ОР прогрессирования на иALK по сравнению с химиотерапией и частоты прогрессирования в контрольной группе.

Вероятности перехода между состояниями модели представлены в табл. 4.

Пациенты входили в цикл без терапии иALK (первая линия). Длительность цикла модели была равной длительности циклов, использованных в непрямом сравнении РКИ [17], и составляла 4 нед. (28 дней).

В модели сделано допущение, что вероятности перехода между состояниями остаются неизменны-

ми в течение всего периода моделирования. При расчете затрат было учтено дисконтирование затрат при использовании ставки дисконтирования равной 5% в соответствии с методическими рекомендациями по сравнительной клинико-экономической оценке лекарственного препарата, утвержденными приказом ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России от 23 декабря 2016 г. № 145-од<sup>5</sup>.

В модели учтены прямые медицинские затраты (в расчете на одного пациента):

- на лекарственную терапию (стоимость соответствующего иALK);
- прогрессирование НМРЛ;
- купирование НЯ 3–4-й степени.

В связи с тем, что статистически значимых различий при использовании сравниваемых альтернатив по показателю ОВ не выявлено, затраты на диспансерное наблюдение (не отличающееся в зависимости от конкретного иALK), а также смертельные исходы признавались равнозначными. Также не учитывались затраты на поддерживающую терапию.

Поскольку безопасность алектиниба в первой линии превосходила безопасность церитиниба (ОР СНЯ 3–4-й ст. 0,36 (0,17–0,79)), и была сравнимой с безопасностью химиотерапии и кризотиниба (ОР СНЯ 3–4-й ст. 0,81 (0,44–1,52) и 0,65 (0,41–1,04) соответственно), затраты на купирование НЯ принимались равнозначными для алектиниба и кризотиниба.

<sup>5</sup> 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/>

**Таблица 4** | Вероятности перехода между состояниями модели

**Table 4** | Probabilities of transition between modeled states

Состояние, из которого совершается переход / Transition from	Состояние, в которое совершается переход / Transition to			
	ВБП / PFS	Прогрессия / Progression	Смерть / Death	Контроль / Control
<b>Алектиниб / Alectinib</b>				
ВБП / PFS	0,799	0,201	0,000	1,000
Прогрессия / Progression	0,585	0,201	0,213	1,000
Смерть / Death	0,000	0,000	1,000	1,000
<b>Кризотиниб / Crizotinib</b>				
ВБП / PFS	0,638	0,362	0,000	1,000
Прогрессия / Progression	0,424	0,362	0,213	1,000
Смерть / Death	0,000	0,000	1,000	1,000
<b>Церитиниб / Ceritinib</b>				
ВБП / PFS	0,578	0,422	0,000	1,000
Прогрессия / Progression	0,364	0,422	0,213	1,000
Смерть / Death	0,000	0,000	1,000	1,000

В исследовании была рассчитана стоимость годового курса терапии согласно стандартам терапии и инструкциям к применению ЛП:

- алектиниб, согласно инструкции, назначался в дозе 600 мг (четыре капсулы по 150 мг) два раза в сутки (суточная доза составляет 1200 мг), внутрь<sup>6</sup>.

- церитиниб назначается в дозе 450 мг (одна капсула) один раз в день<sup>7</sup>.

- кризотиниб назначают в дозе 250 мг (одна капсула) 2 раза в сутки<sup>8</sup>.

Изменения, касающиеся рекомендуемой дозировки церитиниба 450 мг, а не 750 мг в сутки, были внесены в инструкцию по применению препарата уже после проведения основных РКИ<sup>7</sup> и основаны на данных исследования подбора дозы ASCEND-8 с участием пациентов, принимающих церитиниб в суточной дозе 450 мг или 600 мг с пищей (приблизительно 100–500 калорий и 1,5–15 г жира), и пациентов, принимающих церитиниб в суточной дозе 750 мг натощак. В данном РКИ не обнаружено клинически значимой разницы в системной экспозиции равновесного состояния церитиниба для групп пациентов (N = 36), принимающих церитиниб в дозе 450 мг с пищей, в сравнении с пациентами (N = 31), принимающими церитиниб в дозе 750 мг натощак<sup>7</sup>. Таким образом, эффективность режима приема 750 мг в сутки, использованная в анализе эффективности, принята эквивалентной режиму приема 450 мг/сутки в соответствии с актуальной инструкцией по применению препарата.

Стоимость лекарственных препаратов определялась на основании данных Государственного реестра предельных отпускных цен<sup>9</sup> с учетом НДС (10%) и средневзвешенной по численности населения<sup>10</sup> предполагаемой 12% оптовой надбавки по данным мониторинга ФАС за предельными размерами оптовых надбавок и предельных размеров розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации за 2018 год<sup>11</sup> (табл. 5).

<sup>6</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Алецина. Регистрационный номер: ЛП-005109. Ссылка: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=6b766b03-bc74-4508-9d7d-5b421b99f73d&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=6b766b03-bc74-4508-9d7d-5b421b99f73d&t=).

<sup>7</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Зикадия. Регистрационный номер: ЛП-004766. Ссылка: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=77ac3d9e-e29a-4ca9-9664-f2d80d9081bb&t=](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=77ac3d9e-e29a-4ca9-9664-f2d80d9081bb&t=).

<sup>8</sup> Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Кскалори. Регистрационный номер: ЛП-001917. Ссылка: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=1e513c36-42c5-42b3-99a2-65052ca5881a&t=66471d55-b4e0-44a7-b](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1e513c36-42c5-42b3-99a2-65052ca5881a&t=66471d55-b4e0-44a7-b).

<sup>9</sup> «Государственный реестр предельных отпускных цен [Электронный ресурс] URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx> (дата обращения 25.11.19)».

<sup>10</sup> Оценка численности постоянного населения на 1 января 2019 года и в среднем за 2018 г. [Электронный ресурс] // Федеральная служба государственной статистики. URL: [http://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/population/demo/Popul2019.xls](http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/demo/Popul2019.xls) (дата обращения 25.02.19).

<sup>11</sup> Данные о предельных размерах оптовых надбавок и предельных размерах розничных надбавок к ценам на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, установленные в субъектах Российской Федерации (данные за 4 квартал 2018 г.) [Электронный ресурс]//, ФАС России. URL: <https://fas.gov.ru/documents/678638> (дата обращения: 10 марта 2019).

**Таблица 5** | Цена рассматриваемых препаратов – ингибиторов ALK

**Table 5** | Prices of considered drugs – inhibitors of ALK

Препарат / Drug	Форма выпуска, дозировка, количество в упаковке / Release form, dosage, amount per package	Цена за упаковку (с НДС и опт надбавкой), руб. / Price per package (including VAT and wholesale allowance), rub.
Церитиниб / Ceritinib	Капсулы, 150 мг № 150 / Capsules, 150 mg № 150	211 771,56
Кризотиниб / Crizotinib	Капсулы, 250 мг № 60 / Capsules, 250 mg № 60	282 362,08
Алектиниб / Alectinib	Капсулы, 150 мг № 224 / Capsules, 150 mg № 224	263 274,41

Поскольку в непрямом сравнении и СМА эффективности и безопасности алектиниба, кризотиниба, церитиниба и химиотерапии у больных в первой линии терапии ALK+ НМРЛ [18] не было показано статистически значимых различий в частоте прекращения терапии или редукции дозы в связи с развитием СНЯ между препаратами сравнения (см. табл. 3), а также в связи с тем фактом, что по данным анализа системы мониторинга тендерных закупок в фармацевтической отрасли «Headway» за период с октября 2015 по октябрь 2018 г. продажи кризотиниба в дозе 200 мг отсутствовали, в исследовании использовали только данные о стоимости полноразовой терапии с учетом допущения о равной частоте отказов от терапии.

Для расчета прямых медицинских затрат на оказание помощи при прогрессировании НМРЛ и развитии НЯ были использованы коэффициенты затратоемкости (КЗ), предусмотренные системой оплаты по клинико-статистическим группам (КСГ)<sup>12</sup> с допущением о том, что норматив финансовых затрат на случай госпитализации больного в круглосуточный стационар (32 082,20 руб.) или в дневной стационар (19 266,10 руб.)<sup>13</sup> равен базовой ставке – средней стоимости госпитализации (случая лечения) за счет средств ОМС.

Расчет итоговой стоимости госпитализации проведен по формуле (2):

$$CO_{\text{Ист}} = \text{Cost}_{\text{СД2}} \times \text{КЗ},$$

где  $CO_{\text{Ист}}$  – затраты на оказание стационарной помощи;  $\text{Cost}_{\text{СД2}}$  – базовая стоимость госпитализации больного; КЗ – коэффициент затратоемкости КСГ.

<sup>12</sup> «Министерство здравоохранения РФ, Федеральный фонд обязательного медицинского страхования. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств ОМС на 2019 г. (протокол заседания от 12 ноября 2018 г. № 66/11/15)».

<sup>13</sup> Постановление Правительства Российской Федерации от 8 декабря 2017 г. № 1492 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов»

**Таблица 6** КСГ, применяемые для расчета стоимости оказания медицинской помощи при прогрессировании НМРЛ и лечении НЯ

**Table 6** DRG used for calculating costs of medical care for progressing NSCLC and treatment of AE

КСГ № / DRG №	Наименование КСГ / DRG Name	КЗ / Relative weight coefficient	Код профиля / Profile code	Профиль / Profile
st19.036	Лекарственная терапия при злокачественных новообразованиях (кроме лимфоидной и кроветворной тканей), взрослые (уровень 10) / Drug therapy for malignant neoplasms (except for lymphoid and hematopoietic tissues), adults (level 10)	14,64	19	Онкология / Oncology
st27.004	Другие болезни органов пищеварения, взрослые / Other digestive diseases, adults	0,59	27	Терапия / Therapy
st23.001	Другие болезни органов дыхания / Other respiratory diseases	0,85	23	Ппульмонология / Pulmonology
st27.012	Отравления и другие воздействия внешних причин / Poisoning and other influences of external factors	0,53	23	Терапия / Therapy
st04.003	Болезни печени, невирусные (уровень 1) / Non-viral liver diseases (level 1)	0,86	4	Гастроэнтерология / Gastroenterology
st13.004	Нарушения ритма и проводимости (уровень 1) / Rhythm and conduction disorders (level 1)	1,12	13	Кардиология / Cardiology

**Примечание.** Условия оказания медицинской помощи по всем КСГ – круглосуточный стационар.

**Note.** All of the DRG – for inpatient treatment only.

Итоговые затраты, связанные с одним случаем прогрессирования НМРЛ и возникновения НЯ, представлены в табл. 7.

### Анализ «затраты-эффективность»

Анализ «затраты-эффективность» был проведен в соответствии с ранее упомянутыми методическими рекомендациями ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 23 декабря 2016 г. № 145-од.

Поскольку сравниваемые альтернативы отличались по клинической эффективности, проведен анализ эффективности затрат (CEA – cost-effectiveness analysis) с расчетом показателя соотношения затрат и эффективности (cost-effectiveness ratio – CER) для стратегии сравнения алектиниб и кризотиниб. Показатель соотношения «затраты-эффективность» рассчитывали по формуле (3):

$$CER = DC/Ef, \text{ где:}$$

DC – прямые затраты на терапию иALK на период РКИ для каждого из них;

Ef – эффективность терапии (отсутствие прогрессирования, %).

Далее произвели расчет инкрементного показателя «затраты/эффективность» (ICER) для алектиниба и цериитиниба в сравнении с появившейся ранее опцией терапии пациентов с ALK+ НМРЛ – кризотинибом по формуле (4):

$$ICER = (Cost 1 - Cost 2)/(Ef1 - Ef2), \text{ где:}$$

Ef1 – эффективность лечения при использовании 1-го метода;

Ef2 – эффективность лечения при использовании 2-го метода;

**Таблица 7** Стоимость лечения 1 случая прогрессирования НМРЛ и возникновении нежелательных явлений

**Table 7** Cost of a case of NSCLC progression and adverse events treatment

Событие / Event	Затраты, руб. / Cost, rub.
Химиотерапия при прогрессировании НМРЛ / Chemotherapy for NSCLC progression	469 683,41
<b>Лечение нежелательных явлений 3–4-й степени / Treatment of adverse events 3–4 grades</b>	
Диарея / Diarrhea	18 928,50
Тошнота / Nausea	18 928,50
Рвота / Vomiting	18 928,50
Запор / Constipation	18 928,50
Усталость / Fatigue	17 003,57
Повышение АЛТ / Increased ALT	27 590,69
Повышение АСТ / Increased AST	27 590,69
Удлинение интервала QT / QT interval extension	35 932,06
Интерстициальная болезнь легких / Interstitial lung disease	27 269,87

Cost 1, Cost 2 – затраты на использование 1 и 2 методов соответственно.

Данный показатель отражает стоимость дополнительной единицы эффективности, т.е. снижения риска прогрессирования НМРЛ.

В качестве критерия эффективности был выбран показатель процентного количества предотвращенных случаев прогрессирования.

Анализ влияния на бюджет

На заключительном этапе была проведена экономическая оценка применения лекарственного препарата алектиниб с использованием метода анализа влияния на бюджет системы здравоохранения РФ (АВБ). АВБ проводили в соответствии с методическими рекомендациями ФГБУ «ЦЭКМП» Минздрава России<sup>14</sup>.

Размер АВБ рассчитывался с годичной и 3-летней временной перспективой по формулам:

$$\text{АВБ (руб.)} = C1 - C0, \quad (5)$$

$$\text{АВБ (\%)} = \frac{C1}{C0} - 1, \quad (6)$$

где АВБ (руб.) – разница в затратах на иALK между текущим вариантом лекарственной терапии и ожидаемым (с использованием исследуемого лекарственного препарата), руб.;

АВБ (%) – разница в суммарных затратах между текущим вариантом лекарственной терапии и ожидаемым (с использованием исследуемого лекарственного препарата), %;

<sup>14</sup> 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/>

C0 – суммарная стоимость терапии всех пациентов при базовом распределении;

C1 – стоимость терапии при потенциальном увеличении количества пациентов, использующих алектиниб.

Количество пациентов, получающих терапию, рассчитывалось на основании анализа динамики прироста закупок кризотиниба по данным системы мониторинга тендерных закупок в фармацевтической отрасли «Headway» за период с октября 2015 по октябрь 2018 г. с учетом рассчитанной ранее потребности пациентов в ЛП кризотиниб с помощью функции ПРЕДСКАЗ (FORECAST) пакета MS Excel, составляющей прогноз по линейному тренду.

Терапия препаратами иALK осуществляется преимущественно амбулаторно, однако возможно использование ингибиторов тирозинкиназы в условиях стационарного лечения. Расширение практики применения алектиниба не предполагает исключения из практики терапии кризотиниба, при этом часть новых пациентов с течением времени могут стартовать с лечения алектинибом или церитинибом (их количество принималось равным количеству случаев прироста потребности в кризотинибе по линейному тренду). При этом пациенты, которые в 2018 г. принимали кризотиниб, продолжали терапию. Поскольку церитиниб в 2018 г. не присутствовал в государственных закупках, базовое распределение представляло собой 236 пациентов, получавших кризотиниб на конец 2018 г. В дальнейшем предполагалось, что пациенты, не получавшие ранее терапию иALK (66 пациентов в 2019 г., 141 пациент в 2020 г. и 217 пациентов в 2021 г.), будут получать терапию кризотинибом и церитинибом в равных долях при базовом распределении или церитинибом и алектинибом в равных долях при моделируемом распределении.

**Таблица 8** | Анализ тренда количества пациентов, получающих кризотиниб

**Table 8** | Trend analysis of the number of patients receiving crizotinib

Период / Period	Сумма продаж, руб. / Sales amount, rub.	Количество упаковок, абс. / Absolute number of packages	Количество пациентов, получающих кризотиниб, абс. / Absolute number of patients receiving crizotinib	Прирост, % / Increase, %	Количество пациентов, не получавших иALK ранее, абс. / Absolute number of iALK – naive patients
Окт 2015 – Окт 2016 / Oct 2015 – Oct 2016	280 601 397	1033	85		–
Окт 2016 – Окт 2017 / Oct 2016 – Oct 2017	414 260 235	1598	131	55,0	–
Окт 2017 – Окт 2018 / Oct 2017 – Oct 2018	698 313 862	2870	236	80,0	–
Тренд: 2019 / Trend: 2019	–	–	302	28,0	66
Тренд: 2020 / Trend: 2020	–	–	377	25,0	141
Тренд: 2021 / Trend: 2021	–	–	453	20,0	217

**Таблица 9** | Распределение пациентов по вариантам терапии в базовом и моделируемом сценариях

**Table 9** | Distribution of patients by therapy variants in the base and modeled scenarios

Группа пациентов / Patients group	2019	2020	2021
<b>Базовый сценарий / Base scenario</b>			
Продолжающие получать кризотиниб / Continuing to receive crizotinib	236	236	236
Наивные пациенты, получающие кризотиниб / Naïve patients who receive crizotinib	33	70	109
Наивные пациенты, получающие церитиниб / Naïve patients who receive ceritinib	33	70	109
<b>Моделируемый сценарий / Modeled scenario</b>			
Продолжающие получать кризотиниб / Continuing to receive crizotinib	236	236	236
Наивные пациенты, получающие алектиниб / Naïve patients who receive crizotinib	33	70	109
Наивные пациенты, получающие церитиниб / Naïve patients who receive ceritinib	33	70	109

При расчете затрат было учтено дисконтирование затрат при использовании ставки дисконтирования равной 5%<sup>15</sup>.

Распределение пациентов по вариантам терапии в базовом и моделируемом сценариях приведено в табл. 9.

### АНАЛИЗ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Для изучения влияния изменчивости параметров разработанной модели на результаты моделирования проведен однофакторный многокомпонентный анализ

чувствительности. В качестве изменяющихся параметров выступали цены на ЛП, число пациентов. Для выбранных факторов использовали уровень неопределенности равный 10%.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Затраты на лечение алектинибом в течение года составили 3 431 970 руб., что сопоставимо с кризотинибом (3 435 405 руб. на год лечения) и на 54,95% выше церитиниба (1 545 932,39 руб. на год лечения) (табл. 10).

Прямые медицинские затраты на ведение пациента при назначении иALK, включавшие затраты на лекарственную терапию, в том числе при неэффективности иALK и коррекцию НЯ, были сопоставимы для всех сравниваемых препаратов (табл. 11).

96

<sup>15</sup> 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/>

**Таблица 10** | Расчет стоимости года лечения иALK

**Table 10** | Calculation of the cost of one year treatment with iALK

Показатель / Variable	Церитиниб / Ceritinib	Кризотиниб / Crizotinib	Алектиниб / Alectinib
Цена за упаковку (с НДС и опт надбавкой), руб. / Price for package (including VAT and wholesale allowance), rub.	211 771,56	282 362,08	263 274,41
Кол-во капсул в упаковке / Amount of capsules in a package	150	60	224
Дозировка, мг/капсуле / Dosage, mg/capsule	150	250	150
Цена за мг, руб. / Price for mg, rub.	9,41	18,82	7,84
Дневная доза, мг / Daily dose, mg	450	500	1200
Затраты на день, руб. / Daily cost, rub.	4235,43	9412,07	9402,66
Затраты на 1 месяц, руб. / Monthly cost, rub.	127 062,94	282 362,08	282 079,72
Затраты на 1 год, руб. / Cost for year, rub.	1 545 932,39	3 435 405,31	3 431 969,97

**Таблица 11** Затраты на лечение одного пациента в течение 5-летнего периода моделирования, руб.**Table 11** Costs of treating one patient over 5-year modeled period, rub.

МНН / INN	иALK / iALK	Лечение при прогрессировании / Treatment for progression	Коррекция СНЯ / Correction of SAE	Всего / Total
<b>1 год / 1 year</b>				
Церитиниб / Ceritinib	331 744	877 761	57 469	1 209 505
Кризотиниб / Crizotinib	529 916	752 891	14 083	1 296 889
Алектиниб / Alectinib	730 141	418 618	14 083	1 162 842
<b>3 года / 3 years</b>				
Церитиниб / Ceritinib	343 070	926 334	59 939	1 329 343
Кризотиниб / Crizotinib	559 239	794 553	14 688	1 368 481
Алектиниб / Alectinib	770 545	441 783	14 688	1 227 016
<b>5 лет / 5 years</b>				
Церитиниб / Ceritinib	343 103	926 472	59 946	1 329 521
Кризотиниб / Crizotinib	559 323	794 672	14 690	1 368 685
Алектиниб / Alectinib	770 660	441 849	14 690	1 227 199

**Анализ «затраты-эффективность»**

Результаты анализа «затраты-эффективность» приведены в табл. 12 и 13. Показатель соотношения «затраты-эффективность» (CER) для алектиниба ниже,

чем для кризотиниба. ICER для алектиниба в сравнении с кризотинибом составил 2 735 900 руб., что более чем на 66,84% ниже, чем аналогичный показатель для церитиниба.

97

**Таблица 12** Показатели анализа «затраты-эффективность», рассчитанные на одного пациента в течение срока РКИ**Table 12** Cost-effectiveness analysis results, per one patient during RCT time period

Стратегия / Strategy	Длительность исследования, мес. / Duration of trial, months	Затраты на 1 месяц, руб. / Monthly costs, rub.	Эффективность, отсутствие прогрессирования, % / Effectiveness, % without progression	CER, руб. на предотвращенный случай прогрессирования / CER, rub. per a prevented progression case
Кризотиниб / Crizotinib	35	108 074,08	45,10	8 387 124,00
Алектиниб / Alectinib	30	96 903,50	77,50	3 751 103,00

**Таблица 13** Расчет инкрементного показателя «затраты/эффективность» (ICER) для имеющихся опций терапии ALK+ NMPЛ**Table 13** Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for available options for treatment of ALK+ NSCLC

МНН / INN	Прямые затраты на период длительности РКИ, руб. / Direct costs over RCT duration period, rub.	Эффективность, отсутствие прогрессирования, % / Effectiveness, % without progression	Разница затрат, руб. / Cost difference, rub.	Разница эффективности, % / Effectiveness difference, %	ICER vs кризотиниб / ICER vs crizotinib
Церитиниб / Ceritinib	3 326 138,75	55,00	456 454,17	10%	4 564 542,00 руб. на предотвращенный случай прогрессирования / 4 564 542,00 rub. per a prevented progression case

Таблица 13 (окончание)

МНН / INN	Прямые затраты на период длительности РКИ, руб. / Direct costs over RCT duration period, rub.	Эффективность, отсутствие прогрессирования, % / Effectiveness, % without progression	Разница затрат, руб. / Cost difference, rub.	Разница эффективности, % / Effectiveness difference, %	ICER vs кризотиниб / ICER vs crizotinib
Кризотиниб / Crizotinib	3 782 592,92	45,10	Референсное значение / Reference value		
Алектиниб / Alectinib	2 907 105,00	77,50	875 487,92	32%	2 735 900 руб. на предотвращенный случай прогрессирования (-66,84% по сравнению с ICER церитиниба) / 2 735 900 rub. per a prevented progression case (-66,84% compared with ICER for ceritinib)

**Анализ «влияния на бюджет»**

Результаты анализа влияния на бюджет системы здравоохранения РФ в случае внедрения практики применения препарата алектиниб в терапии ALK-позитивного НМРЛ в условиях фиксированного бюджета при оценке только затрат на годовые курсы ЛП приведены в табл. 14.

В табл. 15 приведен разброс значений исходных параметров, использованный для анализа чувствительно-

сти. Результаты анализа чувствительности приведены в табл. 16.

Наибольшее влияние на величину влияния на бюджет оказывает изменение стоимости алектиниба и кризотиниба. Однако в целом результаты АВБ устойчивы к изменению входных параметров (изменение количества пациентов и стоимости препаратов), поскольку разброс значений влияния на бюджет не превышает 10%.

Таблица 14 | Влияние на бюджет по годам

Table 14 | Budget impact over the years

Год / Year	Затраты, руб. / Costs, rub.		Разница затрат / Cost difference	
	Текущая практика / Current practice	Моделируемый сценарий / Modelled scenario	руб. / rub.	%
1	974 285 651,01	974 172 614,17	113 036,84	0,01
2	1 054 253 142,50	1 054 032 998,10	220 144,40	0,02
3	1 166 476 646,76	1 166 154 969,56	321 677,19	0,03

**Примечание.** Учтены только затраты на иALK.

**Note.** Only costs of iALK are taken into the account.

Таблица 15 | Разброс значений исходных параметров модели влияния на бюджет, использованный для анализа чувствительности

Table 15 | Dispersion of values of input parameters of the budget impact model, used for sensitivity analysis

Параметр / Parameter	Значение в базовом сценарии / Value in base scenario	Минимальное значение соответствующего параметра / Minimal value of corresponding parameter	Максимальное значение соответствующего параметра / Maximal value of corresponding parameter
Стоимость алектиниба, руб. / Cost of alectinib, rub.	213 696,76	192 327,08	235 066,44
Стоимость кризотиниба, руб. / Cost of crizotinib, rub.	229 190,00	206 271,00	252 109,00
Стоимость церитиниба, руб. / Cost of ceritinib, rub.	171 892,50	154 703,25	189 081,75
Количество новых наивных пациентов, абс. / Absolute number of new naive patients	66	59	72

**Таблица 16** Результаты однофакторного анализа чувствительности модели влияния на бюджет к колебаниям значений исходных параметров

**Table 16** Results of one-way sensitivity analysis of budget impact model to the variability of the input parameters values

Варьируемый параметр / Variable parameter	Разница затрат для 1 года (базовый сценарий – моделируемый сценарий) / Cost difference for one year (base scenario – modelled scenario)		Разница затрат при минимальном значении соответствующего параметра / Cost difference with minimal value of corresponding parameter		Разница затрат при максимальном значении соответствующего параметра / Cost difference with maximal value of corresponding parameter	
	руб.	%	руб.	%	руб.	%
Стоимость алектиниба / Cost of alectinib	113 036,84	0,01	11 405 628	1,17	-11 179 555	-1,15
Стоимость кризотиниба / Cost of crizotinib			-11 190 858	-1,15	11 416 932	1,17
Стоимость церитиниба / Cost of ceritinib			113 037	0	113 037	0
Количество пациентов / Number of patients			101 733	0,01	124 341	0,01

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение алектиниба у пациентов с ALK+ НМРЛ с экономической точки зрения является предпочтительной стратегией по сравнению с препаратами сравнения, не оказывая значимого влияния на расходы бюджета в рамках Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, и при этом характеризуясь более высокой эффективностью в сравнении с кризотинибом и церитинибом и лучшей безопасностью в сравнении с церитинибом.

## Дополнительная информация

**Конфликт интересов:** статья подготовлена при финансовой поддержке компании Рош.

**Статья поступила:** 20.11.2019 г.

**Принято к публикации:** 20.01.2020 г.

## ЛИТЕРАТУРА

- Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. ISBN 978-5-85502-251-3
- Tjulandin S, Imyanitov E, Moiseyenko V, Ponomarenko D, Gurina L, Koroleva I, et al. Prospective cohort study of clinical characteristics and management patterns for patients with non-small-cell lung cancer in the Russian Federation: EPICLIN-Lung. *Curr Med Res Opin.* 2015 Jun; 31(6):1117–27. DOI: 10.1185/03007995.2015.1036015
- Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol.* 2009; 27(27):4247–53. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.6993
- Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; (371): 2167–77. DOI: 10.1056/NEJMoa1408440
- Soda MI, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007; (448): 561–66.
- Ryser CO, Diebold J, Gautschi O. Treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: Update and perspectives. *Current opinion in oncology.* 2019; 31(3):8–12. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000494
- Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 370(13): 1189–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1311107
- Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQM, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(4): 452–63. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00614-2
- Nishio M, Felip E, Orlov S, Park K, Yu C-J, Tsai C-M, et al. Final Overall Survival, Other Efficacy and Safety Results from ASCEND-3: Phase II Study of Ceritinib in ALK-naïve Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2019 Nov 25. pii: S1556-0864(19)33660-3. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.11.006
- Ou SH, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study. *J Clin Oncol.* 2016;34(7):661–8. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.9443
- Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, Cetnar J, West H, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):234–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00488-X
- Seto T, et al. Final PFS analysis and safety data from the phase III J-ALEX study of Alectinib (ALC) vs. Crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naïve ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer (ALK+NSCLC). *ASCO Abstract 9092.*
- Camidge DR, Peters S, Mok T, Shirish M. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of Alectinib (AL) versus crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *Abstract #9043 at ASCO 2018.*
- Zhou C, et al. LBA10 Primary results of ALESIA: A randomised, phase III, open-label study of alectinib vs crizotinib in Asian patients with treatment-naïve ALK+ advanced NSCLC. *Ann Oncol.* 2018;29(8): mdy424. 062.
- Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw AT, Kim DW, Ou SI, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol.* 2018. Nov 1; 29(11):2214–2222. DOI: 10.1093/annonc/mdy405
- Ruppert AM, Mignard X, Wislez M. Alectinib in untreated anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med.* 2017 Dec;5(23):460. DOI: 10.21037/atm.2017.09.05
- Steenrod A, et al. Alectinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) metastatic non-small-cell lung cancer (mNSCLC): Systematic literature review (SLR) and network meta-analysis (NMA). DOI: 10.1158/1538-7445.AM2018-1642 Publish
- КР30 Клинические рекомендации. Рак легкого. 2018 г. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/900> (дата обращения: 10 ноября 2019)
- Fleurence RL, Hollenbeck CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics.* 2007; 25(1):3–6.

## REFERENCES

1. The status of cancer care for the population of Russia in 2018. Ed. A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: MNIОI im. P.A. Gercena – filial branch of FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2019. ISBN 978-5-85502-251-3 (In Russ.)
2. Tjulandin S, Imyanitov E, Moiseyenko V, Ponomarenko D, Gurina L, Koroleva I, et al. Prospective cohort study of clinical characteristics and management patterns for patients with non-small-cell lung cancer in the Russian Federation: EPICLIN-Lung. *Curr Med Res Opin.* 2015 Jun;31(6):1117-27. DOI: 10.1185/03007995.2015.1036015
3. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol.* 2009; 27(27): 4247–53. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.6993
4. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; (371): 2167–77. DOI: 10.1056/NEJMoa1408440
5. Soda MI, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007; (448): 561–66.
6. Ryser CO, Diebold J, Gautschi O. Treatment of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer: Update and perspectives. *Current opinion in oncology.* 2019; 31(3):8-12. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000494
7. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 370(13): 1189–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1311107
8. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQM, et al. Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multi-centre, open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(4): 452–63. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00614-2
9. Nishio M, Felip E, Orlov S, Park K, Yu C-J, Tsai C-M, et al. Final Overall Survival, Other Efficacy and Safety Results from ASCEND-3: Phase II Study of Ceritinib in ALK<sup>i</sup>-Naïve Patients With ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2019 Nov 25. pii: S1556-0864(19)33660-3. DOI: 10.1016/j.jtho.2019.11.006
10. Ou SH, Ahn JS, De Petris L, et al. Alectinib in crizotinib-refractory ALK-rearranged non-small-cell lung cancer: a phase II global study. *J Clin Oncol.* 2016;34(7):661-8. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.9443.
11. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, Riely GJ, Cetnar J, West H, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):234-42. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00488-X.
12. Seto T, et al. Final PFS analysis and safety data from the phase III J-ALEX study of Alectinib (ALC) vs. Crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naïve ALK-positive Non-Small Cell Lung Cancer (ALK+NSCLC). ASCO Abstract 9092.
13. Camidge DR, Peters S, Mok T, Shirish M. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of Alectinib (AL) versus crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. Abstract #9043 at ASCO 2018.
14. Zhou C, et al. LBA10 Primary results of ALESIA: A randomised, phase III, open-label study of alectinib vs crizotinib in Asian patients with treatment-naïve ALK+ advanced NSCLC. *Ann Oncol.* 2018;29(8):mdy424. 062.
15. Gadgeel S, Peters S, Mok T, Shaw AT, Kim DW, Ou SI, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol.* 2018 Nov 1;29(11):2214-2222. DOI: 10.1093/annonc/mdy405
16. Ruppert AM, Mignard X, Wislez M. Alectinib in untreated anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med.* 2017 Dec;5(23):460. DOI: 10.21037/atm.2017.09.05
17. Steenrod A, et al. Alectinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) metastatic non-small-cell lung cancer (mNSCLC): Systematic literature review (SLR) and network meta-analysis (NMA). DOI: 10.1158/1538-7445.AM2018-1642 Publish
18. KR 30 Clinical guidelines. Lung cancer. 2018. Available at: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/schema/900> (Reference date: November 10, 2019) (In Russ.)
19. Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(1):3-6.

## Сведения об авторах:

**Недогода Сергей Владимирович**

заведующий кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», д-р мед. наук, профессор  
ORCID ID: 0000-0001-5981-1754  
SPIN-код: 7005-7846

**Саласюк Алла Сергеевна**

ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», кандидат медицинских наук  
ORCID ID: 0000-0002-6611-9165  
SPIN-код: 2651-2916

**Барыкина Ирина Николаевна**

доцент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», кандидат медицинских наук  
ORCID ID: 0000-0002-7061-6164  
SPIN-код: 5894-7499

**Смирнова Виктория Олеговна**

ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет», кандидат медицинских наук  
ORCID ID: 0000-0002-0646-5824  
SPIN-код: 4601-9910

**Попова Екатерина Андреевна**

аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»  
ORCID ID: 0000-0002-3498-7718  
SPIN-код: 6983-1086

**Адрес для переписки:**

ул. Циолковского, д. 1, Волгоград 400001, Российская Федерация  
Тел.: + 7 (8442) 97-42-51  
E-mail: nedogodasv@mail.ru

**Authors:****Nedogoda Sergey Vladimirovich**

Head of the Department of Therapy and Endocrinology, Faculty of Physician's Enhancement, Volgograd State Medical University, doctor of med. sciences, professor  
ORCID ID: 0000-0001-5981-1754  
SPIN-code: 7005-7846

**Salasyuk Alla Sergeevna**

Assistant at the Department of Therapy and Endocrinology, Faculty of Physician's Enhancement, Volgograd State Medical University, candidate of medical sciences.  
ORCID ID: 0000-0002-6611-9165  
SPIN-code: 2651-2916

**Barykina Irina Nikolaevna**

Docent at the Department of Therapy and Endocrinology, Faculty of Physician's Enhancement, Volgograd State Medical University, candidate of medical sciences.  
ORCID ID: 0000-0002-7061-6164  
SPIN-code: 5894-7499

**Smirnova Victoria Olegovna**

Assistant at the Department of Therapy and Endocrinology, Faculty of Physician's Enhancement, Volgograd State Medical University, candidate of medical sciences.  
ORCID ID: 0000-0002-0646-5824  
SPIN-code: 4601-9910

**Popova Ekaterina Andreevna**

Postgraduate at the Department of Therapy and Endocrinology, Faculty of Physician's Enhancement, Volgograd State Medical University  
ORCID ID: 0000-0002-3498-7718  
SPIN-код: 6983-1086

**Address for correspondence:**

Tsiolkovskovo str. 1, Volgograd 400001, Russian Federation  
Tel.: + 7 (8442) 97-42-51  
E-mail: nedogodasv@mail.ru