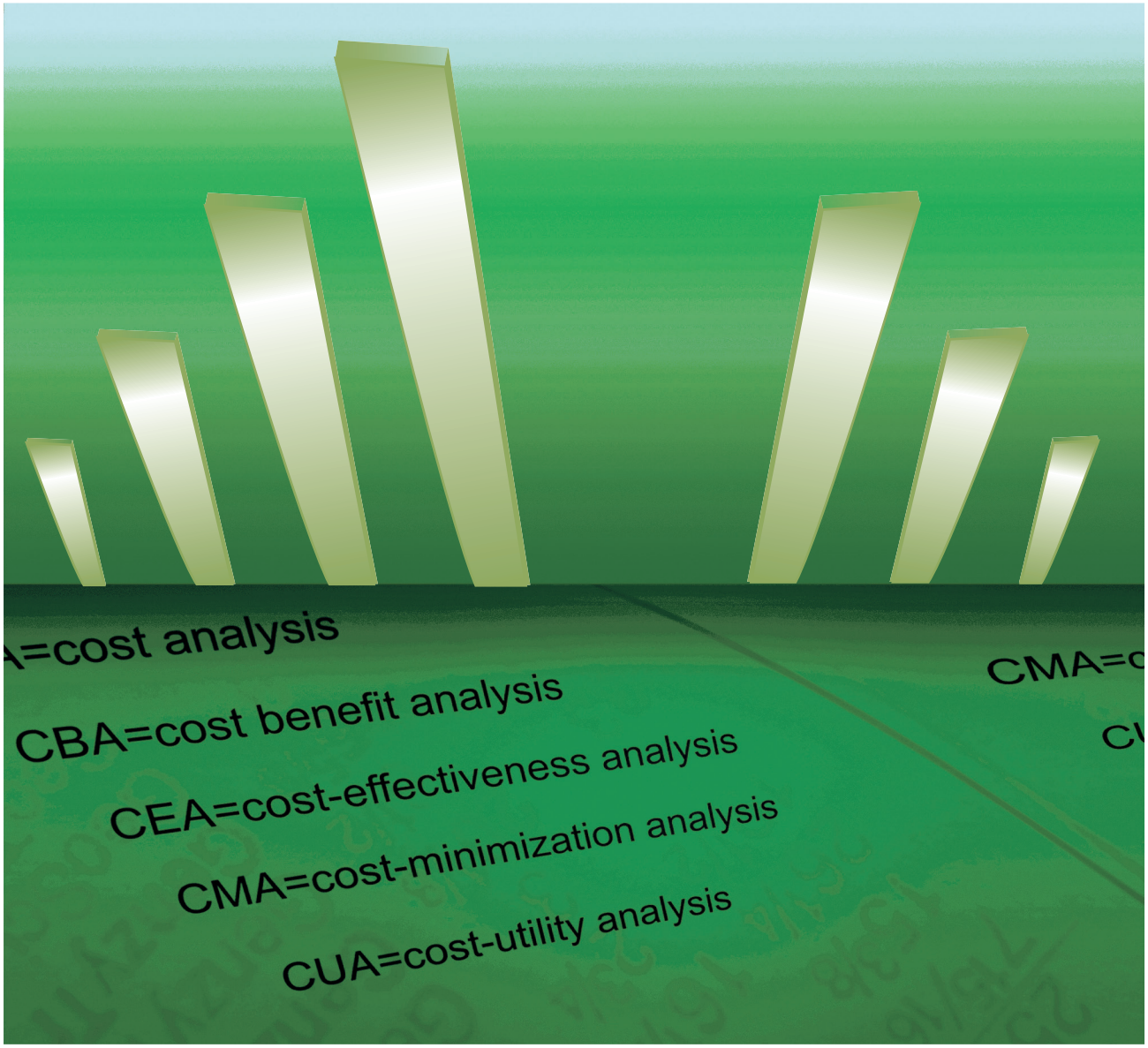
Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology
ISSN 2070-4909
2018 Vol. 11 No3
www.pharmacoeconomics.ru

- Концепция многокритериального анализа принятия решений в текущей системе оценки технологий в здравоохранении России
- Моноклональное антитело окрелизумаб для терапии рассеянного склероза у взрослых пациентов: систематический обзор

№3
Том 11
2018

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

© Коллектив авторов
ISSN 2070-4909
DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-023-037

Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата белимумаб на фоне стандартной терапии системной красной волчанки

Толкушин А. Г.[1,2], Погудина Н. Л.[1]

[1] ООО «Независимая исследовательская компания «Разумный выбор» (Открытое шоссе, д. 23 к. 6, Москва 107143, Россия)
[2] Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУ «НПЦ КИОМТ ДЗМ») (ул. Минская, д. 12, к. 2, Москва 121096, Россия)

Резюме
Цель – определение клинических и экономических последствий применения белимумаба для лечения системной красной волчанки (СКВ) по сравнению с его отсутствием пациентов с высокой активностью СКВ, наличием анти-ДНК и низким уровнем комплемента в плазме крови и минимальными волчаночными повреждениями органов на стартовом этапе. Материалы и методы. Использована Марковская модель СКВ. Исходные данные о вероятностях марковских переходов получены на основании анализа литературы о проведенных клинических и наблюдательных исследованиях. Цены лекарственных препаратов получены на основании регистра цен ЖНВЛП. Медицинские и немедицинские затраты рассчитаны на основании действующих нормативов финансовых затрат и коэффициентов, а также выплат по временной утрате трудоспособности и инвалидности. Непрямые затраты рассчитаны методом человеческого капитала. Результаты. Выявлено, что белимумаб приводит к сокращению (экономии) затрат (включая прямые и непрямые затраты), а также к увеличению выживаемости пациентов. Сумма общих затрат составила примерно 8,84 млн руб. и 17,72 млн руб. (из них 4,05 млн руб. и 5,58 млн руб. – прямые затраты; из них 2,57 млн руб. и 2,88 млн руб. – прямые медицинские затраты) в среднем на одного пациента в группах белимумаба и стандартной терапии соответственно. Заключение. Применение белимумаба у целевой популяции пациентов является фармакоэкономически обоснованным и целесообразным, поскольку приводит к росту эффективности и экономии суммы прямых и непрямых затрат.

Ключевые слова
Белимумаб, системная красная волчанка, фармакоэкономическое исследование, клинико-экономический анализ, затраты-эффективность, влияние на бюджет.

Статья поступила: 24.07.2018 г.; **в доработанном виде:** 31.08.2018 г.; **принята к печати:** 28.09.2018 г.

Конфликт интересов
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования
Толкушин А. Г., Погудина Н. Л. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата белимумаб на фоне стандартной терапии системной красной волчанки. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018; 11 (3): 023-037. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-023-037.

Pharmacoeconomic analysis of using belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus

Tolkushin A. G.[1,2], Pogudina N. L.[1]

[1] LLC «Independent Research Company «Smart Choice» (23/6 Otkrytoe shosse, Moscow 107143, Russia)

[2] The Scientific and Practical Center for Clinical Research and Evaluation of Medical Technologies of the Moscow City Health Department (12-2 Minskaya Str., Moscow 121096, Russia)

Summary
The aim is to study the clinical and economic aspects of using belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus (SLE) in patients with high SLE activity, the presence of anti-DNA, a low level of complement in the blood plasma and minimal lupus organ damage at the early stage. Materials and methods. The Markov model of SLE is used. The initial probabilities of the Markov transitions are obtained from analysis of published clinical and observational studies. The prices of the relevant drugs were obtained from the VED price registry. Medical and non-medical expenses are calculated on the basis of the current standards for financial costs and coefficients, as well as payments for temporary and permanent disability. Indirect costs are calculated using the method of human capital. Results. It has been found that using belimumab

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

leads to a decrease in costs (both direct and indirect), as well as an increase in patient survival. The total costs for belimumab vs standard therapy approximated 8.84 million rubles vs 17.72 million rubles (of which 4.05 million rubles vs 5.58 million rubles were direct costs, and 2.57 million rubles vs 2.88 million rubles were indirect medical costs) on average per patient in the belimumab group vs standard therapy group, respectively. Conclusion. The use of belimumab in the target population of patients is pharmacoeconomically justified and expedient because it leads to increased treatment efficiency and reduction of direct and indirect costs.

Key words
Belimumab, systemic lupus erythematosus, pharmacoeconomic study, clinical and economic analysis, cost-effectiveness, budget impact.

Received: 24.07.2018; **in the revised form:** 31.08.2018; **accepted:** 28.09.2018.

Conflict of interests
The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation
Tolkushin A. G., Pogudina N. L. Pharmacoeconomic analysis of using belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus. FARMAKOEKONOMIKA. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [*FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*]. 2017; 11 (3): 023-037 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-023-037.

Corresponding author
Address: 23/6 Otkrytoe shosse, Moscow 107143, Russia.
E-mail address: tolkushin@inbox.ru (Tolkushin A. G.).

Введение

Системная красная волчанка (СКВ) – системное аутоиммунное заболевание неустановленной этиологии, в основе которого лежит генетически обусловленное нарушение иммунорегуляторных механизмов, определяющее образование широкого спектра органонеспецифических аутоантител к различным компонентам ядра и формирование иммунных комплексов, вызывающих развитие иммунного воспаления в тканях различных органов. СКВ характеризуется генерализованным поражением микроциркуляторного русла и системной дезорганизацией соединительной ткани с кожными, суставными и висцеральными изменениями [1]. Основное место в лечении СКВ занимают глюкокортикоиды (преднизолон и метилпреднизолон), цитостатики (метотрексат, циклофосфамид, азатиоприн, циклоспорин) и аминохинолиновые препараты (хлорохин и гидроксихлорохин). Следует отметить, что многие из указанных лекарственных препаратов в соответствии с официальными инструкциями не имеют показания для терапии СКВ. В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению СКВ на фоне основной терапии СКВ у больных с высокой иммунологической и клинической активностью (высокий уровень анти-ДНК, снижение С3- и С4-компонентов комплемента, SLEDAI 6-10 баллов), без активного волчаночного нефрита (протеинурия ≤2 г) и поражения ЦНС, с частым развитием обострений, зависимостью от приема средних и высоких доз ГК, высоким риском развития осложнений терапии (повреждения органов, инфекций) может быть использован лекарственный препарат белимумаб [2].

Регистрация генно-инженерного биологического препарата белимумаб (Бенлиста) в России в 2012 г. позволила поставить СКВ в один ряд с аутоиммунными заболеваниями (например, ревматоидный артрит, псориаз, рассеянный склероз) для которых применяются генно-инженерная биологическая терапия и терапия, изменяющая течение заболевания (например, инфликсимаб, адалимумаб, устекинумаб, ведолизумаб).

Белимумаб – это единственный доступный в настоящее время генно-инженерный биологический препарат (ГИБП) для лечения СКВ. Применение белимумаба при СКВ позволяет достигнуть контроля активности СКВ, замедления прогрессирования и поддержания ремиссии СКВ, сократить дозы глюкокортикостероидов (ГК) для системного применения, снизить риск необратимого повреждения внутренних органов [3].

Необратимые повреждения внутренних органов, периодические обострения СКВ и нежелательные явления (НЯ), связанные с использованием высоких доз системных ГК, приводят к необходимости регулярных госпитализаций, лечения возникающих повреждений органов и реабилитации пациентов, а также к временной и стойкой утрате трудоспособности, инвалидности больных. При этом СКВ наиболее часто развивается в течение второго и третьего десятилетий жизни у девушек и молодых женщин. Около 20% пациентов заболевают в возрасте до 16 лет [4].

Благодаря контролю активности СКВ белимумаб позволят предотвращать неблагоприятные исходы СКВ, включая обострения СКВ и органные повреждения и связанные с ними прямые и непрямые затраты. В соответствии с предложенной рабочей гипотезой фармакоэкономического исследования белимумаб приводит к увеличению эффективности, а дополнительные затраты на терапию лекарственным препаратом полностью компенсируются предотвращением затрат, связанных с неблагоприятными исходами СКВ.

Цель исследования – определение клинических и экономических последствий применения белимумаба для лечения СКВ по сравнению с его отсутствием.

Материалы и методы

Медицинская технология сравнения

Так как белимумаб применяется не вместо, а в дополнение к проводимой стандартной терапии, медицинской технологией сравнения было выбрано отсутствие белимумаба на фоне стандартной терапии (естественное течение). Причем добавление белимумаба к стандартной терапии позволяет исключить другие иммуносупрессанты (циклоспорин, мофетила микофенолят, метотрексат) [21].

Выбор и обоснование метода клинико-экономического исследования и временного горизонта моделирования

Так как на этапе разработки рабочей гипотезы исследования на основании результатов клинических исследований было выявлено статистически значимое превосходство белимумаба перед плацебо по первичным конечным точкам клинического исследования (прогрессирование СКВ, возникновение новых органных повреждений), был выбран метод «затраты-эффективность».

Ввиду того, что СКВ является длительным хроническим прогрессирующим заболеванием, результаты применения терапии, направленной на снижение активности заболевания, которые про-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

являются в первые годы от начала терапии, становятся более значимыми по истечении длительного времени. Наибольшее число волчаночных повреждений органов среди выживших пациентов наблюдается во временном горизонте 20-30 лет от начала наблюдения [5]. Таким образом, для СКВ временной горизонт в 30 лет является минимально достаточным для проведения фармакоэкономической оценки последствий применения лекарственных препаратов.

Для того чтобы оценить вероятность развития комплекса клинически-значимых исходов, была использована марковская модель.

Структура модели

На основании имеющихся сведений о течении и клинических исходах СКВ была разработана марковская модель СКВ, которая включала два кластера:

А) от начала терапии до перехода к естественному течению СКВ (этот кластер задействован только для белимумаба, так как группа плацебо соответствует естественному течению СКВ);

Б) собственно модель естественного течения СКВ, предложенная ранее [5] (**рис. 1**).

Кластер А включает три состояния:

1) старт – начало терапии;
2) ответ – ответ на терапию; ответ на терапию СКВ в клинической практике и в рамках клинических исследований оценивают с применением шкалы SRI, основанный на изменении баллов по шкале SELENA-SLEDAI;
3) естественное течение СКВ.

В случае отсутствия ответа происходит отмена терапии и переход к «естественному течению СКВ». При наличии ответа на терапию возможно прекращение терапии (например, из-за НЯ, по решению пациента или врача) и переход к «естественному течению СКВ».

Естественное течение СКВ характеризуется прогрессированием необратимых органных повреждений от SDI 0 (отсутствие органных повреждений) до SDI 5+ (5 и более органных повреждений). На этапе перехода к естественному течению СКВ пациенты уже могут иметь одно или несколько органных повреждений. Количество органных повреждений указано в описании целевой популяции пациентов. Продолжительность одного Марковского цикла составляла 5 лет. Абсорбирующим Марковским состоянием является смерть. Ключевым критерием эффективности, получаемым с применением данной модели, является выживаемость пациентов.

Ключевыми параметрами модели являлись вероятности переходов между марковскими состояниями и составляющие суммы общих затрат в каждом состоянии. На основании модели были рассчитаны затраты (в разрезе типов затрат), а также выживаемость на момент достижения установленного временного горизонта моделирования (30 лет).

Описание целевой популяции пациентов

В качестве целевой популяции пациентов была выбрана подгруппа больных с СКВ, эффективность применения белимумаба у которых максимальна в соответствии с результатами РКИ, которое было использовано при разработке рабочей гипотезы клинико-экономического исследования [20].

Основными ключевыми характеристиками целевой популяции пациентов являются высокая активность СКВ (9-10 по шкале SLEDAI), наличие анти-ДНК, низкий уровень комплемента и минимальное количество органных повреждений на старте – исходное повреждение органов для базового сценария фармакоэкономической оценки составляло 0,6 по SDI (то есть 60% пациентов имеют одно волчаночное органное повреждение SDI 1, а все остальные не имеют повреждений – SDI 0; или соотношение для SDI 0 : SDI 1 : SDI 2 составляет 5:4:1). Еще одной характеристикой целевой популяции пациентов в соответствии с клиническим исследованием являлся стаж заболевания до начала наблюдения, который составлял 6,8 лет.

Методика поиска информации о вероятности Марковских переходов

Основными ключевыми параметрами модели являлись: вероятности переходов между состояниями, а также показатели прямых (и непрямых) затрат для каждого состояния.

Вероятности переходов, а также характеристики структуры медицинских затрат в состоянии ответа на терапию в кластере «А» были получены на основании плацебо-контролируемых клинических исследований белимумаба.

Источниками информации о естественном течении СКВ (кластер Б) служили результаты продолжительных наблюдательных исследований за пациентами с СКВ в реальной клинической практике, данные популяционных наблюдений, а также исходные характеристики Марковской модели, предложенные Bruce с соавт. (2015) [5].

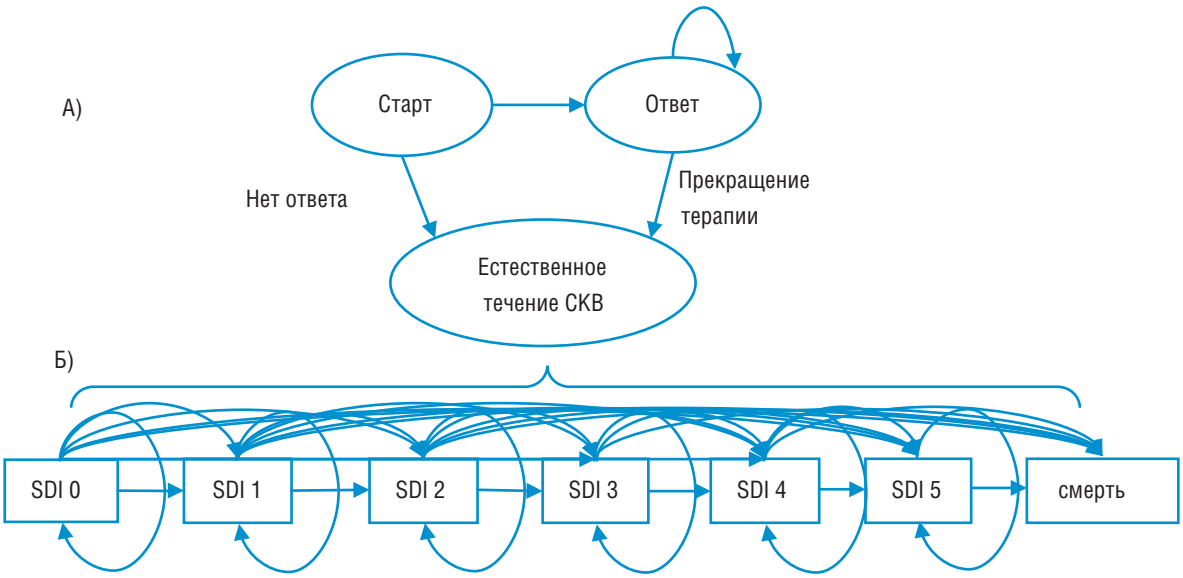


Рисунок 1. Модель исходов СКВ, использованная для фармакоэкономической оценки.

Figure 1. Schematic representation of SLE outcomes used for pharmacoeconomic evaluation.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Таблица 1. Исходные данные о ценах лекарственных препаратов (по данным регистра цен ЖНВЛП).

Table 1. Prices of medicinal products (from the VED registry) used for the cost calculations.

МНН	ТН	Лекарственная форма, дозировка	Единиц в упаковке	Цена упаковки, руб.	Цена единицы, руб.	Единиц в сутки	Цена в сутки, руб.
Преднизолон	Преднизолон	Таб. 5 мг	100	73,6	0,63	9	5,70
	Преднизолон Никомед	Таб. 5 мг	30	28,97			
	Преднизолон	Таб. 5 мг	100	46,39			
	Преднизолон	Таб. 5 мг	100	36,46			
Азатиоприн	Азатиоприн	Таб. 50 мг	50	160,55	3,21	3	9,63
Циклоспорин	Сандиммун Неорал	Капсулы мягкие, 100 м	50	3645,9	72,92	2.62	191,41
Метотрексат	Методжект	Р-р для п/к. введ. 7,5 мг	1	459,56	459,56	0.14	65,65
Микофенолата мофетил	Селлсепт	Таб. п.п.о., 500 мг	50	2382,2	47,64	4	190,57
Гидроксихлорохин	Гидроксихлорохин	Таб. п.п.о., 200 мг	60	745,18	14,10	1	14,10
	Плаквенил		60	946,92			

Для оценки вероятности ответа на терапию при использовании белимумаба, а также для оценки вероятности продолжения терапии рассматривали комплекс клинических исследований и мета-анализов, обнаруженных в ходе целенаправленного научного информационного поиска в базах данных MedLine/PubMed, eLibrary и clinicaltrials.gov по ключевым словам belimumab, lupus, efficacy, safety. Из обнаруженных источников литературы выделяли те, в которых раскрыты сведения об эффективности и безопасности белимумаба в целевой популяции пациентов (преимущественно серологически-активные, с анти-ДНК и низким комплементом), а также сведения о продленном наблюдении за пациентами, у которых наблюдался ответ на терапию белимумабом. Кроме этого, осуществляли поиск в открытых источниках в сети Интернет через поисковые системы Google и Яндекс. Специальный поиск в препринтах, резюме конференций и т.п. не проводили. Временной диапазон поиска не был ограничен. Поиск и извлечение релевантных клинических исследований и их результатов осуществлялся двумя независимыми исследователями.

Вероятности Марковских переходов в кластере Б были заимствованы из работы Bruce с соавт. (2015) [5], в которой описана данная модель. Исходные данные и источники информации указаны в таблице 3.

Источники информации для анализа затрат

Основным источником информации о ценах лекарственных препаратов служил реестр предельных отпускных цен производителей ЖНВЛП (**табл. 1**). Для белимумаба использовали информацию, предоставленную предприятием-производителем этого лекарственного препарата о цене, которая будет зарегистрирована как предельная отпускная (см. табл. 3).

При оценке других прямых медицинских затрат использовали нормативы финансовых затрат на законченный случай госпитализации по соответствующей клинико-статистической группе (КСГ) с учетом коэффициента относительной затратоемкости (КЗ). Средние нормативы финансовых затрат за счет средств обязательного медицинского страхования были определены на основании Программы государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи на территории Российской Федерации в 2018 г. [6]. Рассматривали затраты как на стационарную помощь, так и на медицинскую реабилитацию потому, что несмотря на то, что не все пациенты получают медицинскую реабилитацию, после обострения СКВ медицинская реабилитация является необходимой из-за острой физической слабости, которой сопровождаются обострения СКВ. Кроме этого, рассматривали затраты на амбулаторные посещения.

При оценке стоимости лечения возникшего волчаночного повреждения органа соотносили конкретные повреждения органов, указанные в шкале-опроснике SDI с КСГ (**табл. 2**). Частоты конкретных волчаночных повреждений были получены на основании данных о когортах пациентов с СКВ. Были отобраны когорты пациентов, соответствующие характеристикам целевой популяции пациентов. Медицинские затраты, связанные с поддерживающей терапией поврежденного органа, как видно из номенклатуры повреждений, представленной в таблице 2, с одной стороны, могут иметь значительный разброс значений, а с другой стороны, являются весомой составляющей медицинских затрат, требующей учета при проведении фармакоэкономической оценки. На основе логического предположения о необходимости лекарственной терапии, использования медицинских изделий и динамического наблюдения больных с такими волчаночными повреждениями как инсульт, хроническая почечная недостаточность, серьезные нарушения зрения, остеопороз с переломами и т.д., а также информации о долях органных повреждений (см. табл. 5), использовали консервативное допущение: ориентировочное примерное значение – 5 000 руб. в месяц (60 000 руб. в год) в среднем.

Учет прямых немедицинских затрат (выплата социальных пособий в результате ВУТ и инвалидности) включал оценку доли трудоспособных лиц среди пациентов с СКВ, оценку частоты и длительности временной нетрудоспособности, частоты и степени развития стойкой нетрудоспособности и получения инвалидности, а также расчет прямых выплат ввиду временной утраты трудоспособности (ВУТ, больничный лист) и прямых выплат по инвалидности. Затраты, связанные с получением пациентом степени ивалидности, включали пенсию по инвалидности и ежемесячные выплаты (**табл. 3**).

Для оценки непрямых затрат использовали метод человеческого капитала. Основой расчета непрямых затрат служили как недополученный вклад в ВВП за время отсутствия на работе [7,8], так и средняя заработная плата [9]. Результаты расчета по ВВП и заработной плате представляли отдельно. Вклад в ВВП на одного работающего человека рассчитывали на основании данных Росстата о ВВП и численности занятых человек в Российской Федерации в целом за 2016 г. (см. табл. 3).

Методика анализа затрат

В исследовании были оценены как прямые (медицинские и немедицинские) затраты, так и непрямые затраты. Структура прямых затрат при использовании белимумаба и при естественном

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Таблица 2. Соотнесение повреждений органов и клинико-статистических групп (КСГ).

Table 2. Stratification of organ damage between various clinical statistical groups (CSG).

Повреждение органа (по SDI)	№ КСГ	Название КСГ	КЗ
Орган зрения (каждый глаз) при клинической оценке			
Катаракта	166	Болезни глаз	0,51
Изменения сетчатки или атрофия зрительного нерва	161	Операции на органе зрения (уровень 2)	0,79
Нервная система			
Когнитивные нарушения (снижение памяти, трудности со счетом, плохая концентрация, трудности в разговорной речи или письме, нарушенный уровень исполнения) или большие психозы	304	Госпитализация в диагностических целях с постановкой диагноза туберкулеза, ВИЧ-инфекции, психического заболевания	0,46
Судорожные припадки, требующие лечения более 6 мес.	82	Эпилепсия, судороги (уровень 2)	2,01
Инсульты когда-либо (счет 2 балла, если более одного)	90	Инфаркт мозга (уровень 2)	3,12
Черепно-мозговая или периферическая невропатия (исключая зрительную)	83	Расстройства периферической нервной системы	1,02
Поперечный миелит	77	Воспалительные заболевания ЦНС, взрослые	0,98
Почки			
Клубочковая фильтрация <50 мл/мин	112	Почечная недостаточность	1,66
Протеинурия >3,5 г/24 ч	114	Гломерулярные болезни	1,71
Легкие			
Легочная гипертензия (выбухание правого желудочка или звонкий II тон)	203	Другие болезни сердца (уровень 2)	1,54
Легочный фиброз (физикально и рентгенологически)	172	Другие болезни органов дыхания	0,85
Сморщенное легкое (рентгенологически)	173	Интерстициальные болезни легких, врожденные аномалии развития легких, бронхо-легочная дисплазия, дети	2,48
Плевральный фиброз (рентгенологически)	172	Другие болезни органов дыхания	0,85
Инфаркт легкого (рентгенологически)	209	Гнойные состояния нижних дыхательных путей	2,05
Сердечно-сосудистая система			
Стенокардия или аорто-коронарное шунтирование	191	Операции на сосудах (уровень 3)	4,13
Инфаркт миокарда когда-либо (счет 2 балла, если более одного)	68	Нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, легочная эмболия (уровень 2)	2,81
Кардиомиопатия (дисфункция желудочков)	73	Эндокардит, миокардит, перикардит, кардиомиопатии (уровень 2)	2,38
Поражение клапанов (диастолический или систолический шум >3/6)	181	Ревматические болезни сердца (уровень 2)	1,57
Перикардит в течение 6 мес. (или перикардэктомия)	186	Операции на сердце и коронарных сосудах (уровень 1)	2,11
Периферические сосуды			
Перемежающаяся хромота в течение 6 мес.	184	Болезни артерий, артериол и капилляров	1,05
Значительная потеря ткани когда-либо (потеря пальца или конечности) (счет 2 балла, если больше чем в одном месте)	222	Операции на костно-мышечной системе и суставах (уровень 1)	0,79
Венозный тромбоз с отеком, изъязвлением или венозным стазом	183	Другие болезни, врожденные аномалии вен	1,32
Желудочно-кишечный тракт			
Инфаркт, резекция кишечника (ниже 12-перстной кишки), селезенки, печени или желчного пузыря, когда-либо по любым причинам (счет 2, если больше чем в одном месте)	76	Операции на кишечнике и анальной области (уровень 3)	2,49
Мезентериальная недостаточность	266	Операции на печени и поджелудочной железе (уровень 2)	2,69
Хронический перитонит	198	Другие болезни органов пищеварения, взрослые	0,59
Стриктуры или хирургические операции на верхней части ЖКТ	270	Операции на пищеводе, желудке, двенадцатиперстной кишке (уровень 3)	2,46
Костно-мышечная система			
Деформирующий или эрозивный артрит (включая вправимые деформации, исключая аваскулярные некрозы)	179	Артропатии и спондилопатии	1,67
Остеопороз с переломами или коллапсом позвонков (исключая аваскулярный некроз)	95	Дорсопатии, спондилопатии, остеопатии	0,68
Аваскулярный некроз (счет 2 балла, если более одного)	95	Дорсопатии, спондилопатии, остеопатии	0,68
Остеомиелит	225	Операции на костно-мышечной системе и суставах (уровень 4)	2,42
Кожа			
Рубцовая хроническая алопеция	29	Легкие дерматозы	0,36
Обширное рубцевание или панникулит (кроме волосистой части и подушечек пальцев)	253	Артрозы, другие поражения суставов, болезни мягких тканей	0,76
Изъязвления кожи (исключая тромбоз) в течение 6 мес.	29	Легкие дерматозы	0,36
Поражение половой системы	10	Другие болезни, врожденные аномалии, повреждения женских половых органов	0,46
Сахарный диабет (вне зависимости от лечения)	292	Сахарный диабет, взрослые (уровень 2)	1,49
Малигнизация (исключая дисплазии) (счет 2 балла, если более чем в одном месте)	144	Лекарственная терапия при злокачественных новообразованиях других локализаций (кроме лимфоидной и кроветворной тканей) (уровень 1), доброкачественных заболеваниях крови и пузырном заносе	2,05

Примечание. КЗ – коэффициент относительной затратоемкости.

Note. КЗ – coefficient of relative cost intensity.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

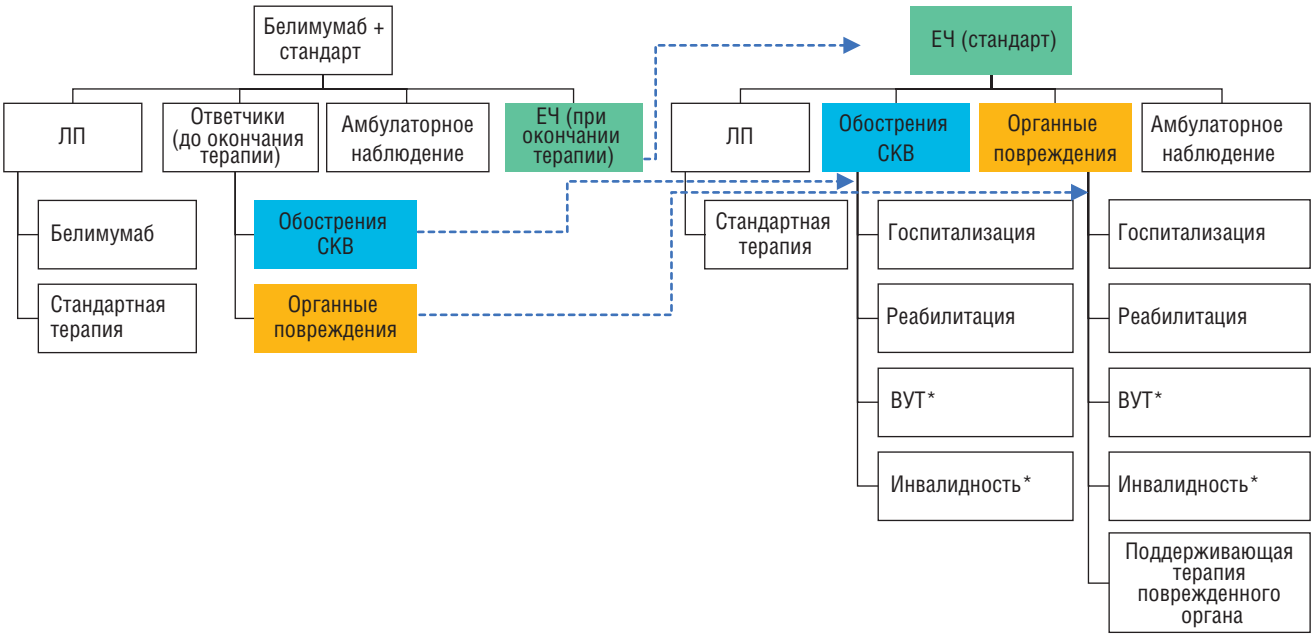


Рисунок 2. Схематическое изображение учтенных прямых затрат.

*Примечания: ЕЧ – естественное течение системной красной волчанки (СКВ); * немедицинские затраты.*

Figure 2. Schematic representation of the calculated direct costs.

*Notes: ЕЧ is the natural course of systemic lupus erythematosus (SLE); * Non-medical expenses.*

течении (отсутствии белимумаба) различалась (**рис. 2**). В частности, при использовании белимумаба присутствуют затраты на белимумаб и затраты, связанные с обострениями СКВ и органными повреждениями на фоне проводимой терапии у пациентов, отвечающих на терапию. Они включают затраты, связанные с госпитализацией, реабилитацией, поддерживающей терапией, а также немедицинские и непрямые затраты, связанные с ВУТ и инвалидностью. Структура затрат, связанных с ЕЧ после окончания тера-

Таблица 3. Ключевые параметры, использованные при проведении расчетов.

Table 3. Key parameters used in the calculations.

Ключевой параметр	Значение	Источник информации
Цены лекарственных препаратов, руб.		
Белимумаб (Бенлиста)	400 мг – 21 250,00 руб. 120 мг – 6 375,00 руб.	Компания-производитель
Другие ЛП	Цены других ЛП представлены в таблице 2	Реестр цен ЖНВЛП
Рекомендуемая доза белимумаба	10 мг/кг в дни лечения 0, 14 и 28, в дальнейшем 1 раз каждые 4 недели	Инструкция по медицинскому применению
Среднесуточные дозировки препаратов, включенных в стандартную терапию, мг.		
Преднизолон	45	РКИ [10]
Азатиоприн	150	
Циклоспорин	3,5 (на кг)	
Метотрексат	7,5 (раз в неделю)	
Микофенолата мофетил	2000	
Гидросихлорохин	200	
Структура применения (частота назначения) препаратов, включенных в стандартную терапию, %		
Преднизолон	96,2%	РКИ [10]
Азатиоприн	23,3%	
Циклоспорин	2,1%	
Метотрексат	12,2%	
Микофенолата мофетил	6,6%	
Гидросихлорохин	70,0%	
Данные о клинических исходах в группе белимумаба		
Исходный уровень органных повреждений при начале терапии (по SDI)	0,6 (соотношение для SDI 0 : SDI 1 : SDI 2 составляет 5:4:1)	РКИ [11]
Вероятность ответа на терапию СКВ (по SRI) в течение года от начала исследования	51,5 и 31,7% в группах белимумаба и плацебо	РКИ van Vollenhoven RF с соавт. в 2012 г. [20]
Вероятность рецидива СКВ в течение года от начала исследования	29,6 и 19,0% в группах плацебо и белимумаба	

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Повреждение органов (SDI) в группе белимумаба в долгосрочном наблюдении (5 лет)	В течение 5 лет наблюдения SDI в группе белимумаба увеличился на 0,19 (эквивалентно одному органному повреждению у 19% пациентов). В исследовании указано на изменение SDI: +1 балл – у 11,4% пациентов, +2 балла – у 3,2% пациентов и +3 балла – у 0,2% пациентов			Продленное наблюдение за пациентами, включенными в исследования BLISS-52 и BLISS-76 [11]
Прекращение терапии белимумабом	Динамика вероятности прекращения терапии белимумабом представлена в таблице 4			РКИ [11]
Вероятности Марковских переходов при ЕЧ СКВ				
SDI 0 → 0	0,655			[5]
SDI 0 → 1	0,198			
SDI 0 → 2	0,086			
SDI 0 → 3	0,03			
SDI 0 → 4	0,006			
SDI 0 → 5+	0,002			
SDI 0 → смерть	0,022			
SDI 1 → 1	0,36			
SDI 1 → 2	0,341			
SDI 1 → 3	0,192			
SDI 1 → 4	0,055			
SDI 1 → 5+	0,026			
SDI 1 → смерть	0,027			
SDI 2 → 2	0,323			
SDI 2 → 3	0,375			
SDI 2 → 4	0,155			
SDI 2 → 5+	0,107			
SDI 2 → смерть	0,04			
SDI 3 → 3	0,354			
SDI 3 → 4	0,264			
SDI 3 → 5+	0,31			
SDI 3 → смерть	0,072			
SDI 4 → 4	0,204			
SDI 4 → 5+	0,705			
SDI 4 → смерть	0,092			
SDI 5+ → 5+	0,88			
SDI 5+ → смерть	0,12			
Другие исходные параметры				
Частота посещений специалиста амбулаторно при СКВ	6 раз в год (один раз в 2 месяца)		7606 руб. – в среднем в год	Допущение на основании зарубежных данных [12]
Нормативы финансовых затрат на одно амбулаторное посещение врача	1 267,7 руб.			Программа государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи на территории Российской Федерации в 2018 г. [13]. Разъяснения ФФОМС по КСГ
Нормативы финансовых затрат на один койко-день медицинской реабилитации	2 326,4 руб.	27 917 руб. – на один случай реабилитации		
Длительность медицинской реабилитации после госпитализации по поводу обострения СКВ или волчаночного поражения органа	12 дней			
Нормативы финансовых затрат на один случай госпитализации	29 910,7 руб.	53 241 руб. – на одно обострение СКВ	17 570 руб. – в среднем в год	
КЗ для обострения СКВ: входит в КСГ № 178 – Системные поражения соединительной ткани	1,78			
Среднее количество обострений СКВ при естественном течении	3,01±2,61 или 3-4 за 9 лет (~1 обострение в 3 года); 33% в год			По данным когорты исследования РЕНЕССАНС [14]
Инвалидизация больных СКВ после волчаночного поражения органа или обострения СКВ	58% получают инвалидность 2-й степени. Через 2 года инвалидность остается у 32% пациентов (остальным снимают инвалидность)			На основании многолетнего опыта наблюдений [15,16]
Величины единовременных выплат (пособий) и пенсий по инвалидности в РФ для 2-й группы инвалидности	2527,06 руб. и 4959,85 руб.			http://lgoty-vsem.ru/posobie/posobie-po-invalidnosti.html
Длительность ВУТ при обострении СКВ или волчаночном поражении органа	14 дней	24 872 руб. – на один случай обострения СКВ		Допущение на основании средних сроков ВУТ
Размер средней заработной платы на территории РФ	39 085 руб. в мес.			Росстат (2017) [17]
Годовой ВВП	85 917,8 млрд руб.	1 186 831 руб. – на душу населения в год		
Среднегодовая численность занятых в экономике	72 392,6 тыс. человек.			

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

пии белимумабом (отмены препарата) и перехода на стандартную терапию, полностью соответствует структуре затрат в группе естественного течения СКВ (без белимумаба).

На первом этапе анализа затрат рассчитывали стоимость лекарственных препаратов на основании информации о предельных отпускных ценах производителей лекарственных препаратов, а также на основании рекомендуемых дозировок (с учетом НДС) по формулам:

$$Ц_{сут} = Ц_{ед} \times к_{(ед/сут)};$$

$$Ц_{ед} = \frac{Ц_{уп}}{К_{(ед/уп)}};$$

$$к_{(ед/сут)} = \frac{Д_{(мг/сут)}}{Д_{(мг/ед)}};$$

$$Ц_{сут}^{с\ НДС} = Ц_{сут} \times НДС_{(10\%)},$$

где $Ц_{сут}^{с\ НДС}$ – цена (стоимость) лекарственного препарата в сутки с НДС, руб.; $Ц_{сут}$ – цена (стоимость) лекарственного препарата в сутки, руб.; $Ц_{ед}$ – цена единицы (мг, флакон) лекарственного препарата, руб. (для лекарственных препаратов с несколькими ассортиментными позициями рассчитано среднее значение цены единицы лекарственного препарата); $к_{(ед/сут)}$ – количество единиц (таблеток, флаконов) в сутки; $Ц_{уп}$ – цена упаковки лекарственного препарата, руб.; $К_{(ед/уп)}$ – количество единиц (таблеток, флаконов) в упаковке лекарственного препарата; д (мг/сут.) – доза лекарственного препарата в сутки, мг.; Д (мг/ед) – дозировка лекарственного препарата в единице лекарственного препарата, мг.; НДС – налог на добавленную стоимость.

Для расчета средней стоимости терапии лекарственными препаратами, включенными в стандартную терапию, учитывали структуру применения (частоту назначения) препаратов (см. табл. 3), информация о которой была получена на основании анализа доступных сравнительных клинических исследований, которые легли в основу фармакоэкономического анализа:

$$СЛП_{год} = 365 \times \sum Ц_{сут}^{с\ НДС} \times Ч_{(\%)},$$

где $СЛП_{год}$ – стоимость лекарственных препаратов в год, руб.; 365 – количество суток в году; $Ц_{сут}^{с\ НДС}$ – цена (стоимость) лекарственного препарата в сутки с НДС, руб.; Ч – частота назначения лекарственного препарата, %.

Стоимость белимумаба была рассчитана отдельно, с учетом особенностей дозирования (10 мг/кг; средний вес женщин с СКВ принимали равным 65 кг), режима приема (3 раза в первые 4 недели, потом постоянно 1 раз в 4 недели) и наличия двух дозировок (по 120 мг и 400 мг) с применением формулы

$$С_{прием} = Ц_{сут}^{с\ НДС} \times д_{(мг/кг)} \times м_{(кг/пац)},$$

где $С_{прием}$ – стоимость на прием, руб.; $Ц_{сут}^{с\ НДС}$ – цена одной единицы (мг), руб; $д_{(мг/кг)}$ – доза; $м_{(кг/пац)}$ – масса тела пациента с СКВ, кг.

При расчете стоимости терапии лекарственным препаратом белимумаб учитывали вероятность прекращения терапии, полученную на основании информации, представленной в базовом РКИ, для каждого рассматриваемого временного интервала (первые 24 недели; последующие недели первого года терапии, второй, третий, последующие годы терапии до момента, когда все пациенты перестанут принимать белимумаб) по формуле

$$С_{период} = С_{период}^{100\%} \times \%_{на\ терапии},$$

где $С_{период}$ – стоимость на период (год, или 24 первые недели, или остальные 28 недель первого года), руб.; – стоимость на период без учета того, что часть пациентов перестанут принимать белимумаб, руб.; $\%_{на\ терапии}$ – доля пациентов, продолжающих прием белимумаба в данный период, %.

На следующем этапе анализа затрат рассчитывали другие прямые медицинские затраты, включая затраты на госпитализацию, реабилитацию, амбулаторные посещения врача, а также на поддерживающую терапию поврежденного органа.

Стоимость госпитализаций рассчитывали по формулам:

$$С_{госп} = НФЗ_{КСГ} \times Ч_{\%};$$

$$НФЗ_{КСГ} = НФЗ \times КЗ_{КСГ},$$

где $С_{госпит}$ – стоимость госпитализации при определенном состоянии (конкретного волчаночного поражения или обострения СКВ), руб.; $НФЗ_{КСГ}$ – норматив финансовых затрат по конкретной КСГ, руб; $Ч_{\%}$ – частота обострений СКВ или волчаночного поражения органа, %; НФЗ – общий норматив финансовых затрат на законченный случай госпитализации, руб; $КЗ_{КСГ}$ – коэффициент затратоемкости по КСГ.

Для расчета среднего размера затрат на госпитализацию при волчаночном повреждении органа рассчитывали среднее взвешенное значение с учетом доли конкретных волчаночных повреждений органов.

Стоимость реабилитации после обострения СКВ рассчитывали по формуле

$$С_{реабил} = НФЗ_{реабил}^{кд} \times ККД_{реабил},$$

где $С_{реабил}$ – стоимость медицинской реабилитации после обострения СКВ, руб.; $НФЗ_{реабил}^{кд}$ – норматив финансовых затрат за один койко-день медицинской реабилитации, руб; $ККД_{реабил}$ – количество койко-дней медицинской реабилитации после обострения СКВ.

На следующем этапе анализа затрат оценивали немедицинские затраты, а также непрямые затраты. Немедицинские затраты, связанные с ВУТ и инвалидностью, рассчитывали по формулам:

$$С_{ВУТ} = ЗП \times Д_{ВУТ},$$

где $С_{ВУТ}$ – затраты, связанные с ВУТ, руб; ЗП – средняя заработная плата в день – основа для расчета пособия по ВУТ, руб; $Д_{ВУТ}$ – количество дней ВУТ, связанное с

$$С_{инв} = ПИ + ЕВД;$$

$$С_{инв}^{5\ лет} = 2 \times С_{инв} \times 58\% + 3 \times С_{инв} \times 32\%,$$

где $С_{инв}$ – затраты, связанные с инвалидностью, руб.; ПИ – пенсия по инвалидности, руб.; ЕВД – ежемесячная денежная выплата, руб.; выплаты при монетизации льгот не учитывали, так как предполагали, что все инвалиды с СКВ выбирают лекарственное обеспечение, а не монетизацию; $С_{инв}^{5\ лет}$ – затраты, связанные с инвалидностью в течение 5 лет на одного пациента с СКВ в среднем, руб.; 58% – вероятность получения инвалидности; 32% – вероятность продления инвалидности через 2 года; 2 и 3 – количество лет.

Для расчета непрямых затрат использовали как метод «фрикционных затрат», так и метод «человеческого капитала», а расчеты проводили как на основании потерь вклада в ВВП, так и на основании средней заработной платы. Непрямые затраты, связанные с отсутствием человека на работе во время больничного, не учитывали.

Для расчета по методу человеческого капитала использовали формулу

$$С_{инв}^{5\ лет} = 2 \times С_{косв} \times 58\% + 3 \times С_{косв} \times 32\%,$$

где $С_{инв}^{5\ лет}$ – непрямые затраты, связанные с инвалидностью в течение 5 лет на одного пациента с СКВ в среднем, руб.; $С_{косв}$ – непрямые затраты в расчете на год, руб. (полученные на основании среднего размера ВВП на душу населения в год или на основании средней месячной зарплаты, умноженной на количество месяцев в году); 58% – вероятность получения инвалидности; 32% – вероятность продления инвалидности через 2 года; 2 и 3 – количество лет.

Основные допущения и ограничения модели

К общим допущениям и ограничениям фармакоэкономического моделирования с применением Марковской модели относятся:

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

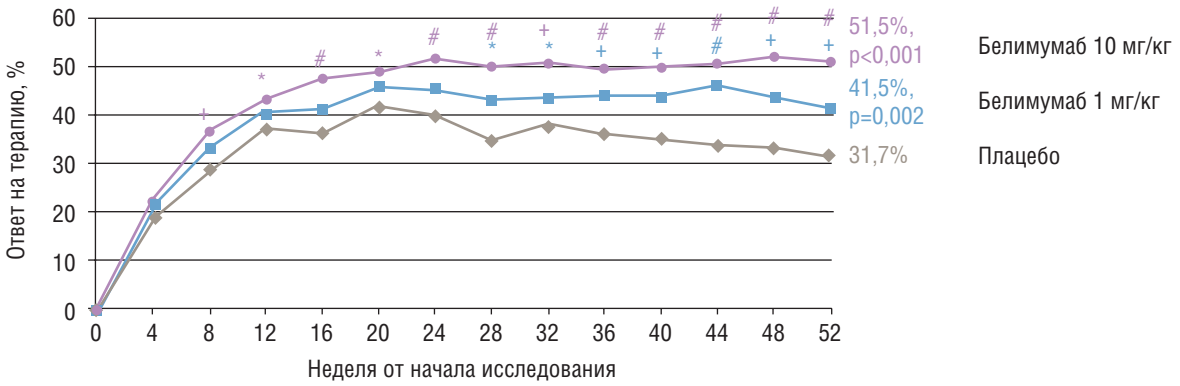


Рисунок 3. Результаты РКИ для подгруппы пациентов с наличием анти-ДНК и низким уровнем комплемента по критерию ответа на терапию [19].

**p<0,05; +p<0,01; #p<0,001.*

Figure 3. RCT results for a subgroup of patients with the presence of anti-DNA and a low level of complement: response to the treatment [19].

**p<0.05; +p<0.01; #p<0.001.*

невозможность оценить переходы между марковскими состояниями за более короткий период, чем один марковский цикл (дискретность); невозможность оценки влияния событий и состояний, которые предшествовали нахождению пациента в Марковском состоянии (отсутствие памяти). Перенос данных РКИ на условия реальной клинической практики. Использование комплекса разных источников информации.

В отношении СКВ и рассматриваемых медицинских технологий были сделаны следующие допущения и отказ от учета следующих параметров:

– влияние изменения дозы ГК на затраты (снижение дозы ГК в группе белимумаба);
– затраты, связанные с медицинской реабилитацией после волчаночного поражения органа. Это допущение в пользу отсутствия белимумаба;
– затраты на поддерживающую терапию волчаночного повреждения органа в последующие Марковские циклы (только в Марковский цикл, в котором возникло повреждение);
– непрямые затраты, связанные с ВУТ (только с инвалидностью).

Частные допущения клинико-экономического анализа являлись консервативными в отношении белимумаба, а их учет привел бы к увеличению превосходства белимумаба перед его отсутствием.

Результаты

Результаты оценки вероятности Марковских переходов

Базовым рандомизированным клиническим исследованием, которое было использовано для разработки рабочей гипотезы клинико-экономического исследования, а также для оценки вероятности ответа на терапию белимумабом, вероятности обострений СКВ и органных повреждений, явилось исследование BLISS, которое включало несколько компонентов (BLISS-52, BLISS-76, а также исследования в подгруппах пациентов и продленное наблюдение за пациентами) [11,18-20]. Наиболее актуальные сведения для проведения фармакоэкономического анализа в контексте выбранной целевой популяции пациентов были получены в работе van Vollenhoven R. F. с соавт. в 2012 г. на основе дополнительного анализа данных двух крупнейших РКИ белимумаба (BLISS-52 и BLISS-76) [19]. Проведенный подгрупповой анализ выявил наибольшие превосходства белимумаба по сравнению с плацебо у пациентов с наличием анти-ДНК, высокой активностью СКВ (10 и более по шкале SELENA-SLEDAI), низким уровнем комплемента. Пациенты, включенные в данную подгруппу, имели следующие медико-демографические характеристики: 95% – женщины; средний возраст – 35,4 года; 91,4% принимали ГК; средний SDI – 0,7; длительность СКВ до включения в исследование – 6,8 лет.

В подгруппе пациентов с наличием анти-ДНК и низким уровнем комплемента вероятность ответа на терапию по шкале SRI составила 51,5 и 31,7% в группах белимумаба и плацебо (p<0,001) соответственно (**рис. 3**). Причем ответ на терапию, как видно из представленных графиков, был преимущественно предопределен уже на 24-й неделе от начала исследования.

В отличие от ответа на терапию, количество тяжелых рецидивов СКВ увеличивается линейно, и в течение года от начала исследования составило 29,6 и 19,0% в группах плацебо и белимумаба соответственно (p=0,004).

Представленные авторами результаты зарубежного многоцентрового исследования согласуются с результатами российского проспективного наблюдательного исследования, в которое было включено 16 пациентов с СКВ с активностью по SLEDAI-2K от 6 до 19 баллов, позитивных по антинуклеарному фактору (100%), с низким уровнем комплемента и высоким уровнем антител к нативной ДНК (81%), а также с низким уровнем органных повреждений. Все пациенты получали метилпреднизолон (Метипред) и гидроксихлорин (Плаквенил) клиническая эффективность через год от начала терапии подтверждена у 62% больных (по критерию продолжения терапии в течение 12 мес. ввиду достижения ремиссии или значимого снижения активности СКВ) [20]. Таким образом, выбор в качестве базового источника информации об эффективности белимумаба зарубежного исследования может быть представлен как консервативное допущение в пользу отсутствия белимумаба.

Источником информации об отдаленных клинических исходах применения белимумаба до перехода в состояние «естественное течение СКВ» и вероятности прекращения применения белимумаба служило продленное наблюдение за пациентами, включенными в клинические исследования белимумаба [11]. При рассмотре-

Таблица 4. Прекращение терапии белимумабом [11].

Table 4. Termination of therapy with belimumab [11].

Количество пациентов	Годы					
	0-1	1-2	2-3	3-4	4-5	5-6
N (количество пациентов на терапии белимумабом)	998	955	861	734	655	531
N (количество пациентов, прекративших прием белимумаба)	43	94	115	62	48	37

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

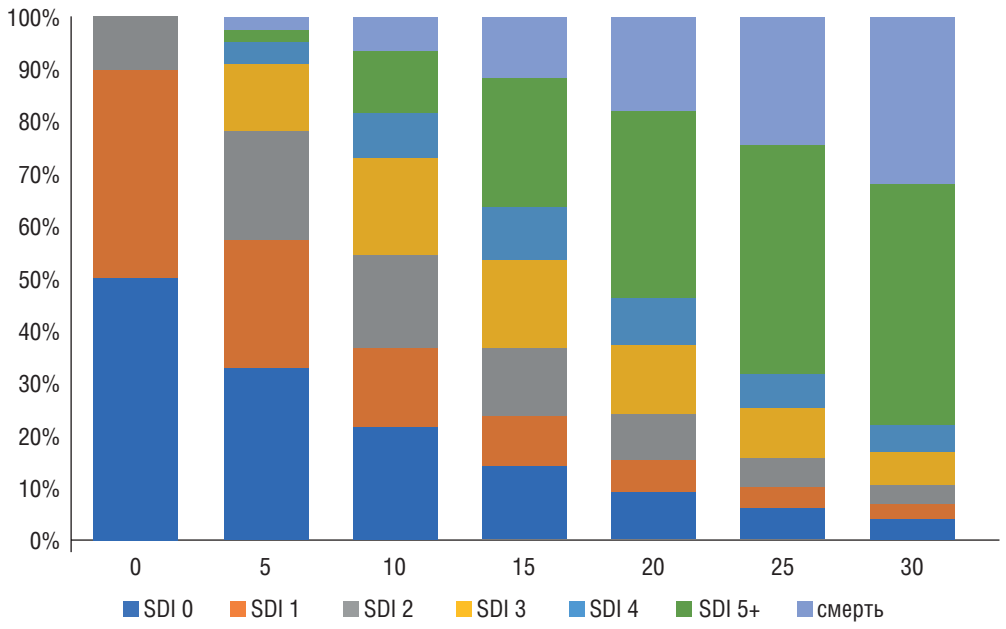


Рисунок 4. Результаты Марковского моделирования органных повреждений при естественном течении системной красной волчанки (кластер «Б»).

Figure 4. The Markov modeling of organ damage in the natural course of systemic lupus erythematosus (Cluster "Б").

нии и сравнении исходных характеристик пациентов, включенных в это наблюдение, отмечено, что в серологически-активной группе пациентов был выше исходный уровень активности СКВ (по шкале SELENA-SLEDAI) и ниже исходный уровень органных повреждений (по шкале SDI), а также для этой группы характерен меньший возраст. В этом продолжительном наблюдении отмечена динамика прекращения использования терапии белимумабом (**табл. 4**). В течение пятилетнего наблюдения 16,8% пациентов прекратили терапию белимумабом из-за «запроса пациента», 8,5% – из-за нежелательных явлений. Прекращение приема белимумаба имело линейную динамику и, соответственно, было линейно экстраполировано.

Первой волной прекращения терапии являлся интервал после 24 недель. Пациенты прекращали терапию, если у них не наблюдалось улучшение по шкале SELENA-SLEDAI на 4 пункта или более. В дальнейшем пациенты прекращали принимать белимумаб линейно. К концу 13-го года от начала терапии последний пациент закончил принимать белимумаб. Более половины пациентов перестанут принимать белимумаб в конце второго года от начала терапии.

Результаты моделирования естественного течения СКВ, полученные на основании данных о вероятностях переходов, представленных в таблице 3, показаны на **рисунке 4**.

Результаты анализа затрат

Прямые медицинские затраты

Стоимость терапии с учетом прекращения приема белимумаба за все время моделирования составила 1,82 млн руб. в среднем на одного пациента.

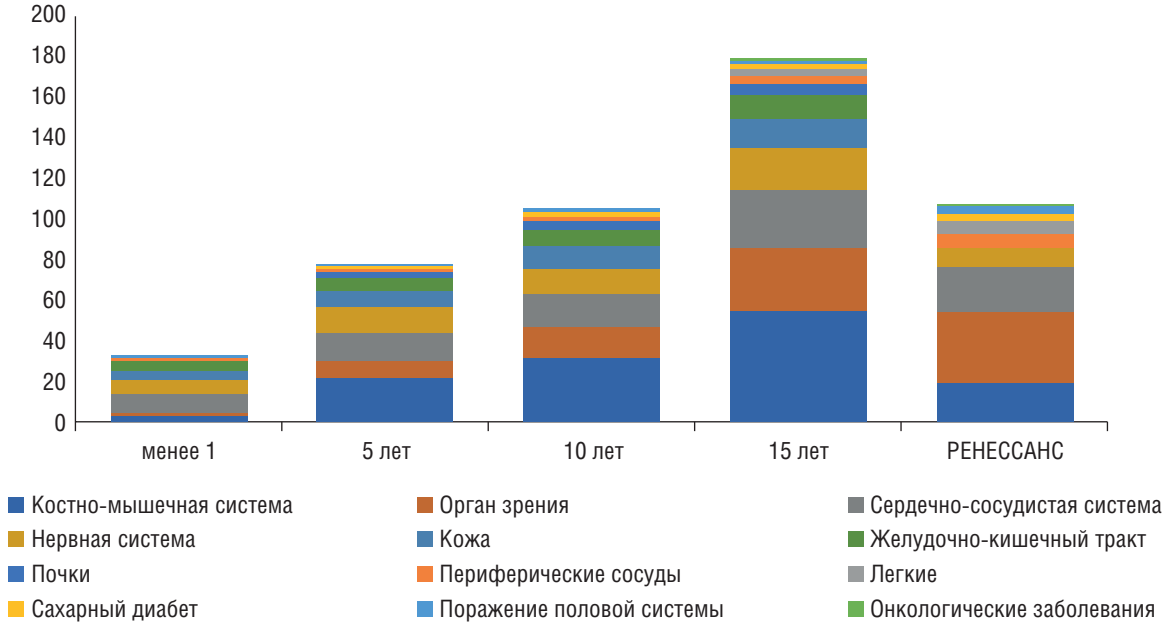


Рисунок 5. Количество органных повреждений при длительности СКВ менее 1 года, 5, 10 и 15 лет в когорте Торонто [21] и когорте исследования РЕНЕССАНС (107,65±97,36 мес.).

Figure 5. Organ damage in SLE of various duration times: less than 1 year, 5, 10 and 15 years in the Toronto cohort [21] and the RENAISSANCE study cohort (107.65 ± 97.36 months).

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Таблица 5. Определение средней стоимости госпитализации при органных повреждениях (ОП).

Table 5. Average costs of hospitalization in patients with different types of organ damage (ОП).

ОП	Менее 1	5 лет	10 лет	15 лет	РЕН	Стоим. госпит.	Менее 1	5 лет	10 лет	15 лет	РЕН*
КМС	8%	28%	30%	31%	18%	40753	3458	11390	12214	12433	7196
Орган зрения	4%	11%	14%	18%	33%	23629	1002	2484	3395	4151	7686
ССС	29%	18%	16%	16%	20%	64536	18579	11335	10070	10330	13195
НС	21%	16%	12%	11%	9%	45404	9494	7160	5314	5191	4220
Кожа	12%	11%	10%	8%	0%	14756	1833	1551	1544	1127	0
ЖКТ	17%	9%	8%	7%	0%	61541	10257	5444	4802	4256	0
Почки	0%	3%	4%	3%	0%	50400	0	1745	1966	1518	0
Сосуды	4%	2%	2%	2%	6%	31506	1337	565	719	720	2020
Легкие	0%	0%	0%	2%	6%	46481	0	0	0	726	2592
СД	0%	2%	3%	2%	3%	44567	0	800	1145	671	1408
Половая система	4%	2%	1%	1%	4%	13759	584	247	183	107	511
ЗНО	0%	0%	0%	1%	1%	61317	0	0	0	479	741
Сумма:							46543	42722	41353	41710	39570

Примечание. РЕН – РЕНЕССАНС; КМС – костно-мышечная система; ССС – сердечно-сосудистая система; НС – нервная система; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; СД – сахарный диабет; ЗНО – злокачественные новообразования.

Note. РЕН – *RENAISSANCE;* КМС – *musculoskeletal system;* ССС – *cardiovascular system;* НС – *the nervous system;* ЖКТ – *gastrointestinal tract;* СД – *diabetes mellitus;* ЗНО – *malignant neoplasm.*

Стоимость других лекарственных препаратов в год на одного пациента, рассчитанная на основании доли ЛП в структуре применения, цен и режимов применения, составила 15 403 руб. при отсутствии и 6 421 руб. при использовании белимумаба; за весь период моделирования – 389 455 руб. и 290 586 (с учетом терапии во время и после окончания приема белимумаба) руб. соответственно.

Для оценки прямых медицинских затрат, связанных с волчаночными повреждениями органов, были изучены частота повреждений в нескольких когортах больных. Были отобраны две когорты больных (по соответствию характеристикам целевой популяции пациентов):

1) когорта Университетской клиники СКВ Торонто [21].
2) когорта пациентов в российском исследовании РЕНЕССАНС [14].

В когорте Торонто было 85% женщин; 87,7% белокожих; средний возраст при постановке диагноза – 34,9 года; среднее значение индекса активности СКВ SLEDAI – 11,9 (высокая активность); преднизолон, антималярийные препараты и иммунодепрессанты использовали 87,7%, 70% и 50% пациентов соответственно, среднее значение SDI составляло 0,33 (то есть большинство пациентов не имели органных повреждений на момент постановки диагноза). Частота органных повреждений представлена в таблице 8.

В отличие от зарубежной когорты, у когорты пациентов в исследовании РЕНЕССАНС было меньше повреждений костно-мышечной системы и нервной системы, но больше повреждений органа зрения, легких, половой системы. В целом соотношение повреждений различных органов было сопоставимо для соответствующего стажа СКВ (**рис. 5**).

Следует отметить, что данные о количестве обострений СКВ в год, полученные для когорты естественного течения СКВ, сопоставимы с результатами РКИ для группы плацебо, что подтверждает правильность выбора дизайна клинико-экономического анализа.

Среднее значение затрат на госпитализацию в расчете на одно повреждение органа в среднем стоимости госпитализации составило 42 380 руб. (от 39 570 руб. до 46 543 руб.) (**табл. 5**).

С учетом количества волчаночных повреждений органов, возникающих в каждом Марковском цикле, количества пациентов, продолжающих лекарственную терапию (выживших) определена сумма прямых медицинских затрат в каждом Марковском цикле при естественном течении СКВ (**табл. 6**). За все шесть Марковских циклов сумма прямых медицинских затрат составила 2,49 млн руб.

Прямые медицинские затраты в Марковском состоянии «Ответ» включали затраты, связанные с обострениями СКВ и органными повреждениями, и составили 82 340 руб. за 5 лет на одного пациента в среднем, а с учетом доли пациентов, которые продолжают оставаться в этом состоянии, составили 85 230 руб. (**табл. 7**).

После окончания терапии белимумабом пациенты переходят в состояние естественного течения СКВ. В этом состоянии будут возникать те же затраты, что и при естественном течении СКВ. При

Таблица 6. Прямые медицинские затраты при естественном течении системной красной волчанки (СКВ), в руб. на одного пациента в среднем.

Table 6. Direct medical costs in the natural course of systemic lupus erythematosus (SLE), in rubles per patient (on average).

МЦ	Органные повреждения			Обострения СКВ	Амбулаторные посещения	Фармакотерапия СКВ	Сумма ПМЗ
	Госпитализация	Реабилитация	Поддерж.				
0-5	31 581	20 804	223 560	130 455	37 050	75 025	518 475
5-10	32 173	21 193	227 745	125 376	35 607	72 104	514 198
10-15	28 067	18 488	198 680	118 474	33 647	68 135	465 491
15-20	21 883	14 415	154 905	110 154	31 284	63 350	395 991
20-25	15 883	10 462	112 432	101 038	28 695	58 107	326 617
25-30	11 035	7 269	78 117	91 694	26 042	52 734	266 891
Сумма	140 622	92 631	995 439	677 191	192 325	389 455	2 487 663

Примечание. Поддерж. – поддерживающая терапия органного повреждения, ПМЗ – прямые медицинские затраты, МЦ – Марковский цикл.

Note. Поддерж. – maintenance therapy for organ damage, ПМЗ – direct medical costs, МЦ – the Markov cycle.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Таблица 7. Прямые медицинские затраты в Марковском состоянии «ответ».

Table 7. Direct medical costs for the Markov's "response" state.

Показатель		Обострения СКВ	ОП
Частота, %	За 1 год	17% (исходно)	4% (рассчитано)
	За 5 лет	85% (рассчитано)	19% (исходно)
ПМЗ за 5 лет, руб.	Госпитализация	45 255	8 052
	Реабилитация	23 729	5 304
	Сумма	68 984	13 356
	Итого	82 340	
ПМЗ за весь временной горизонт моделирования с учетом доли пациентов		85 230	

Примечание. Обострения СКВ – обострение течения системной красной волчанки; ПМЗ – прямые медицинские затраты; ОП – органные повреждения.

Note. Обострения СКВ – exacerbation of systemic lupus erythematosus; ПМЗ *– direct medical costs;* ОП *– organ damage.*

учете этих затрат оценивали количество пациентов, которые будут находиться в соответствующих Марковских состояниях кластера «Б» модели (см. рис. 1). Сумма медицинских затрат после перехода в состояние «естественное течение» составила 1,55 млн руб. за весь период моделирования в среднем на одного пациента (**табл. 8**). Таким образом, сумма прямых медицинских затрат, связанных с обострениями и волчаночными повреждениями органов при применении белимумаба, сократилась почти в 2 раза.

Прямые немедицинские и непрямые затраты

Прямые немедицинские затраты, связанные с выплатами по ВУТ и инвалидностью при естественном течении СКВ, составили 2,70 млн руб., в группе белимумаба – 1,47 млн руб. (**табл. 9**).

Таблица 8. Прямые медицинские затраты в состоянии «естественное течение» в группе белимумаба за весь временной горизонт моделирования.

Table 8. Direct medical costs for the "natural course" of SLE in the belimumab group as evaluated for the entire time horizon.

Причина возникновения затрат	Затраты, руб.
Обострения СКВ	425 371
Лекарственные препараты	244 633
Волчаночные повреждения органов	884 990
Сумма	1 554 994

Примечание. СКВ – системная красная волчанка.

Note. СКВ – systemic lupus erythematosus.

Основной вклад в прямые немедицинские затраты вносят волчаночные повреждения органов по причине того, что они приводят к инвалидности в то время как обострения СКВ не приводят к необратимым повреждениям органов и развитию стойкой нетрудоспособности.

Следует отметить, что при наличии ответа на терапию белимумабом непрямые затраты более чем в 15 раз ниже, чем при естественном течении (без белимумаба).

В соответствии с методикой анализа расчет непрямых затрат, связанных с нетрудоспособностью, производили как на основании средней заработной платы, так и на основании ВВП на душу населения в год (**табл. 10**). Непрямые затраты при использовании белимумаба были на 32% ниже (как в расчете по средней зарплате, так и по недополученному ВВП).

Сумма общих затрат в сравниваемых группах

Сумма всех рассмотренных видов затрат составила примерно 8,84 млн руб. и 17,72 млн руб. (из них 4,05 млн руб. и 5,58 млн руб. – прямые затраты; из них 2,57 млн руб. и 2,88 млн руб. – прямые медицинские затраты) в среднем на одного пациента в группах белимумаба и стандартной терапии, соответственно (**рис. 6**).

Применение белимумаба приводило к снижению (экономии) суммы общих затрат на 50% (8,87 млн руб.) при расчете непрямых затрат на основании средней заработной платы. При расчете непрямых затрат на основании недополученного ВВП – 53% (12,39 млн руб.).

Таблица 9. Прямые немедицинские затраты за весь период моделирования, в среднем на одного пациента, руб.

Table 9. Direct non-medical costs for the entire simulation period, rubles per patient (on average).

Немедицинские затраты	Белимумаб	Естественное течение (стандартная терапия)
Органные повреждения (ВУТ+инвалидность)	1 000 210	2 174 560
Обострения СКВ (ВУТ)	330 020	525 394
В состоянии «ответ» (ВУТ+инвалидность)	141 798	нет
Сумма	1 472 028	2 699 954

Примечание. ВУТ – временная утрата трудоспособности; СКВ – системная красная волчанка.

Note. ВУТ – temporary disability; СКВ – systemic lupus erythematosus.

Таблица 10. Расчет непрямых затрат после органного повреждения.

Table 10. Calculation of indirect costs after organ damage.

Непрямые затраты	Количество нетрудоспособных пациентов после ОП		По средней зарплате	По потерям ВВП
За первый и второй годы после ОП	58%		272 032	688 362
За последующие годы	32%		87 050	220 276
За первые 5 лет после ОП			805 214	2 037 551
За 5 лет в последующем			435 251	1 101 379
За весь период моделирования (с учетом доли пациентов и Марковских переходов)		Белимумаб	4 797 008	12 138 583
		Естественное течение СКВ	7 092 587	17 947 426

Примечание.СКВ – системная красная волчанка; ОП – органные повреждения.

Note. СКВ – systemic lupus erythematosus; ОП – organ damage.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Снижение (экономия) суммы только прямых затрат составило 1,5 млн руб. (27%) в среднем на одного пациента; только медицинских затрат – 303 тыс. руб. (11%).

Результаты оценки выживаемости

Основными причинами смерти являются активность процесса с развитием люпус-нефрита, поражением ЦНС, легких и сердца, тромбозы магистральных сосудов, хроническая почечная недостаточность как исход волчаночного нефрита и инфекционные осложнения. Летальный исход на ранних стадиях болезни, как правило, связан с активной формой СКВ, нефритом, в то время как причиной смерти в более позднем периоде (после 5 лет от начала болезни) в основном являются дегенеративные поражения сосудов, атеросклеротическая сердечно-сосудистая и церебрально-сосудистая патология, хроническая почечная недостаточность [22].

При ограничении временного горизонта моделирования тридцатью годами, выживаемость в группе естественного течения составит 68,5% (см. рис. 4), а в группе белимумаба – 78,9% (результаты Марковского моделирования).

Результаты анализа «затраты-эффективность»

Так как белимумаб характеризовался большей эффективностью и меньшей стоимостью по сравнению со стандартной терапией СКВ, результат представляли в виде разницы в затратах, которая составила 8,87 млн руб. на одного пациента, и разницы в эффективности (общей выживаемости), которая составила 10,5% (абсолютная разница).

Показатель «затраты-эффективность» ниже в группе белимумаба: 11,20 млн руб. против 25,87 млн руб. на единицу эффективности (% выживаемости) при оценке общих затрат; и 5,12 млн руб. против 8,14 млн руб. при оценке только прямых затрат.

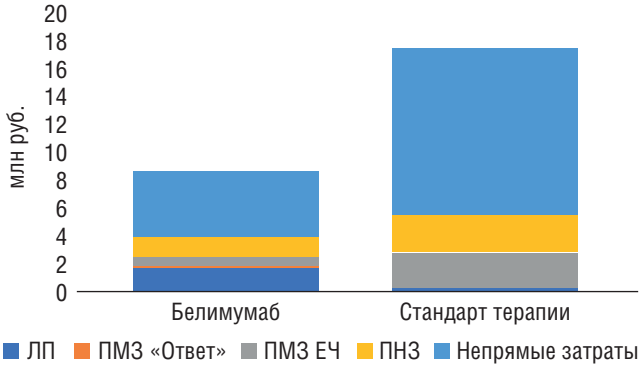


Рисунок 6. Результаты анализа затрат.

Примечание. ЛП – лекарственные препараты; ПМЗ – прямые медицинские затраты; ПНЗ – прямые немедицинские затраты.

Figure 6. Results of cost analysis.

Note. ЛП – medications; ПМЗ – direct medical costs; ПНЗ – direct non-medical costs.

Заключение

Применение белимумаба при СКВ у пациентов с высокой активностью заболевания, наличием анти-ДНК и низким уровнем комплимента в сыворотке крови, является фармакоэкономически обоснованным и целесообразным, поскольку приводит к экономии суммы прямых и непрямых затрат, а также к снижению показателя «затраты-эффективность».

Литература:

1. Подчерняева Н. С., Солнцева О. А., Соболева М. К., Щербакова М. Ю. Системная красная волчанка. Педиатрическая фармакология. 2006; 3 (6): 21-28.

2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки. Ассоциация ревматологов России. 2015

3. Насонов Е. Л., Решетняк Т. М., Денисов Л. Н., Станислав М. Л., Соловьев С. К. Белимумаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2012; 54 (5): 13-19.

4. Чиркин А. А., Окороков А. Н., Гончарик И. И. Диагностический справочник терапевта. 1991.

5. Bruce I. N., O'Keeffe A.G., Farewell V. et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. Ann Rheum Dis. 2015 Sep; 74 (9):1706-13. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205171.

6. Постановление Правительства РФ 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».

7. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Проценко М. В. Использование метода «человеческого капитала» при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2009; 3: 80.

8. Ягудина Р. И., Серпик В. Г. Методология анализа затрат. Фармакоэкономика: теория и практика 2016; 4 (2): 5-9.

9. Ивахненко О. И., Авксентьева М. В., Максимова Л. В. Методы учета непрямых затрат в оценке технологий здравоохранения. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2013; (1): 29-35.

10. Navarra S. V., Guzman R. M., Gallacher A. E. et al., for the BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2011; 377: 721-31.

11. Bruce I. N., Urowitz M., van Vollenhoven R., Aranow C. et al. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. Lupus. 2016 Jun; 25 (7): 699-709. doi: 10.1177/0961203315625119.

12. Jönsen A., Hjalte F., Willim M., Carlsson K. S. et al. Direct and indirect costs for systemic lupus erythematosus in Sweden. A nationwide health economic study based on five defined cohorts. Semin Arthritis Rheum. 2016 Jun; 45 (6): 684-90. doi: 10.1016/J.SEMARTHRIT.2015.11.013.

13. Постановление Правительства РФ 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».

14. Асеева Е. А., Соловьев С. К., Клюквина Н. Г., Попкова Т. В. и соавт. Необратимые органные повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (РЕНЕССАНС). Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (4): 404-411. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-404-411.

15. Сигидин Я. А. Трудоспособность больных при системной красной волчанке. [Электронный ресурс]. URL: http://medbe.ru/materials/sistemnaya-krasnaya-volchanka-skv/trudosposobnost-bolnykh-pri-sistemnoy-krasnoy-volchanke/. Дата обращения: 01.03.2018.

16. Сигидин Я. А., Гусева Н. Г., Иванова М. М. Системная красная волчанка. Реабилитация больных. [Электронный ресурс]. URL: http://medbe.ru/materials/sistemnaya-krasnaya-volchanka-skv/sistemnaya-krasnaya-volchanka-reabilitatsiya-bolnykh/. Дата обращения: 01.03.2018.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

17. Росстат: Доклад «Социально-экономическое положение России» за 2017 год – итоговый. [Электронный ресурс]. URL: https://nangs.org/analytics/rosstat-doklad-sotsialno-ekonomicheskoe-polozhenie-rossii-za-2017-god-itogovyj-onlajn-pdf. Дата обращения: 01.03.2018.

18. Manzi S., Sanchez-Guerrero J., Merrill J.T. et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specigic inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 1833-1838. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200831.

19. van Vollenhoven R.F., Petri M.A., Cervera R., Roth D.A., Ji B.N., Kleoudis C.S., Zhong Z.J., Freimuth W. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. Ann Rheum Dis. 2012 Aug; 71 (8): 1343-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200937.

20. Асеева Е.А., Соловьев С.К., Меснянкина А.А., Решетняк Т.М., Лопатина Н.Е., Глухова С.И., Насонов Е.Л. Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белимумаба (Бенлисты ®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2016; 54(1): 31-37. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-31-37. [Электронный ресурс] URL: https://rsp.imaress.net/rsp/article/view/2166. Дата обращения: 01.03.2018.

21. Gladman D.D., Urowitz M.B., Rahman P., Ibañez D., Tam L.S. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2003 Sep; 30 (9): 1955-9.

22. Тарасова И.А., Иванова М.М. Исходы и прогноз при системной красной волчанке. Научно-практическая ревматология. 2003; 2. [Электронный ресурс]. URL: https://rsp.ima-press.net/rsp/article/view/907/599. Дата обращения: 01.03.2018.

References:

1. Podchernyaeva N.S., Solntseva O.A., Soboleva M.K., Shcherbakova M.Yu. *Pediatricheskaya farmakologiya* (in Russian). 2006; 3 (6): 21-28.

2. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of systemic lupus erythematosus. Association of rheumatologists of Russia [*Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu sistemnoy krasnoy volchanki. Assotsiatsiya revmatologov Rossii* (in Russian)]. 2015.

3. Nasonov E.L., Reshetnyak T.M., Denisov L.N., Stanislav M.L., Solov'ev S.K. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2012; 54 (5): 13-19.

4. Chirkin A.A., Okorokov A.N., Goncharik I.I. Diagnostic guide of the therapist [*Diagnosticheskiy spravochnik terapevta* (in Russian)]. 1991.

5. Bruce I.N., O'Keeffe A.G., Farewell V. et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Sep; 74 (9): 1706-13. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205171.

6. Decree of the Government of the Russian Federation of December 8, 2017 No. 1492 "On the Program of State Guarantees of Free Medical Assistance to Citizens for 2018 and for the Planning Period of 2019 and 2020" (in Russian).

7. Yagudina R.I., Kulikov A.YU., Protsenko M.V. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* (in Russian). 2009; 3: 80.

8. Yagudina R.I., Serpik V.G. *Farmakoekonomika: teoriya i praktika*. 2016; 4 (2): 5-9.

9. Ivahnenko O.I., Avksent'eva M.V., Maksimova L.V. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2013; (1): 29-35.

10. Navarra S.V., Guzman R.M., Gallacher A.E. et al., for the BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011; 377: 721-31.

11. Bruce I.N., Urowitz M., van Vollenhoven R., Aranow C. et al. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. *Lupus*. 2016 Jun; 25 (7): 699-709. DOI: 10.1177/0961203315625119.

12. Jönsen A., Hjalte F., Willim M., Carlsson K.S. et al. Direct and indirect costs for systemic lupus erythematosus in Sweden. A nationwide health economic study based on five defined cohorts. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Jun; 45 (6): 684-90. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.013.

13. Decree of the Government of the Russian Federation of December 8, 2017 No. 1492 "On the Program of State Guarantees of Free Medical Assistance to Citizens for 2018 and for the Planning Period of 2019 and 2020" (in Russian).

14. Aseeva E.A., Solov'ev S.K., Klyukvina N.G., Popkova T.V. et al. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016; 54 (4): 404-411. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-404-411.

15. Sigidin Ya.A. Work ability of patients with systemic lupus erythematosus [*Trudosposobnost' bol'nyh pri sistemnoy krasnoy volchanke* (in Russian)]. [Electronic resource]. URL: http://medbe.ru/materials/sistemnaya-krasnaya-volchanka-skv/trudosposobnost-bolnykh-pri-sistemnoy-krasnoy-volchanke/. Accessed: 01.03.2018.

16. Sigidin Ya.A., Guseva N.G., Ivanova M.M. Systemic lupus erythematosus. Rehabilitation of patients (in Russian). [Electronic resource]. URL: http://medbe.ru/materials/sistemnaya-krasnaya-volchanka-skv/sistemnaya-krasnaya-volchanka-reabilitatsiya-bolnykh/. Accessed: 01.03.2018.

17. Rosstat: The report "Social and Economic Situation of Russia" for 2017 is the final one (in Russian). [Electronic resource]. URL: https://nangs.org/analytics/rosstat-doklad-sotsialno-ekonomicheskoe-polozhenie-rossii-za-2017-god-itogovyj-onlajn-pdf. Accessed: 01.03.2018.

18. Manzi S., Sanchez-Guerrero J., Merrill J.T. et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specigic inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 1833-1838. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200831.

19. van Vollenhoven R.F., Petri M.A., Cervera R., Roth D.A., Ji B.N., Kleoudis C.S., Zhong Z.J., Freimuth W. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug; 71 (8): 1343-9. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200937.

20. Aseeva E.A., Soloviev S.K., Mesnyankina A.A., Reshetnyak T.M., Lopatina N.E., Glukhova S.I., Nasonov E.L. Results of an observational prospective study of the efficacy and safety of belimumab (Benlysta®) in systemic lupus erythematosus in real clinical practice. Rheumatology Science and Practice. 2016; 54 (1): 31-37. (In Russian). https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-31-37. [Electronic resource] URL: https://rsp.imaress.net/rsp/article/view/2166. Accessed: 01.03.2018.

21. Gladman D.D., Urowitz M.B., Rahman P., Ibañez D., Tam L.S. Accrual of organ damage over time in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2003 Sep; 30 (9): 1955-9.

22. Tarasova I.A., Ivanova M.M. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* (in Russian). 2003; 2. [Electronic resource]. URL: https://rsp.ima-press.net/rsp/article/view/907/599. Accessed: 01.03.2018.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

Сведения об авторах:

Толкушин Александр Геннадьевич – к.ф.н., главный эксперт, ООО «НИК «Разумный выбор»; ведущий научный сотрудник, ГБУ «НПЦ КИОМТ ДЗМ». E-mail: tolkushin@inbox.ru.

Погудина Наталья Леонидовна – к.э.н., ООО «НИК «Разумный выбор». E-mail: pogoudina@ya.ru.

About the authors:

Tolkushin Aleksandr Gennadevich – PhD, Chief Expert, LLC «Smart Choice Independent Research Company; Leading Researcher, The Scientific and Practical Center for Clinical Research and Evaluation of Medical Technologies, Department of Healthcare in the City of Moscow. E-mail: tolkushin@inbox.ru.

Pogudina Natalia Leonidovna – PhD, LLC «Smart Choice Independent Research Company», E-mail: pogoudina@ya.ru.

РАЗУМНЫЙ ВЫБОР
НЕЗАВИСИМАЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ КОМПАНИЯ

КЛИНИКО-экономические исследования
ФАРМАКО экономические обоснования

- Рабочая гипотеза
- Обзор литературы
- Оценка эффективности
- Анализ затрат
- Моделирование исходов
- Выбор сравниваемых альтернатив
- Дизайн исследования
- Научный копирайтинг
- Финальный отчет
- Региональные отчеты
- Публикация в журналах
- Ключевые сообщения
- Презентация результатов
- Научные мероприятия
- Досье по препарату
- Многокритериальный анализ
- Схемы разделения рисков
- Прайс-консалтинг
- Интерактивные digital инструменты
- Калькуляторы

- Гибкое проектно-сметное ценообразование на наши продукты и услуги с оплатой за конечный результат
- Понимание потребностей Заказчика и особенностей функционирования системы здравоохранения
- Соблюдение законодательства и норм деловой этики в интересах Заказчика
- Прозрачность и проверяемость работы и результатов на каждом этапе

БЕСПЛАТНО
→ консультация по вопросам лекарственного обеспечения
вводный тренинг по фармакоэкономике
разработка рабочей гипотезы обоснования Вашей продукции

+7 (977) 884 40 97, +7 (499) 408 84 47
108@razumnik.info

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта http://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru. Copyright © 2018. Издательство ИРБИС. Все права охраняются.