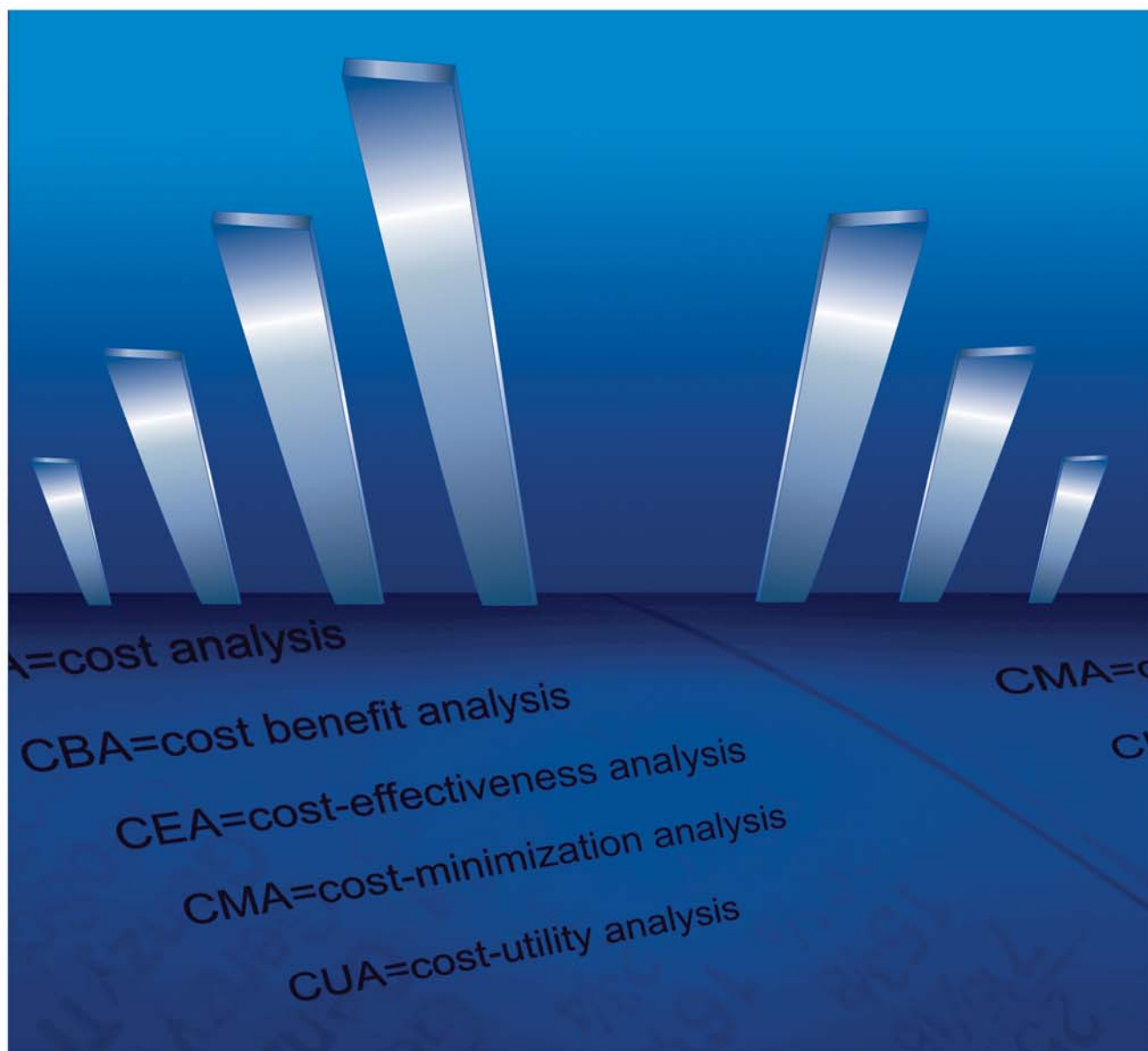


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2016 Vol. 9 No 1

www.pharmacoeconomics.ru

- Модели анализа включений лекарственных средств в ограничительные перечни (на примере ЖНВЛП) 2016 г.
- Перспективы применения методов клинко-экономического анализа на этапе планирования и организации клинических исследований
- Анализ международного опыта планирования объемов и оплаты стационарной медицинской помощи

№1

Том 9

2016

Редакционная коллегия

Главный редактор:
Омельяновский Виталий Владимирович
д.м.н., проф. (Россия, Москва)

Заместитель главного редактора:
Авксентьева Мария Владимировна
д.м.н., проф. (Россия, Москва)

Редакционная коллегия:
Акимкин Василий Геннадьевич
чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Россия, Москва)

Бицадзе Виктория Омаровна
д.м.н., проф. (Россия, Москва)

Брико Николай Иванович
акад. РАН, проф., д.м.н. (Россия, Москва)

Бурбелло Александра Тимофеевна
д.м.н., проф. (Россия, Санкт-Петербург)

Гайковая Лариса Борисовна
д.м.н. (Россия, Санкт-Петербург)

Громова Ольга Алексеевна
д.м.н., проф. (Россия, Иваново)

Драпкина Оксана Михайловна
д.м.н., проф. (Россия, Москва)

Дятлов Иван Алексеевич
чл.-корр. РАН, проф., д.м.н. (Россия, Оболensk)

Загородникова Ксения Александровна
к.м.н. (Россия, Санкт-Петербург)

Захарова Ирина Николаевна
д.м.н., проф. (Россия, Москва)

Исаков Василий Андреевич
д.м.н., проф. (Россия, Москва)

Карпов Олег Ильич
д.м.н., проф. (Россия, Москва)

Козлов Роман Сергеевич
д.м.н., проф. (Россия, Смоленск)

Костюк Александр Владимирович
к.м.н., проф. (Казахстан, Астана)

Макацария Александр Давидович
чл.-корр. РАН, проф., д.м.н. (Россия, Москва)

Малаев Михаил Георгиевич
к.м.н., консультант по фармакоэкономике (Россия, Москва)

Морозова Татьяна Евгеньевна
д.м.н., проф. (Россия, Москва)

Огородова Людмила Михайловна
д.м.н., проф. (Россия, Москва)

Плавинский Святослав Леонидович
д.м.н., (Россия, Санкт-Петербург)

Рачина Светлана Анатольевна
д.м.н. (Россия, Смоленск)

Симбирцев Андрей Семенович
д.м.н., проф. (Россия, Санкт-Петербург)

Свистунов Андрей Алексеевич
д.м.н., проф. (Россия, Санкт-Петербург)

Терентьев Александр Андреевич
чл.-корр. РАН, проф., д.м.н. (Россия, Москва)

Харит Сусанна Михайловна
д.м.н., проф. (Россия, Санкт-Петербург)

Содержание:

Оригинальные статьи

- 3** Хачатрян Г.Р., Федяев Д.В., Авксентьева М.В., Домбровский В.С.
Клинико-экономическое исследование применения брентуксимаба
ведотина у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной
лимфомой Ходжкина
- 15** Мазина Н.К., Мазин П.В., Кислицын Ю.В., Маркова Е.М.
Фармакоэкономические аспекты применения руфинамида
при синдроме Леннокса-Гасто
- 24** Фролов М.Ю., Рогов В.А.
Фармакоэкономическое обоснование применения препарата Ленвима®
(ленватиниб) при прогрессирующем дифференцированном раке
щитовидной железы, рефрактерном к радиоактивному йоду,
в Российской Федерации
- 34** Колбин А.С., Прасолов А.В., Максимкина Е.А., Балыкина Ю.Е.,
Голант З.М., Полушин Ю.С., Курылев А.А., Виллом И.А.
Модели анализа включений лекарственных средств
в ограничительные перечни (на примере ЖНВЛП) 2016 г.
- 39** Кореннова О.Ю., Шукиль Л.В., Мальцев С.Н., Клинышков И.А.,
Леганова Н.М., Турушева Е.А., Кропотина Т.В.
Фармакоэкономическое обоснование применения генно-инженерных
биологических препаратов в амбулаторных условиях
- 50** Федяева В.К., Реброва О.Ю.
Систематический обзор эффективности Пентаглобина
в предотвращении смертности от любых причин при бактериальных
инфекциях и сепсисе у детей до двух лет
- 58** Петров В.И., Недогода С.В., Фролов М.Ю., Саласюк А.С.,
Барыкина И.Н., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю.
Сравнительный клинико-экономический анализ интенсификации
терапии базальным инсулином или дапаглитфлозином у пациентов
с неконтролируемым сахарным диабетом 2-го типа
- 69** Герасимова К.В., Федяев Д.В., Сура М.В., Тихонова А.А.,
Омельяновский В.В., Авксентьева М.В.
Анализ международного опыта планирования объемов и оплаты
стационарной медицинской помощи

Методология

- 79** Мусина Н.З., Тарасов В.В.
Перспективы применения методов клинико-экономического анализа
на этапе планирования и организации клинических исследований

Издатель: ООО «Ирбис»
Тел. +7 (495) 649-54-95

Адрес редакции:
125190, Москва, Ленинградский проспект, д. 80 корп. 66
www.pharmacoeconomics.ru
e-mail: info@irbis-1.ru

Специализированное издание
для специалистов здравоохранения

Тираж 2000

Зарегистрирован в Государственном Комитете

Российской Федерации по печати

Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-32713

ISSN 2070-4909

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

Журнал реферируется Всероссийским институтом научной
и технической информации Российской академии наук
(ВИНИТИ РАН); сведения о журнале ежегодно публикуются
в международной справочной системе по периодическим и
продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory»

Отсутствует плата за опубликование
рукописей аспирантов.

Переписка материалов номера
без письменного разрешения редакции запрещена.

Редакция не несет ответственности за достоверность
информации, опубликованной в рекламных материалах.

Мнение редакции может не совпадать
с мнением авторов статей.

Подписной индекс в каталоге «Пресса России»: 42342

Информация о подписке: тел. (495) 680-90-88,
(495) 680-89-87, e-mail: public@akc.ru

Editorial board

The editor-in-chief

Omelyanovsky V.V.

MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

The assistant managers

to the editor-in-chief

Avksentyeva M.V.

MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Members of editorial board

Akimkin V.G.

MD, PhD, Acad. of RAS

Bitsadze V.O.

MD, PhD (Moscow, Russia)

Briko N.I.

MD, PhD, Acad. of RAS

Burbello A.T.

MD, PhD, Prof (Saint-Petersburg, Russia)

Isakov V.A.

MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Gaykovaya L.B.

MD, PhD (Saint-Petersburg, Russia)

Gromova O.A.

MD, PhD, Prof. (Ivanovo, Russia)

Drapkina O.M.

MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Dyatlov I.A.

MD, PhD, Ass. Member of RAS (Obolensk, Russia)

Karpov O.I.

MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Kharit S.M.

MD, PhD, Prof. (Saint Petersburg, Russia)

Kostyuk A.V.

MD, Prof. (Kazakhstan, Astana)

Kozlov R.S.

MD, PhD, Prof. (Smolensk, Russia)

Makatsaria A.D.

MD, PhD, Prof., Ass. Member of RAS (Moscow, Russia)

Malaev M.G.

MD, Consultant pharmacoeconomics (Moscow, Russia)

Morozova T.E.

MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Ogorodova L.M.

MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Plavinskiy S.L.

MD, PhD (Saint-Petersburg, Russia)

Rachina S.A.

MD, PhD (Smolensk, Russia)

Simbirtsev A.S.

MD, PhD, Prof. (Saint Petersburg, Russia)

Svistunov A.A.

MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Terent'ev A.A.

MD, PhD, Ass. Member of RAS (Moscow, Russia)

Zagorodnikova K.A.

MD, PhD (Saint-Petersburg, Russia)

Zakharova I.N.

MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Issuer: IRBIS LLC

Tel.: +7 (495) 649-54-95

Editors office address:

125190 Leningradsky pr., 80 corp 66,

Moscow, Russia

www.pharmacoeconomics.ru

e-mail: info@irbis-1.ru

Specialized title for experts of public health services

2000 copies

It is registered in the state committee of the Russian

Federation on the press.

The certificate on registration CMM ПИ № ФС77-32713

ISSN 2070-4909

**Publication of manuscripts is free
for post-graduate students**

The reprint of materials of number without the written
sanction of editors is illegal.

Edition does not bear the responsibility for reliability of the
information which contains in advertising materials.

The opinion of edition not necessarily coincides with
opinion of the authors.

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

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

Journal data are annually published in international
information system of periodical and serial publications

«Ulrich's Periodicals Directory»

The contents:

Original articles

3

Khachatryan G.R., Fedyaev D.V., Avxentyeva M.V., Dombrovskiy V.S.
Cost-effectiveness analysis of brentuximab vedotin in adults with
relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma

15

Mazina N.K., Mazin P.V., Kisiltsin Yu.V., Markova E.M.
Pharmacoeconomic evaluation of rufinamide use for
the Lennox-Gastaut syndrome treatment

24

Frolov M.Yu., Rogov V.A.
Pharmacoeconomic study of Lenvima (lenvatinib) in advanced progressive
radio iodine refractory differentiated thyroid cancer
in the Russian Federation

34

Kolbin A.S., Prasolov A.V., Maksimkina E.A., Balykina Yu.E., Golant Z.M.,
Polushin Yu.S., Kurylev A.A., Vilyum I.A.
Mathematical model of reimbursement decision making in Russia.
Results of VIM list for 2016

39

Korenova O.Yu., Shukil' L.V., Mal'tsev S.N., Klinyshkov I.A., Leganova N.M.,
Turusheva E.A., Kropotina T.V.
Pharmacoeconomic substantiation of application of genetically engineered
biological agents in out-patient conditions

50

Fedyaeva V.K., Rebrova O.Yu.
Systematic review of Pentaglobin efficacy in preventing mortality
in newborns and older children with bacterial infections and sepsis

58

Petrov V.I., Nedogoda S.V., Frolov M.Yu., Salasyuk A.S., Barykina I.N.,
Smirnova V.O., Khripaeva V.Yu.
Comparative clinical and economic analysis of the intensification
therapy in patients with uncontrolled diabetes type 2 using basal
insulin or dapagliflozin

69

Gerasimova K.V., Fedyaev D.V., Sura M.V., Tikhonova A.A.,
Omelyanovskiy V.V., Avksentyeva M.V.
Review of health system organization approaches to estimating service
levels and expenditures for inpatient care services

The methodology

79

Musina N.Z., Tarasov V.V.
Prospects for the use of methods of economic evaluation at the stage
of planning and organisation of clinical trials

Клинико-экономическое исследование применения брентуксимаба ведотина у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой Ходжкина

Хачатрян Г.Р.^{1,3}, Федяев Д.В.³, Авксентьева М.В.^{1,2,3},
Домбровский В.С.¹

¹ ФГБОУ ВПО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

³ ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Министерства финансов Российской Федерации, Москва

Резюме

Цель исследования: клинико-экономический анализ лечения брентуксимабом ведотином (БВ) взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной лимфомой Ходжкина (ЛХ). **Материалы и методы.** Исследование проводилось в 2015 г. в два этапа. На первом этапе в марковской модели, построенной на основе результатов когортных проспективных и ретроспективных несравнимых исследований и опроса клинических экспертов, проведен анализ «затраты-эффективность» применения БВ у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ. Модель имеет временной горизонт 40 лет и прогнозирует переход пациентов между тремя состояниями: без прогрессирования, прогрессирование и смерть – на фоне трех методов лечения рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после аутологичной трансплантации стволовых клеток (АТСК): 1) химиотерапия (ХТ) ± лучевая терапия (ЛТ), 2) ХТ ± ЛТ с дальнейшей аллогенной трансплантацией стволовых клеток (аллоТСК); 3) БВ. Расчет затрат проводился с позиции системы здравоохранения РФ. Рассчитывался показатель приращения эффективности затрат (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) на один сохраненный год жизни и на один сохраненный год качественной жизни для БВ vs ХТ ± ЛТ и для ХТ ± ЛТ + аллоТСК vs ХТ ± ЛТ. На втором этапе произведено сравнение ICER, рассчитанного по единой методике для БВ при ЛХ и других дорогостоящих препаратов для лечения онкологических заболеваний – бевацизумаба при метастатическом почечно-клеточном раке, эрибулина при метастатическом раке молочной железы, панитумумаба при метастатической аденокарциноме толстой или прямой кишки и кабазитаксела при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы. ICER рассчитывался на основе клинических исследований для каждого препарата отдельно, как отношение разницы затрат на его применение и применение препарата сравнения, и разницы клинических эффектов по критерию общей выживаемости. **Результаты.** Рассчитанный в марковской модели ICER на один год сохраненной жизни у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после АТСК для БВ vs ХТ ± ЛТ составил 5,8 млн руб., для ХТ ± ЛТ + аллоТСК vs ХТ ± ЛТ – 6,4 млн руб. Рассчитанная на втором этапе стоимость сохраненного месяца жизни при применении БВ для лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после АТСК составила 524 тыс. руб. и была ниже, чем у двух препаратов, входящих в перечень Жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) на 2016 г.: бевацизумаба при метастатической почечно-клеточной карциноме и эрибулина при метастатическом раке молочной железы – 2,5 млн руб. и 923 тыс. руб., соответственно. **Заключение.** БВ является экономически приемлемой терапией пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после АТСК так как при его применении дополнительные расходы на один год сохраненной жизни в сравнении с ХТ ± ЛТ ниже, чем у принятого лечения ХТ ± ЛТ + аллоТСК, а при учете только расходов на лекарственную терапию стоимость сохраненного месяца жизни ниже, чем у некоторых дорогостоящих онкологических препаратов, входящих в перечень ЖНВЛП 2016 г.

Ключевые слова

Брентуксимаб ведотин, рецидивирующая или рефрактерная CD30-позитивная лимфома Ходжкина, клинико-экономический анализ, химиотерапия, лучевая терапия, аутологичная трансплантация стволовых клеток, аллогенная трансплантация стволовых клеток.

Статья поступила: 15.01.2016 г.; в доработанном виде: 09.02.2016 г.; принята к печати: 11.03.2016 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

Хачатрян Г.Р., Федяев Д.В., Авксентьева М.В., Домбровский В.С. Клинико-экономическое исследование применения брентуксимаба ведотина у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой Ходжкина. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2016; 1: 3-14.

COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF BRENTUXIMAB VEDOTIN IN ADULTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY HODGKIN'S LYMPHOMA

Khachatryan G.R.^{1,3}, Fedyaev D.V.^{1,3}, Avxentyeva M.V.^{1,2,3}, Dombrovskiy V.S.^{1,3}

¹ Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow

² First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

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

Summary

Objective: to perform cost-effectiveness analysis of brentuximab vedotin (BV) in patients with relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma (HL). **Materials and methods.** This study was performed in two parts in 2015. In the first part Markov model was built on the basis of the results of cohort prospective and retrospective studies and clinical expert survey to assess cost-effectiveness of BV in patients with relapsed or refractory CD30-positive HL. Time horizon of the model was 40 years. The model simulated transition between three health states: progression-free, post-progression and death for patients with relapsed or refractory CD30-positive HL after autologous stem cell transplantation (ASCT). Three alternatives were analyzed: 1) chemotherapy with or without radiotherapy (Ch ± RT), 2) Ch ± RT with allogeneic stem cell transplantation (alloSCT) and 3) BV. The economic evaluation was made from the Russian healthcare system point of view. Incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for BV vs Ch ± RT and Ch ± RT + alloSCT vs Ch ± RT per life year (LY) and quality-adjusted life year (QALY) was calculated. In the second part we calculated ICER for BV vs standard treatment based on drugs costs only and compared it with ICER for some other costly oncologic drugs, calculated by the same approach. Drugs used for ICER comparison were: bevacizumab for metastatic renal cell carcinoma, eribulin for metastatic breast cancer, panitumumab for adenocarcinoma of the colon or rectum and cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer. ICER was calculated separately for each single drug as the ratio of increment costs of analyzed drug vs the comparator and the increment overall survival; data was derived from clinical trials. **Results.** In patients with relapsed or refractory CD30-positive HL after ASCT ICER was 5,8 million rub. per LY for BV vs Ch ± RT and 6,4 million rub. for Ch ± RT + alloSCT vs Ch ± RT. Cost of additional month of life for BV in patients with relapsed or refractory CD30-positive HL after ASCT was 524 thousand rub. that was lower than for bevacizumab for metastatic renal cell carcinoma and eribulin for metastatic breast cancer, both drugs included into 2016 Essential and Vital Drugs List: 2,5 million rub. and 923 thousand rub., respectively. **Conclusion.** In patients with relapsed or refractory CD30-positive HL after ASCT BV is an appropriate alternative as ICER per LY is lower than for standard treatment Ch ± RT + alloSCT vs Ch ± RT. Cost of additional month of life is lower than for other oncologic drugs included into Russian Essential and Vital Drugs List.

Key words

Brentuximab vedotin, relapsed or refractory CD30-positive Hodgkin's lymphoma, cost-effectiveness analysis, chemotherapy, radiotherapy, autologous stem cell transplantation, allogeneic stem cell transplantation.

Received: 15.01.2016; **in the revised form:** 09.02.2016; **accepted:** 11.03.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Khachatryan G.R., Fedyaev D.V., Avxentyeva M.V., Dombrovskiy V.S. Cost-effectiveness analysis of brentuximab vedotin in adults with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2016; 1: 3-14 (in Russian).

Corresponding author

Address: Vernadskogo prospect, 82-1, Moscow, Russia, 119571.

E-mail address: gkh@hta-rus.ru (Khachatryan G.R.).

Введение

Лимфома Ходжкина (ЛХ, болезнь Ходжкина, лимфогранулематоз) – злокачественное заболевание лимфоидной ткани, которое встречается в любом возрасте вне зависимости от пола. По данным Московского научно-исследовательского института им. П.А. Герцена, в 2013 г. в Российской Федерации (РФ) в общей сложности было зарегистрировано 3138 случаев заболевания ЛХ (1494 случая у мужчин и 1644 случая у женщин), стандартизированный показатель заболеваемости составил 1,97 случаев на 100 тыс. населения. Отмечено 965 смертей от ЛХ, в т.ч. 555 мужчин и 410 женщин; стандартизированный показатель смертности составил 0,49 случаев на 100 тыс. населения [2].

В рекомендациях Российского профессионального общества онкогематологов и Национального гематологического общества, одобренных Национальной онкологической сетью США (англ. – National Comprehensive Cancer Network, NCCN), методом выбора для лечения больных до 50 лет с хорошим общим статусом и с рефрактерным течением ЛХ (не достигнута частичная ремиссия после окончания химиотерапевтического этапа, констатировано прогрессирование), а также для больных с первым ранним рецидивом является высокодозная химиотерапия (ХТ) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (АТСК) [7]. В зарубежных рекомендациях Национальной онкологической сети США и Европейского сообщества медицинской

онкологии (англ. – European Society for Medical Oncology, ESMO), опубликованных в 2015 и 2014 гг., соответственно, также указывается на то, что высокодозная ХТ с последующей АТСК является методом выбора и наилучшим лечением для большинства пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ЛХ [14, 19].

Согласно современным зарубежным и отечественным рекомендациям, брентуксимаб ведотин рекомендован для лечения рецидивов после высокодозной ХТ с АТСК и у больных, не являющихся кандидатами на проведение высокодозной ХТ с АТСК, при рецидиве после как минимум двух линий стандартной ХТ второй линии [7, 19]. В современных рекомендациях ESMO также подчеркивается, что брентуксимаб ведотин является одной из возможных опций лечения пациентов с рецидивирующей и рефрактерной ЛХ [14]. С молодыми больными в случае рецидива после АТСК и при сохранной химиочувствительности опухоли возможно проведение режимов сниженной токсичности с последующей аллогенной трансплантацией стволовых клеток (аллоТСК) [7, 14].

Брентуксимаб ведотин – новый препарат, который в 2015 г. еще не был зарегистрирован в России. Оценка экономической целесообразности его применения в условиях российского здравоохранения до сих пор не проводилась, что послужило предпосылкой для выполнения данной работы.

Целью данного исследования являлось выполнение клинико-экономического анализа применения брентуксимаба ведотина у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ.

Материалы и методы

Исследование выполнено в 2015 г. и проводилось в два этапа:

1. Моделирование затратной эффективности применения брентуксимаба ведотина у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ;
2. Сравнение брентуксимаба ведотина и других современных дорогостоящих препаратов, показанных для лечения онко-

логических заболеваний, по величине показателя приращения эффективности затрат (инкрементного соотношения «затраты/эффект»), рассчитанного по единой методике.

Этап 1. Моделирование затратной эффективности применения брентуксимаба ведотина

Характеристика модели

Клинико-экономический анализ применения брентуксимаба ведотина у взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ выполнен с использованием метода «затраты-эффективность» (англ. – cost-effectiveness analysis).

В марковской модели оценивались исходы и стоимость ведения двух различных групп больных с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после АТСК (см. табл. 1):

- 1) Пациенты, для которых возможно дальнейшее лечение аллоТСК;
- 2) Пациенты, которым аллоТСК не может быть проведена по медицинским показаниям.

Соответственно, в группе пациентов, для которых дальнейшее применение аллоТСК являлось возможным, брентуксимаб ведотин сравнивался с ХТ с или без лучевой терапии (ЛТ) или с ХТ с или без ЛТ с аллоТСК; в группе, для которой применение аллоТСК не являлось возможным – только с ХТ ± ЛТ (см. табл. 1). Режимы назначения и дозировки препаратов во всех сравниваемых альтернативах были одинаковыми для обеих групп пациентов.

Предпочтительный режим ХТ для анализируемых групп пациентов не определен клиническими рекомендациями [7, 14, 19]; на практике используется большой ассортимент химиотерапевтических препаратов, которые могут отличаться по эффективности и токсичности [26]. В связи с этим под ХТ в данном экономическом анализе мы понимали совокупность ряда различных схем ХТ (см. приложение, табл. П.1), которые были определены по итогам консультаций с клиническими экспертами.

Базовая марковская модель переходных состояний (см. рис. 1), использованная для прогнозирования затрат и исходов, была раз-

Группа пациентов и условия применения сравниваемых альтернативных методов лечения	Альтернативные методы лечения
Пациенты, для которых применение аллоТСК не является возможным: – первая линия терапии после АТСК при рецидиве заболевания у пациентов, для которых лечение аллоТСК не является возможным из-за возрастных ограничений (60-70 лет или более) или существенных сопутствующих заболеваний; – вторая или последующая линия после АТСК при рецидиве заболевания	1. Брентуксимаб ведотин 2. ХТ ± ЛТ
Первая линия терапии после АТСК при рецидиве заболевания у пациентов, для которых дальнейшее лечение аллоТСК является возможным	1. Брентуксимаб ведотин 2. ХТ ± ЛТ + аллоТСК 3. ХТ ± ЛТ

Таблица 1. Сравнимые методы лечения в каждой из групп пациентов.

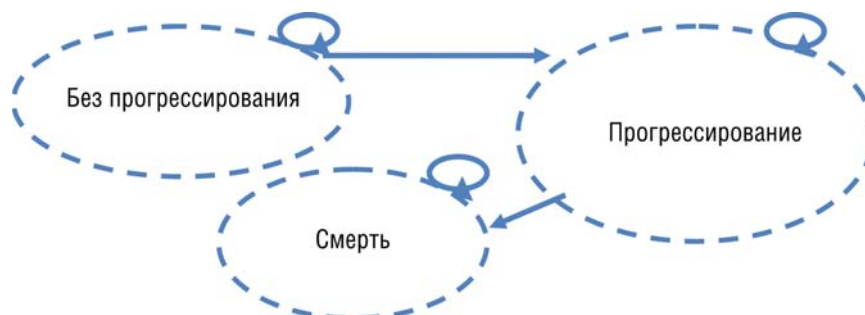


Рисунок 1. Марковская модель, использованная в анализе «затраты-эффективность» брентуксимаба ведотина у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ.

работана производителем брентуксимаба ведотина и адаптирована к условиям российского здравоохранения. Для оценки приемлемости модели в условиях отечественного здравоохранения проводились интервью с экспертами – онкогематологами. Экономическая модель предназначена для оценки долгосрочных исходов применения брентуксимаба ведотина у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ на основе результатов когортных проспективных и ретроспективных несравнительных исследований [13,15,17,18,20,22-24,28,30,32]. Окончательными исходами в модели служили число лет сохраненной жизни (англ. – life years, LY) и сохраненной качественной жизни (англ. – quality-adjusted life years, QALY).

Пациент проходит в модели через три основных состояния: без прогрессирования, прогрессирование и смерть. В состоянии «без прогрессирования» у него может наблюдаться полный или частичный ответ или стабильное заболевание (см. табл. 2).

за 50 мг флакон. Исходя из данной стоимости, затраты на приобретение препарата для проведения в среднем 9,7 циклов лечения (согласно данным исследования SG035-0003 [31], в котором оценивалась эффективность и безопасность брентуксимаба ведотина при рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ) составили 6 351 444,33 руб.

Введение брентуксимаба ведотина сопровождается проведением биохимического (полного) анализа крови и мониторингом состояния пациента в процессе и после процедуры, препарат вводится капельным способом в течение 30 мин. На основе тарифов на медицинские услуги в г. Москва [9] была рассчитана стоимость введения препарата, составившая 702,45 руб.

Другие цены на медицинские вмешательства, заложенные в базовый вариант модели, также рассчитаны на основании тарифного соглашения на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхо-

Критерии	Брентуксимаб ведотин		ХТ ± ЛТ		АллоТСК	
	Частота, %	Источник	Частота, %	Источник	Частота, %	Источник
Полный ответ	34	[17]	15	[17]	65	[24]
Частичный ответ	39	[17]	27	[17]	20	[24]
Стабильное заболевание	28	[17]	58	[17]	15	[24]

Таблица 2. Частота достижения различных вариантов ответа на терапию в состоянии «без прогрессирования».

Все затраты и исходы в модели прогнозируются на 40-летний период и дисконтируются по ставке дисконтирования 5% в год.

Оценка потребления ресурсов и расчет затрат

Расчет затрат проводился с позиции системы здравоохранения РФ. Учитывались затраты на лекарственные препараты, их введение, затраты на аллоТСК и ЛТ, затраты на наблюдение пациента после лечения и затраты, обусловленные нежелательными явлениями (НЯ).

Цены на лекарственные препараты (ЛП) определялись по данным анализа госпитальных закупок в 2015 г. В эти цены включены все налоги и сборы, установленные в РФ, то есть они являются фактическими конечными ценами потребителя. Брентуксимаб ведотин не был зарегистрирован в РФ в 2015 г., поэтому затраты на его применение рассчитывались исходя из заявленной производителем стоимости флакона, содержащего 50 мг препарата, в 3081 Евро. После пересчета в рубли по среднему курсу ЦБ за 11 мес. 2015 г. [3] с учетом НДС 10% стоимость препарата составила 227 171,37 руб.

вания г. Москва на 2015 г. от 25 декабря 2014 г. [8], а также Постановления Правительства Российской Федерации от 28 ноября 2014 г. N 1273 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов» [5].

Из данного Постановления Правительства РФ [5] следует, что курс комплексной и высокодозной ХТ, аллоТСК и ЛТ при ЛХ являются высокотехнологичной медицинской помощью (ВМП). В зависимости от группы ВМП, наименования вида ВМП, кода заболевания по МКБ-10, модели пациента, вида и метода лечения каждая из процедур может оплачиваться из средств обязательного медицинского страхования (ОМС) или из средств федерального бюджета. Исходя из анализа Постановления Правительства [5] и с учетом консультаций с клиническими экспертами, были определены виды ВМП и нормативы финансовых затрат на единицу объема предоставления медицинской помощи для каждого вмешательства, используемого в модели (см. табл. 3).

Вмешательство	Группа ВМП	Наименование вида ВМП (сокращенное)	Норматив финансовых затрат, руб.	Источник данных
Комплексная и высокодозная ХТ при ЛХ	22	Комплексная и высокодозная химиотерапия острых лейкозов, высокозлокачественных лимфом, рецидивов и рефрактерных форм лимфопролиферативных и миелолипролиферативных заболеваний	293 700,00	II раздел Приложения к Постановлению Правительства Российской Федерации от 28 ноября 2014 г. N 1273 [5]
Лучевая терапия при ЛХ	20	Комплексное лечение с применением лучевой и афферентной терапии при первичных острых и хронических лейкозах и лимфомах, рецидивах и рефрактерных формах солидных опухолей	259 000,00	II раздел Приложения к Постановлению Правительства Российской Федерации от 28 ноября 2014 г. N 1273 [5]
АллоТСК	59	Трансплантация костного мозга	2 050 000,00	II раздел Приложения к Постановлению Правительства Российской Федерации от 28 ноября 2014 г. N 1273 [5]

Таблица 3. Виды ВМП и нормативы финансовых затрат на единицу объема предоставления медицинской помощи для каждого вмешательства, используемого в модели.

При расчете затрат на различные виды ХТ использовалось следующее допущение: если стоимость химиотерапевтических препаратов и их введения превышала установленный норматив финансирования, предполагалось, что лечение одного пациента включало несколько законченных случаев госпитализации с целью полного покрытия расходов.

В базовой модели доля пациентов, для которых возможна аллотСК, и которые в итоге фактически получили данное лечение, составляет 56% [29]. В каждом марковском цикле учтены затраты на НЯ, противорвотные средства для всех видов ХТ и для брентуксимаба ведотина, на иммуносупрессивную терапию для пациентов, которые получают аллотСК, а также затраты на долгосрочное наблюдение за пациентом, включающее консультации гематолога, общий и биохимический анализы крови, ультразвуковое исследование, компьютерную и позитронно-эмиссионную томографию.

Качество жизни, связанное со здоровьем пациента

Для расчета QALY в модели используются сведения о различных состояниях здоровья для больных ЛХ, полученные из литературы [31] (см. табл. 4).

Расчет ICER

Инкрементный показатель соотношения «затраты/эффект» (англ. – incremental cost-effectiveness ratio, ICER) рассчитывался для более дорогих и более эффективных альтернатив по сравнению с самой дешевой альтернативой по формуле (1):

$$ICER = \frac{\Delta C}{\Delta E}, \quad (1)$$

где

ΔC – разность затрат на сравниваемые медицинские технологии;

ΔE – разность исходов лечения сравниваемыми медицинскими технологиями.

ΔC определяется по формуле (2):

$$\Delta C = C_{Br/аллотСК} - C_{ХТ+/-ЛТ}, \quad (2)$$

где

$C_{Br/аллотСК}$ – затрата на терапию препаратом брентуксимаб ведотин или аллотСК;

$C_{ХТ+/-ЛТ}$ – затрата на ХТ ± ЛТ.

ΔE определяется по формуле (3):

$$\Delta E = E_{Br/аллотСК} - E_{ХТ+/-ЛТ}, \quad (3)$$

где

$E_{Br/аллотСК}$ – эффективность терапии брентуксимабом ведотином или аллотСК;

$E_{ХТ+/-ЛТ}$ – эффективность ХТ ± ЛТ.

Порог готовности платить

Одним из ключевых параметров анализа экономической эффективности является сопоставление полученного результата с порогом готовности платить. Суть оценки порога готовности платить заключается в определении порогового значения расходов на один год сохраненной жизни или один год качественной жизни,

которые считаются приемлемыми. Несмотря на то, что в России отсутствует утвержденный порог готовности платить за QALY и LY, в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения порог готовности платить для стран с развивающейся экономикой может рассчитываться как трехкратное значение валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения [1]. Этот подход использовался в нашем исследовании. Для расчетов применялись данные о ВВП в РФ по данным Росстата [4], который в 2014 г. составил 70 975 800 млн руб. Средняя численность населения РФ, по данным Росстата за 2014 г. [10], составила 146,09 млн чел. Соответственно, значение порога готовности платить в 2014 г. составило 1 457 498,41 руб.

Анализ чувствительности

В заключение были проведены вероятностный и детерминированный анализы чувствительности к колебаниям значений цен и частоты достижения исходов лечения при использовании сравниваемых подходов.

Этап 2. Сравнение брентуксимаба ведотина и других современных дорогостоящих препаратов, показанных для лечения онкологических заболеваний, по величине показателя приращения эффективности затрат (инкрементного соотношения «затраты/эффект»), рассчитанного по единой методике

На втором этапе мы рассчитали показатель приращения эффективности затрат (ICER) для брентуксимаба ведотина и некоторых других дорогостоящих препаратов, показанных для лечения онкологических заболеваний, зарегистрированных и применяющихся в России.

Для обеспечения возможности объективного сравнения разных препаратов, использующихся для лечения различных заболеваний, мы произвели упрощенный расчет ICER по единой методике, заложив в расчеты только цены на лекарственные препараты (как наиболее затратоемкий компонент лечения) и оценив эффективность через наиболее значимый исход – длительность сохраненной жизни.

Для отбора препаратов сравнения проводился анализ государственных закупок препаратов на территории РФ в 2014 г. при помощи сервиса www.tenderland.ru. Отобраны препараты, показанные для лечения онкологических заболеваний, с ценой упаковки 30 тыс. руб. и более.

Далее был проведен систематический поиск публикаций о рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ) отобранных препаратов в Кокрановской библиотеке и библиографической базе данных Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

Временной диапазон поиска: не ограничен.

Дата осуществления поиска: 16.10.2015.

Фильтр (article type): randomized controlled trials.

Критерием включения публикаций о РКИ в данный анализ являлось наличие в них сведений о:

- дозировках оцениваемых препаратов;
- популяции пациентов, включенных в исследование;
- режиме дозирования изучаемых в исследовании препаратов;
- количестве курсов препаратов, фактически полученных пациентами в исследовании;
- результатах исследования по критерию общей выживаемости.

Критерий ответа	Среднее значение (±СД)	Источник
Полный ответ	0,91 (0,08)	[31]
Частичный ответ	0,79 (0,17)	
Стабильное заболевание	0,71 (0,20)	
Прогрессирование заболевания	0,38 (0,28)	

Таблица 4. Значения полезности, использованные в расчетах анализа «затраты-эффективность».

Примечание. СД – среднеквадратическое отклонение.

В результате найдено четыре публикации об открытых мульти-центровых РКИ четырех различных препаратов: бевацизумаб [27], эрибулин [21], панитумумаб [25] и кабазитаксел [12]), в которых содержались все необходимые для проведения дальнейших расчетов ICER сведения.

Учитывая отсутствие РКИ, в котором брентуксимаб ведотин напрямую бы сравнивался с плацебо или со стандартной терапией у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после АТСК, для проведения расчетов для данного препарата использовались сведения из двух когортных несравнительных исследований с одинаковой популяцией (пациенты с рецидивирующей ЛХ после АТСК, ранее получавшие различные схемы ХТ), что является допущением данного анализа: когортного проспективного несравнительного исследования SG035-0003 [16] для брентуксимаба ведотина и когортного ретроспективного несравнительного исследования Arai S. с соавт. (2013) [11] для отсутствия терапии.

Цена на брентуксимаб ведотин и сравниваемые препараты определялась по методике, использованной в анализе «затраты-эффективность».

ICER рассчитывался для каждого сравниваемого препарата в сравнении с той альтернативой, которая применялась в РКИ, что позволяло в дальнейшем сравнить по этому параметру различные анализируемые препараты. Если препарат применялся в дополнение к стандартной терапии и стандартная терапия являлась альтернативой для сравнения, затраты на нее не включали в расчеты. Затраты на плацебо принимались равными нулю.

Расчет проводили по формуле (1), при этом ΔC определяется по формуле (4):

$$\Delta C_{\text{курс}} = C_{\text{лп}}_{\text{курс}} - C_{\text{комп}}_{\text{курс}}, \quad (4)$$

где

$C_{\text{лп}}_{\text{курс}}$ – общая курсовая стоимость анализируемого ЛП;

$C_{\text{комп}}_{\text{курс}}$ – общая курсовая стоимость ЛП сравнения.

ΔE определяется по формуле (5):

$$\Delta E_{\text{курс}} = E_{\text{лп}}_{\text{курс}} - E_{\text{комп}}_{\text{курс}}, \quad (5)$$

где

$E_{\text{лп}}_{\text{курс}}$ – эффект от лечения анализируемым препаратом, продолжительность сохраненной жизни в месяцах (использовались данные из исследований);

$E_{\text{комп}}_{\text{курс}}$ – эффект от лечения препаратом сравнения, продолжительность сохраненной жизни в месяцах (использовались данные из исследований).

Результаты

Моделирование затратной эффективности брентуксимаба ведотина

Применение брентуксимаба ведотина позволяет сохранить наибольшее число лет жизни и лет качественной жизни в сравнении с другими вариантами лечения больных с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после АТСК: 2,93 и 4,80, соответственно (см. табл. 5). При этом пациенты дольше пребывают в состоянии без прогрессирования: число QALY в этом состоянии равнялось 2,16 при лечении брентуксимабом ведотином против 0,44 у ХТ ± ЛТ и 1,53 для ХТ ± ЛТ + аллоТСК (см. табл. 5).

Терапия пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после АТСК, для которых возможно применение аллоТСК, препаратом брентуксимаб ведотин имеет показатель эффективности приращения затрат в 6 680 595 руб. на один сохраненный год качественной жизни и 5 767 432 руб. на один сохраненный год жизни. У пациентов, для которых применение аллоТСК не является возможным, ICER составил 4 572 973 руб. и 5 922 378 руб., соответственно. При этом рекомендованное клиническими рекомендациями лечение ХТ ± ЛТ + аллоТСК имеет показатель эффективности приращения затрат в 2 528 968 руб. на один сохраненный год качественной жизни, но 6 360 128 руб. на один сохраненный год жизни (см. табл. 6). Оба варианта лечения – и брентуксимаба ведотина, и ХТ ± ЛТ + аллоТСК характеризуются величиной показателя приращения эффективности затрат, превышающей порог готовности платить, условно принятый равным 3-кратному ВВП на душу населения (см. рис. 2 и 3).

Выполненный вероятностный анализ чувствительности по цене и эффективности сравниваемых технологий показал, что показатель эффективности приращения затрат лечения брентуксимабом ведотином в первую очередь зависит от цены самого препарата и стоимости технологий сравнения. Остальные составляющие элементы затрат, так же как и колебания частоты достижения исходов, не оказывают значительного влияния на результаты.

Альтернативные методы лечения	QALYs				LYs	Затраты, руб.			
	БП	П	НЯ	Всего		Альтернативные методы лечения	Наблюдение пациента после лечения	НЯ	Всего
Брентуксимаб ведотин	2,16	0,81	-0,04	2,93	4,80	6 285 696	328 662	4 687	6 619 045
ХТ ± ЛТ	0,44	1,24	-0,02	1,65	3,81	335 358	391 705	37 601	764 664
ХТ ± ЛТ + аллоТСК	1,53	0,85	-0,07	2,30	4,07	1 474 931	337 060	596 288	2 408 279

Таблица 5. Исходы применения различных вариантов лечения ЛХ и затраты на них.

Примечание. БП – состояние «без прогрессирования». П – состояние «прогрессирование».

Компаратор	Пациенты, для которых применение аллоТСК является возможным		Пациенты, для которых применение аллоТСК не является возможным	
	ICER (руб./QALY)	ICER (руб./LY)	ICER (руб./QALY)	ICER (руб./LY)
Брентуксимаб ведотин	6 680 595	5 767 432	4 572 973	5 922 378
ХТ ± ЛТ	Референтное значение	Референтное значение	Референтное значение	Референтное значение
ХТ ± ЛТ + аллоТСК	2 528 968	6 360 128	Не применимо	

Таблица 6. Результаты анализа «затраты-эффективность».

Сравнение стоимости года сохраненной жизни при применении брентуксимаба ведотина и других современных препаратов для лечения тяжелых заболеваний

Результаты расчетов ICER представлены в таблице 7 и на рисунке 4; отмечены препараты, включенные и не включенные перечень ЖНВЛП 2016 г. [6].

Применение брентуксимаба ведотина при ЛХ характеризуется меньшим ICER, чем применение бевацизумаба при метастатическом почечно-клеточном раке, эрибулина при метастатическом раке молочной железы, панитумумаба при метастатической аденокарциноме толстой или прямой кишки и кабазитаксела при метастатическом кастрационно-резистентном раке предстательной железы. При этом бевацизумаб и эрибулин включены в перечень ЖНВЛП, что свидетельствует об экономической приемлемости их применения в российской системе здравоохранения.

Обсуждение

Затраты на лечение пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после АТСК в целом являются достаточно высокими. Дешевле всего из рассматриваемых методов лечения ХТ ± ЛТ, но и ее итоговая стоимость составляет 764 тыс. на одного человека. Необходимо отметить, что с позиции системы здравоохранения РФ стоимость различных видов ХТ для больных ЛХ сопоставима, так как этот вид лечения относится к ВМП и финансируется по единому нормативу. Эксперты онкогематологи в интервью отмечали различия в частоте назначения тех или иных видов ХТ в зависимости от региона, что обусловлено региональными особенностями организации лекарственного обе-

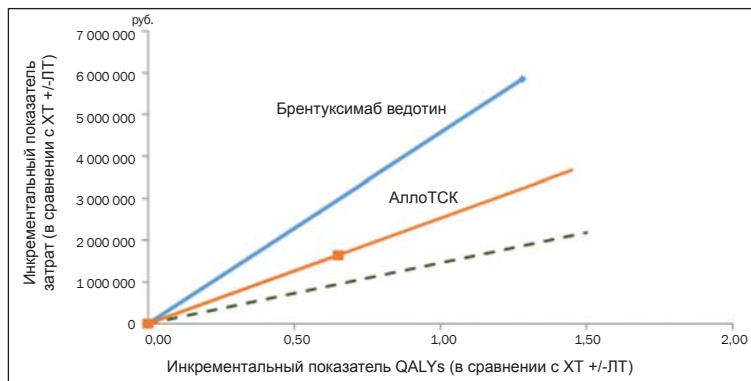


Рисунок 2. Результаты анализа у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после АТСК, для которых аллоТСК возможна, в виде отношения эффективности затрат к QALY с учетом порога готовности платить.

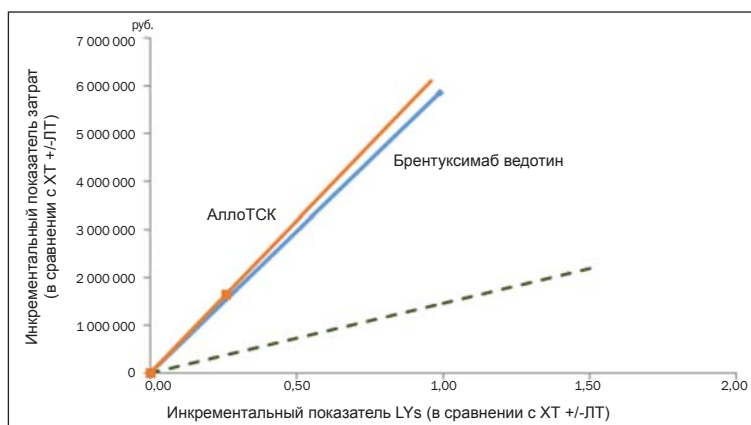


Рисунок 3. Результаты анализа у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после АТСК, для которых аллоТСК возможна, в виде отношения эффективности затрат к LY с учетом порога готовности платить.

Примечание. Прерывистой линией указан порог готовности платить.

Препарат	Показание	Источники данных для расчета ICER	ΔC , руб.	ΔEf , мес. жизни	ICER, руб./месяц жизни	Наличие в Перечне ЖНВЛП 2016 г. [6]
Брентуксимаб ведотин vs. отсутствие терапии	Рецидивирующая или рефрактерная CD30-позитивная ЛХ	[11, 16]	6 133 627,07	11,70	524 241,63	Нет
Бевацизумаб + интерферон-альфа 2b vs. интерферон-альфа 2b	Метастатическая почечно-клеточная карцинома	[27]	2 289 569,62	0,90	2 543 966,24	Да
Эрибулин vs. капецитабин	Метастатический рак молочной железы	[21]	1 292 337,80	1,40	923 098,43	Да
Панитумумаб vs. цетуксимаб	Метастатическая аденокарцинома толстой или прямой кишки	[25]	392 982,88	0,40	982 457,20	Нет
Кабазитаксел vs. митоксантрон	Метастатический кастрационно-резистентный рак простаты	[12]	1 535 115,36	2,40	639 631,40	Нет

Таблица 7. Результаты расчетов приращения курсовой стоимости, приращения эффекта и стоимости одного месяца сохраненной жизни.

спечения и традициями конкретных лечебных учреждений. Аналогичная ситуация наблюдается и с частотой назначения ЛТ, которая зависит от наличия необходимого оборудования в лечебном учреждении или регионе. Однако такие различия могут сказаться на результатах клинко-экономического анализа при его проведении

с позиции отдельных медицинских организаций, но не системы здравоохранения в целом.

Для брентуксимаба ведотина общая стоимость лечения, в первую очередь, обусловлена ценой препарата, расходы на коррекцию НЯ и наблюдение за состоянием пациента на этом фоне не-

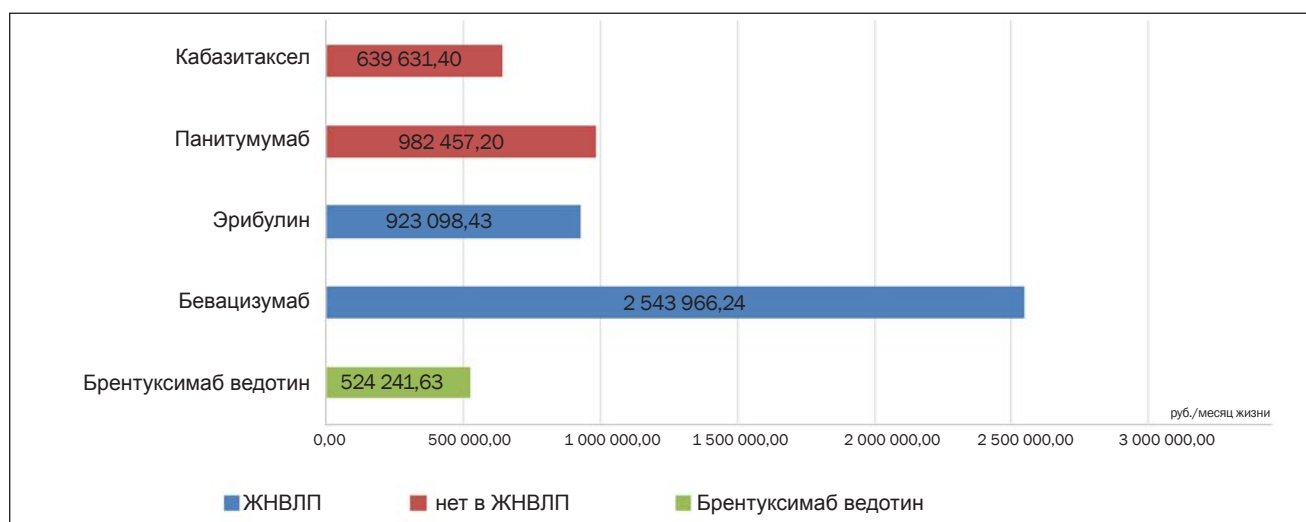


Рисунок 4. Результаты проведенного анализа по критерию стоимости одного месяца сохраненной жизни в зависимости от наличия ЛП в Перечне ЖНВЛП 2016 г. [6]

значительны. Нельзя не отметить, что итоговая стоимость применения брентуксимаба ведотина в значительной степени зависит от колебания валютных курсов, так как цена препарата на период проведения исследования номинирована в евро.

АллоТСК является одним из самых дорогостоящих и сложных методов лечения в настоящее время. В данном исследовании к пациентам, не имеющим возможность получить аллоТСК, относятся те, кто не может получить это лечение по медицинским показаниям. Однако в текущей реальной практике в РФ доступность аллоТСК низкая, и доля пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после АТСК, фактически получающих лечение аллоТСК на территории РФ, является незначительной. Зачастую пациенты ищут альтернативные методы получения помощи, изыскивают собственные средства. Процедура аллоТСК требует особых условий и специализированных учреждений, организация которых требует серьезных капитальных затрат. Эти затраты сегодня не учитываются в нормативах финансирования. Затраты государства на процедуру аллоТСК составляют только часть фактических расходов, которые, по мнению экспертов, составляют не менее 3 млн руб. Все вышеперечисленные обстоятельства трудно поддаются объективной оценке и в рамках данного исследования не учитывались. В связи с описанным выше, логично предположить, что как для пациентов, так и для отечественной системы здравоохранения в целом, применение инновационного медикаментозного лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после АТСК, будет являться предпочтительным с клинической и экономической точки зрения, нежели применяющиеся на сегодняшний день методы лечения.

Необходимо отметить, что ни отечественных, ни зарубежных исследований, оценивавших экономическую эффективность брентуксимаба ведотина у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ, найдено не было, поэтому у нас нет возможности сравнить свои результаты с полученными другими исследователями.

Из проведенного нами анализа «затраты-эффективность» следует, что при снижении стоимости брентуксимаба вероятность экономически эффективного лечения данным препаратом воз-

растает, а с учетом низкой доступности аллоТСК брентуксимаб ведотин можно рассматривать как экономически эффективную альтернативу в лечении пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после АТСК на территории РФ. Также установлено, что стоимость сохраненного месяца жизни для брентуксимаба ведотина ниже, чем для некоторых современных дорогостоящих онкологических препаратов. При достаточно высокой стоимости курса лечения брентуксимабом ведотином, следует отметить и высокий показатель приращения терапевтического эффекта, заключающийся в дополнительных 11,7 мес. сохраненной жизни пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после АТСК [11,16]. Препараты, показанные для лечения онкологических заболеваний на территории РФ, и входящие в Перечень ЖНВЛП 2016 г. [6], показали более низкое приращение клинического эффекта в сравнении с брентуксимабом ведотином (от 0,9 до 1,4 мес.), равно как и препараты, претендующие на попадание в Перечень ЖНВЛП в будущем (от 0,4 до 2,4 мес.).

Выводы

1. По результатам проведенного анализа «затраты-эффективность» установлено, что терапия пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после АТСК, для которых возможно применение аллоТСК, препаратом брентуксимаб ведотин является экономически эффективной в сравнении с принятым лечением ХТ ± ЛТ с последующей аллоТСК по показателю эффективности приращения затрат (ICER) на один сохраненный год жизни: 5 767 432 руб. и 6 360 128 руб., соответственно.

2. Стоимость сохраненного месяца жизни при применении брентуксимаба ведотина у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной CD30-позитивной ЛХ после АТСК ниже, чем у некоторых онкологических препаратов, зарегистрированных в РФ, как входящих в перечень ЖНВЛП 2016 г. [6], так и претендующих на попадание в данный перечень в будущем, что может служить дополнительным аргументом в пользу брентуксимаба ведотина при рассмотрении возможности включения данного препарата в перечень ЖНВЛП.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Схема ХТ и компоненты	Доза, мг/м ²	Продолжительность цикла, дни	Введений за один цикл	Среднее количество циклов	Размер единицы препарата, мг
GEM-P					
Гемцитабин (в/в)	1000	28	3	3,3	1000
Цисплатин (в/в)	100		1		50
Метилпреднизолон (перорально)	1000		5		120
GEM-Ox					
Гемцитабин (в/в)	1000	14	1	6,8	1000
Оксалиплатин (в/в)	100		1		100
ChIVPP					
Хлорамбуцил (перорально)	6	28	14	6,0	50
Винбластин (в/в)	6		2		5
Прокарбазин (перорально)	100		14		2500
Преднизолон (перорально)	40		14		150
Бендамустин					
Бендамустин (в/в)	90	28	2	4,9	100
BEACOPP					
Блеомицин (в/в)	10	21	1	6,4	5
Этопозид (в/в)	100		3		100
Доксорубицин (в/в)	25		1		10
Циклофосфамид (в/в)	650		1		200
Винкристин (в/в)	1,4		1		0,5
Прокарбазин (перорально)	100		7		2500
Преднизолон (перорально)	40		7		150
DHAP					
Дексаметазон (перорально)	40	21	4	3,0	10
Цисплатин (в/в)	100		1		50
Цитарабин (в/в)	2000		2		500

Таблица ПП. Схемы ХТ, использованные при моделировании затратной эффективности брентуксимаба ведотина.

Литература:

1. Зеленова О.В. Современные методы исследования порога готовности платить в сфере здравоохранения. Менеджер здравоохранения. 2011; 6. Режим доступа: <http://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-metody-issledovaniya-poroga-gotovnosti-platit-v-sfere-zdravoohraneniya>. Дата обращения: 16.10.2015.
2. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Ста-

ринского, Г.В. Петровой. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2015; 250 с.

3. Основные производные показатели динамики обменного курса рубля в январе-ноябре 2015 года, ЦБ РФ. Режим доступа: http://www.cbr.ru/statistics/print.aspx?file=credit_statistics/ex_rate_ind_15.htm&pid=svs&sid=analit. Дата обращения: 16.10.2015.

4. О производстве и использовании валового внутреннего продукта (ВВП) за 2014 г., Росстат 2015 г. Режим доступа: <http://>

www.gks.ru/bgd/free/b04_03/lsswww.exe/Stg/d05/18vvp2.htm. Дата обращения: 16.10.2015.

5. Постановление Правительства Российской Федерации от 28 ноября 2014 г. N 1273 «О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов».

6. Распоряжение Правительства РФ от 26 декабря 2015 г. № 2724-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2016 год, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Режим доступа: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_192036/. Дата обращения: 16.10.2015.

7. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под руководством проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко. М. 2014; 128 с.

8. Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2015 год от 25 декабря 2014 г. Режим доступа: http://www.mgfoms.ru/system/files/tarifnoe_soglasenie_territorialnoy_oms_2015_god.pdf. Дата обращения: 16.10.2015.

9. Тарифы на медицинские услуги Московского городского реестра медицинских услуг в системе ОМС Тарифы на медицинские услуги, введенные в действие с 01.10.2014. Режим доступа: <http://www.mgfoms.ru/system/files/fokt1014.xls>. Дата обращения: 16.10.2015.

10. Численность населения Российской Федерации по муниципальным образованиям в 2014 г. Росстат 2015 г. Режим доступа: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/af88ea004d56a39ab251f2bafc3a6fce. Дата обращения: 16.10.2015.

11. Arai S., Fanale M., DeVos S. et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma*. 2013 Nov; 54 (11): 2531-3. DOI: 10.3109/10428194.2013.798868. Epub 2013 Jun 5.

12. De Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2; 376 (9747): 1147-54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.

13. Diehl V., Sieber M., Ruffer U. et al. BEACOPP: an intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin disease. The German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Ann Oncol*. 1997; (2): 143-8.

14. Eichenauer D.A., Engert A., André M. et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep; 25 Suppl 3: iii70-5. DOI: 10.1093/annonc/mdl181. Epub 2014 Jul 25.

15. El Gnaoui T., Dupuis J., Belhadj K. et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol*. 2007; (8): 1363-8.

16. Gopal A.K., Chen R., Smith S.E. et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015 Feb 19; 125 (8): 1236-43. DOI: 10.1182/blood-2014-08-595801. Epub 2014 Dec 22.

17. Gopal A., Chen R., Smith S. et al. Three-Year Follow-Up Data and Characterization Of Long-Term Remissions From An Ongoing Phase 2 Study Of Brentuximab Vedotin In Patients With Relapsed Or Refractory Hodgkin Lymphoma. American Society of Hematology Meeting 2013, abstract №4382. Режим доступа: <https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/Paper57589.html>. Дата обращения: 16.10.2015.

18. Heider A., Niederle N. Efficacy and toxicity of bendamustine in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin lymphomas. *Anticancer Drugs*. 2001; 9: 725-9.

19. Hoppe R.T., Advani R.H., Ai W.Z. et al. Hodgkin lymphoma, version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 May; 13 (5): 554-86.

20. Josting A., Rudolph C., Reiser M. et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin disease. *Ann Oncol*. 2002; 10: 1628-35.

21. Kaufman P.A., Awada A., Twelves C. et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20; 33 (6): 594-601. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.4892. Epub 2015 Jan 20.

22. Martinez C., Canals C., Alessandrino E.P. et al. Relapse of Hodgkin's lymphoma after autologous stem cell transplantation (ASCT): identification of prognostic factors predicting outcome. Presentation at the 8th International Symposium on Hodgkin Lymphoma (ISHL), Cologne, October 26th.

23. Martinez C., Canals C., Sarina B. et al. Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol*. 2013 Sep; 24 (9): 2430-4. DOI: 10.1093/annonc/mdt206. Epub 2013 May 26.

24. Ng M., Waters J., Cunningham D. et al. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone (GEM-P) is an effective salvage regimen in patients with relapsed and refractory lymphoma. *Br J Cancer*. 2005 (8): 1352-7.

25. Price T.J., Peeters M., Kim T.W. et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014 May; 15 (6): 569-79. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70118-4. Epub 2014 Apr 14.

26. Radford J., McKay P., Peggs K. et al. Treatment pathways and resource use associated with the management of recurrent Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. Presented at the 9th International Symposium on Hodgkin Lymphoma (ISHL), Cologne, Germany, October 2013.

27. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2010 May 1; 28 (13): 2137-43. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.5561. Epub 2010 Apr 5.

28. Robinson S.P., Sureda A., Canals C. et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica*. 2009 Feb; 94 (2): 230-8. DOI: 10.3324/haematol.13441. Epub 2008 Dec 9.

29. Sarina B., Castagna L., Farina L. et al. Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability. *Blood*. 2010; 115 (18): 3671-7.

30. Selby P., Patel P., Milan S. et al. ChIVPP combination chemotherapy for Hodgkin disease: long-term results. *Br J Cancer*. 1990; 2: 279-85.

31. Swinburn et al. Health state utilities for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma (HL) and systemic anaplastic large-cell lymphoma (sALCL). Poster presented at the 17th Congress of the European Hematology Association (EHA). 2012 June 14-17; Amsterdam.

32. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 20; 30 (18): 2183-9. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0410. Epub 2012 Mar 26.

References:

1. Zelenova O.V. *Menedzher zdravookhraneniya*. 2011; 6. Rezhim dostupa: <http://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-metody-issledovaniya-poroga-gotovnosti-platit-v-sfere-zdravookhraneniya>. Data obrashcheniya: 16.10.2015.
2. Malignancies in Russia in 2013 (morbidity and mortality). Ed. A.D. Caprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow Research Institute of Oncology named after PA Herzen Ministry of Health of Russia [*Zlo-kachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevae-most' i smertnost')*]. Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoi. MNIOL im. P.A. Gertsena – filial FGBU «FMITs im. P.A. Gertse-na» Minzdrava Rossii (in Russian)]. 2015; 250 s.
3. Basic derived indicators of the dynamics of the exchange rate of the ruble in January-November 2015, the Central Bank of the Russian Federation [*Osnovnye proizvodnye pokazateli dinamiki obmennogo kursa rublya v yanvare-noyabre 2015 goda, TsB RF (in Russian)*]. URL: http://www.cbr.ru/statistics/print.aspx?file=credit_statistics/ex_rate_ind_15.htm&pid=svs&sid=analit. Accessed: 16.10.2015.
4. On the production and use of gross domestic product (GDP) for 2014, Rosstat 2015 [*O proizvodstve i ispol'zovanii valovogo vnutren-nego produkta (VVP) za 2014 g., Rosstat 2015 g. (in Russian)*]. URL: http://www.gks.ru/bgd/free/b04_03/lsswww.exe/Stg/d05/18vvp2.htm. Accessed: 16.10.2015.
5. Russian Federation Government Resolution dated November 28, 2014 N 1273 "About state guarantees of rendering free medical care to citizens for 2015 and the planning period of 2016 and 2017" [*Post-anovlenie Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii ot 28 noyabrya 2014 g. N 1273 «O programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoi pomoshchi na 2015 god i na planovyi period 2016 i 2017 godov» (in Russian)*].
6. Decree of the Russian Government dated 26 December 2015 № 2724-r "On approval of the list of vital and essential drugs for 2016, as well as lists of drugs for medical use and minimal assortment of drugs needed for medical care." [*Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 26 dek-abrya 2015 g. № 2724-r «Ob utverzhdenii perechnya zhizненно neob-khodimyykh i vazhneishikh lekarstvennykh preparatov na 2016 god, a takzhe perechnei lekarstvennykh preparatov dlya meditsinskogo prim-eneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennykh preparatov, neobkhodimyykh dlya okazaniya meditsinskoi pomoshchi» (in Rus-sian)*]. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_192036/. Accessed: 16.10.2015.
7. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders. Under the guidance of prof. IV Poddub-naya, prof. VG Savchenko [*Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolevaniy. Pod rukovod-stvom prof. I.V. Poddubnoi, prof. V.G. Savchenko (in Russian)*]. Mos-cow. 2014; 128 s.
8. Tariff agreement for the payment of medical assistance for the territorial program of compulsory health insurance the city of Moscow for 2015 on December 25, 2014 [*Tarifnoe soglasenie na oplatu meditsinskoi pomoshchi, okazyvaemoy po territorial'noi programme obyazatel'nogo meditsinskogo strakhovaniya goroda Moskvy na 2015 god ot 25 dekabrya 2014 g. (in Russian)*]. URL: http://www.mgfoms.ru/system/files/tarifnoe_soglasenie_territorialnoy_oms_2015_god.pdf. Accessed: 16.10.2015.
9. Fees for medical services Moscow city registry of medical ser-vices in the CHI system tariffs for medical services, entered into force on 01.10.2014. [*Tarif na meditsinskie uslugi Moskovskogo gorodsk-ogo reestra meditsinskikh uslug v sisteme OMS Tarify na meditsinskie uslugi, vvedennyye v deystvie s 01.10.2014 (in Russian)*]. URL: <http://www.mgfoms.ru/system/files/fokt1014.xls>. Accessed: 16.10.2015.
10. The number of Russian population by municipalities in 2014 Rosstat 2015 [*Chislennost' naseleniya Rossiiskoi Federatsii po munitsipal'nyy obrazovaniyam v 2014 g. Rosstat 2015 g. (in Rus-sian)*]. URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/ross-tat/ru/statistics/publications/catalog/afc8ea004d56a39ab251f2baf-c3a6fce. Accessed: 16.10.2015.
11. Arai S., Fanale M., DeVos S. et al. Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hema-topoietic cell transplant. *Leuk Lymphoma*. 2013 Nov; 54 (11): 2531-3. DOI: 10.3109/10428194.2013.798868. Epub 2013 Jun 5.
12. De Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Oct 2; 376 (9747): 1147-54. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
13. Diehl V., Sieber M., Ruffer U. et al. BEACOPP: an intensified che-motherapy regimen in advanced Hodgkin disease. The German Hodg-kin Lymphoma Study Group. *Ann Oncol*. 1997; (2): 143-8.
14. Eichenauer D.A., Engert A., André M. et al. Hodgkin's lympho-ma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014 Sep; 25 Suppl 3: iii70-5. DOI: 10.1093/an-nonc/ndu181. Epub 2014 Jul 25.
15. El Gnaoui T., Dupuis J., Belhadj K. et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol*. 2007; (8): 1363-8.
16. Gopal A.K., Chen R., Smith S.E. et al. Durable remissions in a pivotal phase 2 study of brentuximab vedotin in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2015 Feb 19; 125 (8): 1236-43. DOI: 10.1182/blood-2014-08-595801. Epub 2014 Dec 22.
17. Gopal A., Chen R., Smith S. et al. Three-Year Follow-Up Data and Characterization Of Long-Term Remissions From An Ongoing Phase 2 Study Of Brentuximab Vedotin In Patients With Relapsed Or Refractory Hodgkin Lymphoma. American Society of Hematology Meeting 2013, abstract №4382. URL: <https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/Paper57589.html>. Accessed: 16.10.2015.
18. Heider A., Niederle N. Efficacy and toxicity of bendamustine in patients with relapsed low-grade non-Hodgkin lymphomas. *Anticancer Drugs*. 2001; 9: 725-9.
19. Hoppe R.T., Advani R.H., Ai W.Z. et al. Hodgkin lymphoma, ver-sion 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 May; 13 (5): 554-86.
20. Josting A., Rudolph C., Reiser M. et al. Time-intensified dexa-methasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin disease. *Ann Oncol*. 2002; 10: 1628-35.
21. Kaufman P.A., Awada A., Twelves C. et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20; 33 (6): 594-601. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.4892. Epub 2015 Jan 20.
22. Martinez C., Canals C., Alessandrino E.P. et al. Relapse of Hodg-kin's lymphoma after autologous stem cell transplantation (ASCT): identification of prognostic factors predicting outcome. Presentation at the 8th International Symposium on Hodgkin Lymphoma (ISHL), Co-logne, October 26th.
23. Martinez C., Canals C., Sarina B. et al. Identification of prognos-tic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relaps-ing after autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol*. 2013 Sep; 24 (9): 2430-4. DOI: 10.1093/annonc/mdt206. Epub 2013 May 26.
24. Ng M., Waters J., Cunningham D. et al. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone (GEM-P) is an effective salvage regimen in patients with relapsed and refractory lymphoma. *Br J Cancer*. 2005 (8): 1352-7.
25. Price T.J., Peeters M., Kim T.W. et al. Panitumumab versus ce-tuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multi-centre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014 May; 15 (6): 569-79. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70118-4. Epub 2014 Apr 14.

26. Radford J., McKay P., Peggs K. et al. Treatment pathways and resource use associated with the management of recurrent Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. Presented at the 9th International Symposium on Hodgkin Lymphoma (ISHL), Cologne, Germany, October 2013.

27. Rini B.I., Halabi S., Rosenberg J.E. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2010 May 1; 28 (13): 2137-43. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.5561. Epub 2010 Apr 5.

28. Robinson S.P., Sureda A., Canals C. et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica.* 2009 Feb; 94 (2): 230-8. DOI: 10.3324/haematol.13441. Epub 2008 Dec 9.

29. Sarina B., Castagna L., Farina L. et al. Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability. *Blood.* 2010; 115 (18): 3671-7.

30. Selby P., Patel P., Milan S. et al. CHVPP combination chemotherapy for Hodgkin disease: long-term results. *Br J Cancer.* 1990; 2: 279-85.

31. Swinburn et al. Health state utilities for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma (HL) and systemic anaplastic large-cell lymphoma (sALCL). Poster presented at the 17th Congress of the European Hematology Association (EHA). 2012 June 14-17; Amsterdam.

32. Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012 Jun 20; 30 (18): 2183-9. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0410. Epub 2012 Mar 26.

Сведения об авторах:

Хачатрян Георгий Рубенович – научный сотрудник Центра оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, младший научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ. Адрес: проспект Вернадского, д. 82 стр.1, Москва, Russia, 119571. Тел.: +7(499)9569528. E-mail: gkh@hta-rus.ru

Федяев Денис Валерьевич – научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ. Адрес: Настасьинский пер., д.3, стр.2 Москва, Russia, 127006 Тел.: +7(495)6998965. E-mail: denis.fedyayev@gmail.com

Авксентьева Мария Владимировна – д.м.н., заместитель директора Центра оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, ведущий научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, профессор Высшей школы управления здравоохранением Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Адрес: проспект Вернадского, д. 82 стр.1, Москва, Russia, 119571. Тел.: +7(499)9569528. E-mail: avksent@yahoo.com

Домбровский Владислав Сергеевич – научный сотрудник Центра оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ. Адрес: проспект Вернадского, д. 82 стр.1, Москва, Russia, 119571. Тел.: +7(499)9569528. E-mail: dombrovslad@gmail.com

About the authors:

Khachatryan Georgii Rubenovich – researcher at the Center for Health Technology Assessment of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, junior researcher of the Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of the Russian Federation. Address: Vernadskogo prospect, 82-1, Moscow, Russia, 119571. Tel.: +7(499)9569528. E-mail: gkh@hta-rus.ru

Fedyayev Denis Valeryevich – researcher of the Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of the Russian Federation. Address: Nastasyinskiy per., 3k2, Moscow, Russia, 127006. Tel.: +7(495)6998965. E-mail: denis.fedyayev@gmail.com

Avxentyeva Maria Vladimirovna – PhD, DSc, deputy director of the Center for Health Technology Assessment of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, leading researcher of the Center for Healthcare Funding of the Financial Scientific Research Institute at the Ministry of Finance of the Russian Federation, professor at the Higher School of Health Administration of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Address: Vernadskogo prospect, 82-1, Moscow, Russia, 119571. Tel.: +7(499)9569528. E-mail: avksent@yahoo.com

Dombrovskii Vladislav Sergeevich – researcher at the Center for Health Technology Assessment of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. Address: Vernadskogo prospect, 82-1, Moscow, Russia, 119571. Tel.: +7(499)9569528. E-mail: dombrovslad@gmail.com

Фармакоэкономические аспекты применения руфинамида при синдроме Леннокса-Гасто

Мазина Н.К., Мазин П.В., Кислицын Ю.В., Маркова Е.М.

ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава РФ

Резюме

Среди эпилептических энцефалопатий синдром Леннокса-Гасто считается одним из наиболее тяжелых. Проявляясь чаще всего в детском возрасте, это заболевание приводит к ранней инвалидизации и отставанию в умственном развитии, а также сопряжено со значительными затратами на лечение больных и на уход за ними. В РФ может насчитываться от 1400 до 9240 человек, страдающих синдромом Леннокса-Гасто. Руфинамид является одним из мощных средств адъювантной терапии при этом синдроме. Для оценки его эффективности при данном заболевании предпринят систематический обзор публикаций по клиническим исследованиям, из которых для генерации объединенных групп и мета-анализа отобрано 11 статей. Выяснилось, что руфинамид в качестве дополнения к базисной терапии значительно увеличивает шансы успешного результата ($ОШ=3,1$ [2,0;4,9], $p=0,000$). Фармакоэкономическое моделирование по типу «дерева решений» позволило установить, что дополнительное к базисной терапии назначение руфинамида в схемы ведения больных с синдромом Леннокса-Гасто снижает общие издержки лечения и содержания таких больных с минимальными влияниями на бюджет.

Ключевые слова

Эпилепсия, медикаментозная резистентность, синдром Леннокса-Гасто, детская эпилепсия, антиэпилептические лекарства, руфинамид, мета-анализ, фармако-экономическое моделирование, модель «дерево решений».

Статья поступила: 20.01.2016 г.; в доработанном виде: 26.02.2016 г.; принята к печати: 17.03.2016 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

Мазина Н.К., Мазин П.В., Кислицын Ю.В., Маркова Е.М. Фармакоэкономические аспекты применения руфинамида при синдроме Леннокса-Гасто. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2016; 1: 15-22.

PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF RUFINAMIDE USE FOR THE LENNOX-GASTAUT SYNDROME TREATMENT

Mazina N.K., Mazin P.V., Kislitsin Yu.V., Markova E.M.

Kirov State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation

Summary

Among epileptic encephalopathies, the Lennox-Gastaut syndrome is considered to be one of the most severe. It is a childhood-onset disease that leads to early disability and mental retardation and is associated with significant costs of medical care and patient nursing. In the Russian Federation, the supposed number of patients with the Lennox-Gastaut syndrome is between 1400 and 9240 people. Rufinamide is one of the most powerful agents being used for the adjuvant therapy of this syndrome. In order to evaluate the efficacy of the drug in this pathology, a systematic review of publications of the results of the respective clinical studies was performed. Eleven articles were selected for generation of pooled groups and meta-analysis. Rufinamide used as an adjunctive therapy has been shown to substantially increase the chances of successful result ($HR=3.1$ [2.0; 4.9], $p=0.000$). Pharmacoeconomic modelling (a decision tree type) allowed revealing that the use of rufinamide adjunctive therapy for the Lennox-Gastaut syndrome reduces total costs of treatment and nursing of these patients with minimum effect on the budget.

Key words

Epilepsy, drug resistance, Lennox-Gastaut syndrome, children-onset epilepsy, antiepileptic drugs, rufinamide, meta-analysis, pharmacoeconomic modelling, "decision-tree" model.

Received: 20.01.2016; **in the revised form:** 26.02.2016; **accepted:** 17.03.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Mazina N.K., Mazin P.V., Kislitsin Yu.V., Markova E.M. Pharmacoeconomic evaluation of rufinamide use for the Lennox-Gastaut syndrome treatment. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2016; 1: 15-22 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. K. Marksa, 112, Kirov, Russia, 610020.

E-mail address: espmaz@kirov-gma.ru. (Mazina N.K.).

Введение

Среди различных форм эпилепсии и (более тесно) связанных с возрастом эпилептических энцефалопатий синдром Леннокса-Гасто (Lennox-Gastaut), упоминаемый в профильной неврологической периодике с 1969 г., считается одним из самых тяжелых и затратных в плане лечения и ухода за больными [9,19,32]. В современном виде консенсус по данному диагнозу подразумевает обязательное наличие трех признаков: характерные комплексы «острая-медленная волна» менее 2,5 Гц в интериктальном периоде на ЭЭГ, частые эпилептические припадки различных типов, поддержка психического и умственного развития с трудностями обучения у детей [5,9,19]. Чаще всего синдром Леннокса-Гасто (СЛГ) проявляется в раннем детском возрасте, хотя иногда манифестирует и у взрослых [10]. Заболевание может иметь различные врожденные и приобретенные причины (генетические, метаболические, травматические, постинфекционные, опухолевые и др.) [9,19]. При СЛГ случаются судорожные приступы тонического, тонико-клонического, миоклонического, парциального типов, а также абсансы [7,13,26]. Наибольшую опасность представляют собой атонические и тонико-атонические приступы, поскольку они сопряжены с внезапными падениями и серьезными травмами [9].

Частота СЛГ как в России, так и во всем мире колеблется от 1-4 до 6,6% всех форм эпилепсии у детей [9]. Приблизительные оценки по регионам и средневзвешенные расчетные данные свидетельствуют, что в нашей стране примерно 140000 детей в возрасте до 14 лет страдают активной эпилепсией (35% от ориентировочного количества больных эпилепсией в России [6]). Следовательно среди них общее количество больных СЛГ детей может колебаться от 1400 до 9240 человек. Заболевание весьма редкое, что очень затрудняет ведение целенаправленной статистики по его течению, прогнозу, разработке лечебных стратегий, а также оценку связанных с ними ресурсных и фармако-экономических факторов. В частности, очень сложно организовать поток больных с этим диагнозом и концентрацию их в нескольких клинических центрах, чтобы обеспечить удовлетворительный дизайн сравнительных исследований и достаточную численность групп сравнения при испытаниях новых методов лечения [6,24]. Именно поэтому в мировой медицинской литературе очень мало сравнительных рандомизированных контролируемых исследований по терапии СЛГ, преобладают работы на малочисленных группах и ретроспективные наблюдательные исследования без контрольных контингентов [18,20-23,25,27,29,31].

Между тем, большинство клиницистов-неврологов сходятся в неблагоприятных оценках прогноза при СЛГ. Около 90% детей с таким диагнозом страдают умственным недоразвитием, у 80% приступы продолжаются в течение всей оставшейся жизни [32]. Психиатрические и поведенческие отклонения при данном синдроме требуют постоянного интенсивного ухода за больными. Смертность при СЛГ высока и обусловлена как несчастными случаями во время приступов, так и сопутствующими неврологическими проблемами. Около 10% детей с этим комплексом симптомов умирают до достижения 11-летнего возраста. Многим требуются сиделки, помощники для любой повседневной активности и ухода на всю оставшуюся жизнь, из-за опасности падений и травм передвижение становится возможным только в инвалидной коляске. Лишь 5% заболевших детей по мере взросления избавляются от тяжелых приступов и достигают почти нормального психического развития, позволяющего жить самостоятельно [19].

По данным зарубежных исследователей, среднегодовые затраты на лекарства для лечения одного ребенка с эпилепсией в 2009 г. составляли \$4553 – \$6379, тогда как лечение среднестатистического ребенка без эпилепсии обходилось в \$1976 за год [30].

Таким образом, СЛГ обладает признаками тяжелого орфанного заболевания и представляет собой не только медико-социальную проблему, сопряженную с нагрузкой на бюджеты публичных систем здравоохранения и социальной поддержки. Это в том числе и пример особо сложной клинико-исследовательской задачи, требующей преодоления специфических организационных и ресурсных трудностей для разработки и внедрения новых технологий фармакологической коррекции в режиме соответствия стандартам доказательной медицины. В частности, за последние 20 лет для лечения рассматриваемой тяжелой формы эпилепсии предлагались многие лекарственные препараты, преимущественно в составе комплексных схем терапии [12,26,28]. Одним из самых перспективных является руфинамид, который в наши дни применяется как адъювантное средство для терапии СЛГ и с 2015 г. доступен на рынке РФ [1]. В 2013 г. лечение СЛГ в США снизилось до \$ 5501/чел./год [17], благодаря современным препаратам руфинамиду и клобазану, которые смогли обеспечить более полный контроль за приступами и увеличить частоту их полного прекращения до 4-10%.

Цель данной работы – систематизировать имеющиеся в мировой научной литературе данные по эффективности руфинамида при лечении синдрома Леннокса-Гасто, провести мета-анализ релевантных публикаций и первичную фармако-экономическую оценку применения этого лекарственного средства у детей 4 лет.

Материалы и методы

Посредством целевого поиска научно-практической литературы в доступных медико-клинических базах данных и периодики были найдены 120 публикаций, из которых для целей систематического обзора были использованы 11 статей, в т.ч. 9 соответствовали следующим критериям:

1. Руфинамид назначался в качестве адъювантной терапии при тяжелой форме эпилепсии, синдроме Леннокса-Гасто (СЛГ) в дополнение к другим анти-эпилептическим лекарствам (АЭЛ) при их незначительной эффективности (группы АЭЛ+Р). Большинство пациентов имели опыт приема большого количества различных антиконвульсантов и последующего отказа от использования наименее эффективных. При «вхождении» в исследование пациенты уже принимали одновременно от 1 до 6 других АЭЛ (в подавляющем большинстве случаев 2-3) комбинацией из следующих препаратов: вальпроаты, ламотриджин, топирамат, клобазам, карбамазепин, зонисамид, клоназепам, левитирацетам, бензодиазепины, фенитоин (группы АЭЛ). Назначение этих средств невропатологами производилось ранее с учетом индивидуально-типологических особенностей больных детей. Поэтому выделить какие-то устойчивые наиболее популярные комбинации для их оценки статистическими методами в аспекте особых взаимодействий с «наслаиваемым» на эти схемы руфинамидом не представлялось возможным.

2. Назначение руфинамида производили плавной постепенной титрацией с выходом на курсовые дозы в течение 10-14 дней. Курсовые дозы зависели от массы тела пациентов и составляли в среднем 25-55 мг/кг/день. При одновременном применении вальпроатов, которые замедляют экскрецию руфинамида, средние суточные дозы были меньше и колебались около 20-38 мг/кг/день.

3. Конечными точками во всех исследованиях являлось количество (процент) пациентов, у которых в результате лечения удавалось достигнуть уменьшения приступов на 50% и более («респондеры»). Другие типичные для исследований подобного рода конечные точки – медианная редукция частоты приступов – для целей мета-анализа в формате данной работы оказались непригодны. Как диагноз СЛГ, так и типы приступов при дизайне конечных точек верифицировали в соответствии с последней редакцией ILAE (International League Against Epilepsy).

4. Дизайн всех включенных в мета-анализ исследований имел сходную структуру. Перед назначением руфинамида производили оценку базового клинического статуса в течение 1 мес. с определением частоты и типов эпилептических приступов с помощью непосредственных наблюдений, либо анамнестически (в т.ч. по дневникам учета). Далее следовал титрационный период увеличения дозы руфинамида (или плацебо/других экспериментальных АЭЛ для контрольных групп), который добавляли к комбинации препаратов типичной практики. После того как ежедневная дозировка руфинамида выходила на стабильную средне-курсовую отметку, прием продолжали в течение нескольких месяцев (чаще всего трех, в ряде исследований дольше). Затем следовало достижение конечной точки, в которой измеряли частоты приступов у больных экспериментальной и контрольной групп по типам в течение последнего месяца лечения и сопоставляли с показателями базового клинического статуса. В числе девяти отобранных статей в мета-анализ вошли как двойные-слепые контролируемые исследования [20,27], так и несколько ретроспективных наблюдательных исследований без сравнительной статистики [18,20-23, 25,27,29,31]. Контрольные группы с назначением препаратов типичной практики в работах [26,28] соответствовали всем перечисленным выше критериям включения в мета-анализ, за исключением добавления в схему терапии руфинамида. Эти контрольные контингенты также объединили в общую группу контроля для оценки шансов и их 95% доверительных интервалов в процессе мета-анализа.

По формальному соответствию перечисленным критериям включения от контрольных групп в независимых исследованиях [20,27] не отличались и экспериментальные группы более ранних исследований [26,28], посвященные, соответственно, сравнительным клиническим испытаниям топирамата и ламотриджина при СЛГ. Поэтому мета-анализ со сравнением количества «респондеров» в группах с назначением и без назначения руфинамида был выполнен в двух вариантах:

- сборная группа больных с СЛГ, получавших руфинамид (9 исследований [18,20-23,25,27,29,31], N=250) против «малой» контрольной группы из исследований [20,27] (N=89).
- против «большой» контрольной группы из исследований [20,27] в сумме с «экспериментальными» группами от [26,28] (N=216).

Значения отношений шансов (ОШ) и их 95% доверительные интервалы (95%ДИ) вычисляли с использованием данных по количеству респондеров с более чем двукратным уменьшением частоты припадков, представленном в публикациях с помощью программы Effect Size Calculator [3]. Графическое представление результатов в виде блочной диаграммы (диаграммы типа “forest plot”) проводили в Microsoft Excel.

Результаты

Во всех источниках литературы, отобранных для систематического обзора, авторы отмечали неизменные позитивные адъювантные свойства руфинамида, которые заключались в достижении устойчивого контроля над приступами, увеличении числа пациентов с более чем двукратным уменьшением частоты приступов, достижения случаев устойчивой ремиссии у 6-10% пациентов на протяжении 1-2 лет наблюдений. Повышение абсолютной и относительной пользы руфинамида, вычисленное по опубликованным частотным характеристикам [24] относительно более чем двукратного снижения частоты любых приступов при СЛГ, превышало 20 и 25% соответственно. Сравнительный анализ значений ОШ и их 95% ДИ по наиболее сходным по дизайну рандомизированным клиническим исследованиям [20,27] указал на более чем восьмикратное повышение вероятности позитивных результатов лечения в пользу руфинамида (см. рис. 1) по сравнению с таковыми при использовании ламотриджина, который в настоящее время доминирует как препарат второй линии при лечении СЛГ [26]. Топирамат [28] в этой системе координат также повышал шансы позитивного исхода, однако нижний 95% ДИ пересекал линию нулевого эффекта $IgOШ=1,0$, что свидетельствовало о статистической недостоверности полученных эффектов.

Поскольку дизайн исследования с «малым» контролем из двух контрольных групп оригинальных исследований [20,27] существенно уступал по численности сборной группе больных с терапией руфинамидом, в целях увеличения статистической мощности и «анализа устойчивости» был предпринят вариант «укрупнения» контрольного контингента за счет более ранних клинических исследований ламотриджина [26] и топирамата [28].

Определение ОШ и 95% ДИ по частотным характеристикам групп руфинамида (N=250) и базисной терапии сопоставимыми по численности (N=216) сместило абсолютное значение ОШ до значения 3,1, однако повысило статистическую достоверность этого показателя, поскольку диапазон его колебаний уменьшился (см. рис. 1). Таким образом, дополнительное введение руфинамида к препаратам второй линии при лечении фармакорезистентной эпилептической энцефалопатии СЛГ в качестве адъюванта как минимум втрое способен повысить вероятность уменьшения частоты приступов и наступления устойчивой ремиссии.

Результаты клинко-экономических исследований российских авторов [6] показывают, что среднегодовые затраты на АЭЛ при СЛГ в 2009 г. составили 40303 руб./чел. (с поправкой на инфляцию [4] в 2016 г. – 72868 руб.). При этом снижение частоты при-

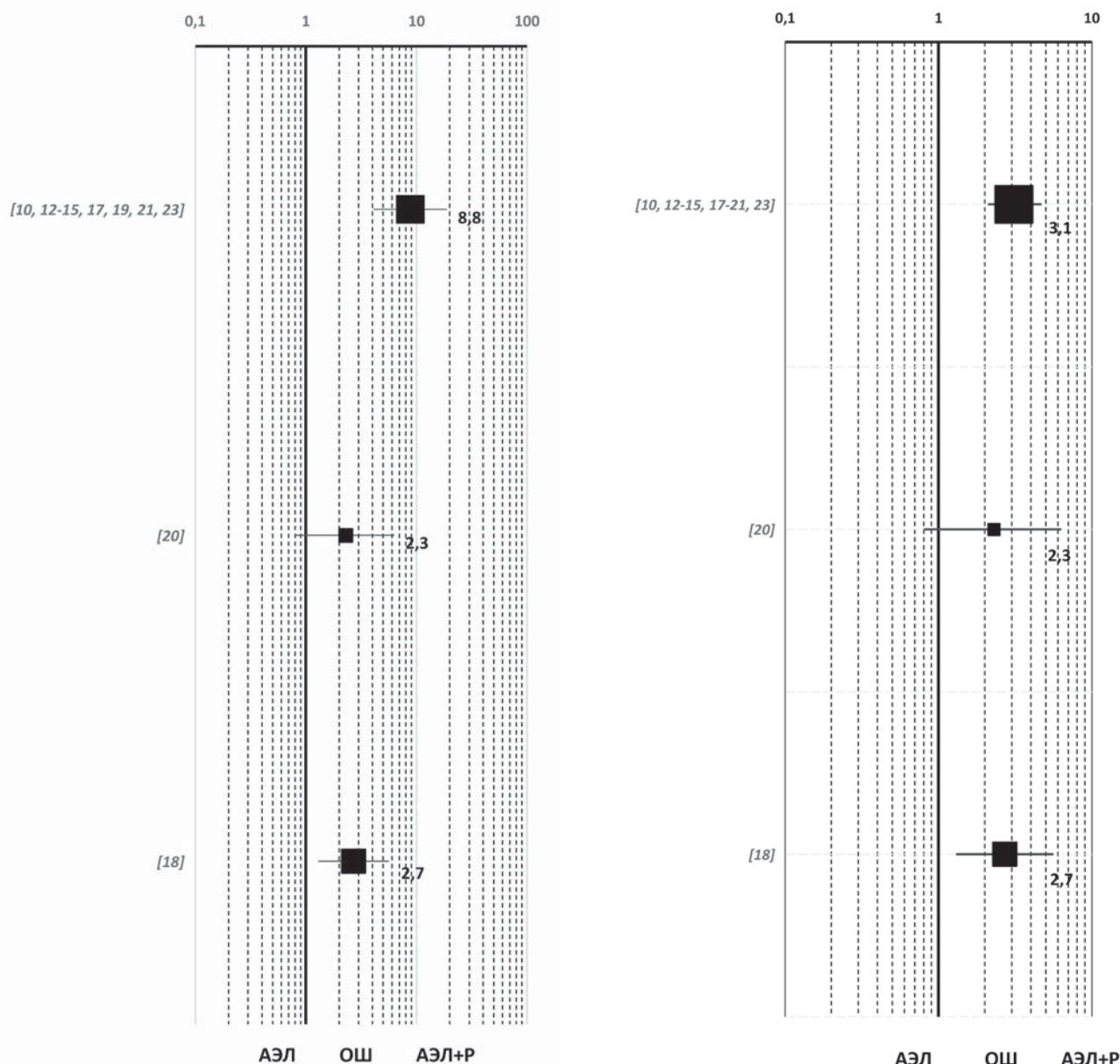


Рисунок 1. Отношение шансов (ОШ) на более чем двукратное снижение частоты приступов при синдроме Леннокса-Гасто под влиянием дополнительного введения руфинамида к препаратам базисной терапии.

Изменчивость ОШ представлена в логарифмическом исчислении. Ось абсцисс – значения десятичного логарифма ОШ и 95% ДИ – горизонтальные линии по обе стороны точек; ось ординат – источники информации о величине клинического эффекта (ссылки на литературу), вертикальная сплошная линия со значением логарифма 1 – линия нулевого эффекта, площадь точек соответствует количеству пациентов, включенных в исследование и закончивших его.

ступов более чем на 50% (статус «респондера») достигалось в 43% случаев, и недостаточная эффективность наблюдалась в 57% случаев [13]. По этим данным полная ремиссия не регистрировалась даже при интенсивной политерапии вальпроатами в сочетании с топирамамом и ламотриджином на максимально переносимых дозах. Было подсчитано, что при потере контроля над приступами минимальная среднегодовая стоимость АЭЛ для одного, не ставшего «респондером», ребенка с СЛГ увеличивалась на 42657 руб. [13] (с поправкой на инфляцию [4] в 2016 г. – на 77124 руб.) и, следовательно, возрастала примерно до 82961 руб. (с учетом инфляции – до 149992 руб.). Причем потеря контроля над приступами ведет к тому, что непрямые расходы начинают значительно превосходить прямые. Непрямые расходы в среднем составляют 50-70% общей стоимости содержания пациента при эпилепсии (ОССПЭ) [13]. Затраты на АЭЛ в структуре общих

среднегодовых затрат на содержание детей с тяжелыми формами эпилепсии, как СЛГ, составляли 18-21% [13]. Таким образом, при более чем 50%-й эффективности фармакотерапии СЛГ (у «респондеров») ОССПЭ на одного ребенка составит примерно 346989 руб. При менее чем 50%-й эффективности лечения СЛГ и потере контроля над приступами (у «нон-респондеров») ОССПЭ составит более 714247 руб. в год. Клиническая эффективность руфинамида статистически значима при фармакорезистентных формах СЛГ, что было доказано в контролируемых клинических исследованиях [17], проведенных зарубежными учеными. Количественные характеристики клинической эффективности дополнительного введения руфинамида при СЛГ составляли:

- статус «респондера» у 31% пациентов за 1 мес. дополнительной терапии, за 3 мес. – у 46% пациентов, за 12 мес. – у 22% пациентов;

– при этом полное отсутствие приступов отмечалось у 6-10% пациентов [17].

Данных по клинической эффективности руфинамида в детской популяции с СЛГ по России пока нет, поэтому при фармакоэкономическом моделировании использовали зарубежные результаты, опираясь на свидетельства об отсутствии расовых и этнических различий в клинической эффективности руфинамида при СЛГ и других формах детской эпилепсии [24]. Цена одной упаковки этого препарата, содержащей 60 таблеток с риской (можно делить) по 400 мг, составляет в России 6353 руб. [2]. Исходя из диапазона суточных доз, рекомендуемых для титрования [10], можно рассчитать годовую потребность в упаковках руфинамида, их стоимость и дополнительные затраты при фармакорезистентной форме СЛГ (см. табл. 1).

Введение руфинамида, как адъюванта, приведет к росту затрат на АЭЛ для одного ребенка, в зависимости от дозы, в диапазоне от 26 до 130%.

Предварительные фармакоэкономические расчеты применения руфинамида при СЛГ были получены посредством модели «дерево решений» из трех сценариев.

Сценарий 1 – ведение 100 пациентов с СЛГ в течение 12 мес. на препаратах базисной терапии АЭЛ (см. табл. 2).

Сценарий 2 – 57 пациентов от 1-го сценария с низким контролем над приступами переводятся на руфинамид через 1 мес. ведения на препаратах базисной терапии АЭЛ и далее находятся на этой схеме в течение 11 мес. (см. табл. 3).

Сценарий 3 (см. табл. 4) состоит в сравнении стоимостных итогов года применения АЭЛ без руфинамида и с дополнительным назначением руфинамида 57 «нон-респондерам» АЛТ+Р (сопоставление сценариев 1 и 1+2).

Отсутствие контроля над приступами ведет к увеличению затрат на АЭЛ и общих затрат более чем в 2,5 раза (см. табл. 2). Однако перевод «нон-респондеров» на руфинамид-адъювант повышает контроль над приступами и изменяет соотношение частотных характеристик эффекта, что влечет за собой и изменение структуры затрат на АЭЛ и содержание больных (см. табл. 3).

Данная модель по сценарию 2 базируется на клинических данных по эффективности руфинамида при СЛГ из публикаций зарубежных авторов [10,17] и экономических расчетах, основанных на российском опыте ведения пациентов с СЛГ в России [13]. Дополнительное введение руфинамида к базисной терапии СЛГ в случае недостаточной эффективности (уменьшение частоты приступов менее чем на 50% за 28 дней) повышает затраты на АЭЛ почти в 2 раза. Однако при этом у 22% детей с ранее неэффектив-

Доза руфинамида, мг			Количество упаковок в год	Стоимость годового курса руфинамида**, руб.	Стоимость годового курса АЭЛ***+руфинамид, руб.
суточная*	месячная	годовая			
200 мг	6000	72000	3	19059	91927
400 мг	12000	144000	6	38118	110986
1000 мг	30000	360000	15	95295	168163

Таблица 1. Расчет дополнительных затрат на введение разных титрованных доз руфинамида в годовую курс базисной терапии СЛГ одного ребенка в возрасте 4 лет.

* Оттитрованные эффективные дозы, уменьшающие частоту приступов более чем в два раза, согласно [10];

** стоимость одной упаковки руфинамида 60 таблеток по 400 мг – 6353 руб. [2];

*** стоимость годового курса АЭЛ при СЛГ [13] с поправкой на инфляцию [4].

Базисная терапия	Сценарий	Клинический эффект	N*	Годовые затраты на АЭЛ, руб.	Годовые общие затраты на содержание, руб.
АЭЛ	1	есть	43	3133316	14920554
		нет	57	8549526	40712106
		итого	100	11682842	55632660

Таблица 2. Расчет затрат на антиэпилептические лекарства и общее содержание 100 детей с синдромом Леннокса-Гасто при разной эффективности базисной терапии.

* Данные по эффективности и стоимости базисной терапии СЛГ в г. Тольятти [13] с поправкой на инфляцию [4].

Вид терапии**	Сценарий	Клинический эффект	N	Стоимость годового курса медикаментов, руб.
АЭЛ+Р(200)	2	есть	16	1470829
		нет	41	6149659
		итого	57	7620488
АЭЛ+Р(400)	2	есть	16	1775773
		нет	41	6149659
		итого	57	7925432
АЭЛ+Р(1000)	2	есть	16	2690605
		нет	41	6149659
		итого	57	8840264

Таблица 3. Расчет годовых затрат на дополнительное введение руфинамида к АЭЛ при фармакорезистентной форме СЛГ с учетом разной эффективности адъювантной терапии.

* Данные по эффективности руфинамида при лечении СЛГ в течение 12 мес. [17]; ** Р(200), Р(400), Р(1000) – добавленная к антиэпилептическим лекарствам титрованная суточная доза руфинамида 200, 400, 1000 мг согласно рекомендации [10], снижающая частоту приступов более чем на 50%.

Вид лекарственной терапии	Сценарий	Клинический эффект	N	Годовые затраты на разные схемы лечения в группе, руб.	Общие годовые затраты, руб.
АЭЛ	1	есть	43	3133316	14920554
АЭЛ+ Р(200)	2	есть	16	7620488	36288038
		нет	41	10753804	51208593
	1+2	итого	100	10753804	51208593
АЭЛ	1	есть	43	3133316	14920554
АЭЛ+ Р(400)	2	есть	16	7925432	37740153
		нет	41	11058748	52660707
	1+2	итого	100	11058748	52660707
АЭЛ	1	есть	43	3133316	14920554
АЭЛ+ Р(1000)	2	есть	16	8840264	42096496
		нет	41	11973580	57017050
	1+2	итого	100	11973580	57017050

Таблица 4. Структура годовых затрат на терапию СЛГ с учетом эффективности базисной терапии АЭЛ и адъювантной терапии с добавлением руфинамида. Модель «дерево решений» в расчете на 100 детей в возрасте четырех лет.

ной базисной терапией удается достичь статуса «респондера» за 28 дополнительных дней и в дальнейшем, а еще у 6% детей припадки полностью прекращаются в течение 12 мес. наблюдения. Таким образом, в резистентной к АЭЛ группе численностью 57 человек введение руфинамида повышает контроль над приступами, включая их полное прекращение, у 16 пациентов (28%).

Сопоставление двух сценариев с учетом их клинической эффективности и затратности (см. табл. 4) показывает, что пятикратное варьирование доз руфинамида при титровании в диапазоне от 200 мг/сут. до 1000 мг/сут. у детей четырех лет за счет повышения контроля над приступами не только может оказывать минимальное влияние на годовой бюджет затрат на АЭЛ и общих затрат, но и экономить 5-8% средств в пересчете на группу из 100 пациентов.

Ресурсные последствия применения руфинамида – уменьшение общих расходов на лечение эпилепсии в течение года у 100 пациентов на 5-8% при суточной дозе 200 и 400 мг и минимальное влияние за затраты (2%) при оттитрованной максимальной дозе 1000 мг/сут. Следовательно, применение такого относительно дорогостоящего адъюванта, как руфинамид, при фармакорезистентной СЛГ на фоне повышения эффективности контроля над приступами с большой долей вероятности не окажет влияния на бюджет лечебного учреждения и региона и снизит общие расходы на лечение.

Обсуждение

В последние годы клинико-экономические исследования в области детской эпилептологии убедительно доказывают, что правильно построенная противозепилептическая терапия и достижение устойчивого контроля над приступами позволяет улучшить неврологический прогноз, повысить социальный статус пациентов и их семей, существенно снизить общие расходы на лечение эпилепсии [8,11,13,14,15].

При интерпретации варианта результата мета-анализа с «большой» группой контроля, включившей статистику экспериментального исследования комбинации ламотриджина и топирамата с другими АЭЛ (в основном, вальпроевой кислотой) следовало учитывать структурные особенности получившихся сборных групп, которые и повлияли на конечный показатель. В частности, в свои исследования [20,27] отбирали наиболее тяжелые формы СЛГ, имевшие частоту приступов не менее 90 в месяц. В исследовании [26] ламотриджин оценивали также на больных с СЛГ, но с более мягкой клиникой (приступы через день и чаще, то есть от 15 в месяц). Авторы клинического исследования топирамата [26] при-

менили входной порог от 60 приступов в месяц (около двух в день), что тоже «мягче», чем в исследованиях [20,27]. При этом в конце 1990-х гг. для лечения тяжелых форм эпилепсии еще не применяли многих современных препаратов (леветирацетам, зонисамид, клобазам и др.), которые в списках параллельно назначавшихся средств в исследованиях [26,28] не фигурируют. Напротив, обе эти команды ученых широко применяли феноитин, который в более поздних разработках по тяжелым эпилепсиям стал упоминаться значительно реже.

Как препарат адъювантной терапии при СЛГ, руфинамид имеет серьезные преимущества и его относят [19] к препаратам первой линии для дополнительной терапии этого заболевания, отмечая, что руфинамид (в отличие от габапентина, вигабатрина, карбамазепина и того же ламотриджина) не ухудшает течения эпилептических энцефалопатий. Другим очень ценным качеством руфинамида является то, что он, в отличие от других антиконвульсантов, сильнее всего действует именно на тонико-атонические приступы, которые без должного лечения и приводят к большинству неудачных падений, травм и несчастных случаев у больных детей [20,32]. Также руфинамид (в отличие, например, от леветирацетама) не фигурирует в числе антиэпилептических средств, которые при длительном приеме способствуют деминерализации костей [16], что чрезвычайно важно для детской эпилептологии. Среди недостатков руфинамида можно упомянуть относительно высокую стоимость в РФ, которая, впрочем, более чем в 2 раза ниже, чем в Европе.

Выводы

1. Руфинамид, как адъювантный препарат, применяемый при фармакорезистентной эпилептической энцефалопатии Леннокс-Гасто, статистически достоверно ($p=0,000...$) повышает вероятность более чем двукратного уменьшения частоты припадков в три раза (ОШ=3,1 [95% ДИ = 2,0;4,9]).

2. Введение руфинамида в комплекс антиэпилептических лекарств при фармакорезистентности СЛГ у детей в возрасте четырех лет может заметно (по предварительным расчетам на 5-8%) снижать общие затраты на содержание пациентов и практически не оказывать влияния на бюджет при использовании максимальной суточной дозы.

Литература:

- Воронина Т.А., Неробкова Л.Н., Авакян Г.Н., Хромых Е.А., Гайдуков И.О., Авакян Г.Г. Поиск противозепилептических препара-

тов на основе представлений о механизмах формирования эпилептической системы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 4: 29-31.

2. Интернет-аптека, 2016. URL: <http://www.amt.allergist.ru/sinonim/rufinamid>. Дата обращения: 02.01.2016.

3. Калькулятор величины эффекта, 2016 г. URL: <http://www.campbellcollaboration.org/escalc/html/EffectSizeCalculator-ESTypes.php>. Дата обращения 04.01.2016.

4. Калькулятор инфляции, 2016. URL: <http://www.statbureau.org/ru/russia/inflation-calculator>. Дата обращения 04.01.2016.

5. Карлов В.А. Эпилептология – XX век. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014; 2: 71-79.

6. Мизина М.А., Мильчакова Л.Е., Лебедева А.В., Ковалева И.Ю., Павлов И.А., Гехт А.Б. Стигматизация и социальная адаптация больных эпилепсией. Приложение к Журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011; 2 (5): 58-65.

7. Миронов М.Б., Мухин К.Ю., Красильщикова Т.М., Долинина А.Ф., Петрухин А.С. Клинико-электроэнцефалографическая семиология миоклонически-атонических приступов. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 3: 24-33.

8. Михайлов В.А. Актуальные вопросы эпилептологии – стигматизация, качество жизни и реабилитация больных. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 3: 39-44.

9. Мухин К.Ю. Клинико-электроэнцефалографические изменения при синдроме Леннокса-Гасто. Русский журнал детской неврологии. 2015; 10 (2): 19-31.

10. Мухин К.Ю., Пылаева О.А. Руфинамид в лечении синдрома Леннокса-Гасто (обзор зарубежной литературы). Русский журнал детской неврологии. 2015; 10 (2): 32-37.

11. Семакина Н.В., Михайлов В.А., Багаев В.И. Социально-психологические особенности качества жизни родителей детей, страдающих эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 1: 31-37.

12. Холин А.А., Заваденко Н.Н., Ильина Е.С., Федонюк И.Д., Колпакчи Л.М., Халилов В.С., Косякова Е.С. Возрастзависимая эффективность и безопасность применения топирамата у пациентов с различными формами эпилепсии. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 3: 34-40.

13. Шагрова Е.В., Орехова Н.В., Леонова М.В., Власов П.Н. Структура затрат на антиэпилептическую терапию по данным центра для детей, больных эпилепсией. Русский журнал детской неврологии. 2012; 7 (3): 17-24.

14. Шалькевич Л.В., Смышлёв В.Б., Кудлач А.И. Состояние психоэмоционального статуса родителей, воспитывающих детей с эпилепсией. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2015; 3: 26-31.

15. Щедеркина И.О., Заваденко Н.Н., Колтунов И.Е. Опыт замены препаратов вальпроевой кислоты в детской амбулаторной практике. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 4: 49-53.

16. Beniczky S.A., Viken J., Jensen L.T., Andersen N.B. Bone mineral density in adult patients treated with various antiepileptic drugs. Seizure. 2012 Jul; 21 (6): 471-2.

17. Clements K., Skorinski M., O'Sullivan A.K. Cost-effectiveness analysis of antiepileptic drugs in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsy & Behavior. 2013; 29: 184-189.

18. Coppola G., Grosso S., Franzoni E., Veggianti P. et al. Rufinamide in children and adults with Lennox-Gastaut syndrome: first Italian multicenter experience. Seizure. 2010; 19: 587-591.

19. Ferrie C., Patel A. Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome (LGS). European journal of paediatric neurology. 2009; 13: 493-504.

20. Glauser T., Kluger G., Sachdeo R., Krauss G et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. Neurology. 2008; 70 (20): 1950-8.

21. Grosso S., Coppola G., Dontin S., Gobbi G. et al. Efficacy and safety of rufinamide in children under four years of age with drug-

resistant epilepsies. European journal of paediatric neurology. 2014; 18: 641-645.

22. Jae Yeon Kim, Cha Gon Lee, Hee Joon Yu, Sook Hyun Nam et al. The Efficacy and Tolerability of Rufinamide in Intractable Pediatric Epilepsy. Journal of Epilepsy Research. 2012; 2 (2): 33-37.

23. Joseph J., Schultz R., Wilfong A. Rufinamide for refractory epilepsy in a pediatric and young adult population. Epilepsy Research. 2011; 93: 87-89.

24. Kessler S.K., VcCarty A., Cnaau A., Dlugos D.J. Retention rates of rufinamide in pediatric epilepsy patients with and without Lennox-Gastaut Syndrome. Epilepsy Research. 2015; 112: 18-26.

25. Kluger G., Kurlermann G., Haberlandt E., Ernst J. et al. Effectiveness and tolerability of rufinamide in children and adults with refractory epilepsy: First European experience. Epilepsy & Behavior. 2009; 14: 491-495.

26. Motte J., Trevathan E., Arvidsson J., Barrera M. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. The New England Journal of Medicine. 1997 Dec 18; 337 (25): 1807-12.

27. Ohtsuka Y., Yoshinaga H., Shirasaka Y., Takayama R. et al. Rufinamide as an adjunctive therapy for Lennox-Gastaut syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled trial in Japan. Epilepsy Research. 2014; 108: 1627-1636.

28. Sachdeo R., Glauser T., Ritter F., Reife R. et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Neurology. 10 June 1999; 52 (9): 1882-1887.

29. Se Hee Kim, Jeong Ho Lee, HyeWon Ryu, Byung Chan Lim et al. Short-term efficacy and tolerability of rufinamide adjunctive therapy in children with refractory generalized epilepsy. Epileptic Disord. 2013; 15 (1): 49-54.

30. Skorinski M., Klements K.M., O'Sullivan A.K. Budget Impact Analysis of Antiepileptic Drugs for Lennox-Gastaut Syndrome. J. of Managed Care Pharmacy JMCP. 2014; 4 (20): 400-6.

31. Thome-Souza S., Kadish N., Ramgopal S., Fernandez I. et al. Safety and retention rate of rufinamide in 300 patients: A single pediatric epilepsy center experience. Epilepsia. 2014; 55 (8): 1235-1244.

32. van Rijckevorsel K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2008; 4 (6): 1001-1019.

33. Vigevano F., Arzimanoglou A., Plouin P., Specchio N. Therapeutic approach to epileptic encephalopathies. Epilepsia. 2013; 54 (8): 45-50.

References:

1. Voronina T.A., Nerobkova L.N., Avakyan G.N., Khromykh E.A., Gaidukov I.O., Avakyan G.G. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2013; 4: 29-31.

2. Internet pharmacy, 2016. URL: <http://www.amt.allergist.ru/sinonim/rufinamid>. Accessed: 02.01.2016.

3. The magnitude of the effect Calculator, 2016 g. URL: <http://www.campbellcollaboration.org/escalc/html/EffectSizeCalculator-ESTypes.php>. Accessed: 04.01.2016.

4. Inflation Calculator, 2016. URL: <http://www.statbureau.org/ru/russia/inflation-calculator>. Accessed: 04.01.2016.

5. Karlov V.A. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2014; 2: 71-79.

6. Mizina M.A., Mil'chakova L.E., Lebedeva A.V., Kovaleva I.Yu., Pavlov I.A., Gekht A.B. *Prilozhenie k Zhurnalu neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2011; 2 (5): 58-65.

7. Mironov M.B., Mukhin K.Yu., Krasil'shchikova T.M., Dolinina A.F., Petrukhin A.S. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2013; 3: 24-33.

8. Mikhailov V.A. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2010; 3: 39-44.

9. Mukhin K.Yu. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii*. 2015; 10 (2): 19-31.
10. Mukhin K.Yu., Pylaeva O.A. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii*. 2015; 10 (2): 32-37.
11. Semakina N.V., Mikhailov V.A., Bagaev V.I. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2013; 1: 31-37.
12. Kholin A.A., Zavadenko N.N., Il'ina E.S., Fedonyuk I.D., Kolpakchi L.M., Khalilov V.S., Kosyakova E.S. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2013; 3: 34-40.
13. Shagrova E.V., Orekhova N.V., Leonova M.V., Vlasov P.N. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii*. 2012; 7 (3): 17-24.
14. Shal'kevich L.V., Smychek V.B., Kudlach A.I. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2015; 3: 26-31.
15. Shchederkina I.O., Zavadenko N.N., Koltunov I.E. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya / Epilepsy and paroxysmal conditions*. 2013; 4: 49-53.
16. Beniczky S.A., Viken J., Jensen L.T., Andersen N.B. Bone mineral density in adult patients treated with various antiepileptic drugs. *Seizure*. 2012 Jul; 21 (6): 471-2.
17. Clements K., Skorinski M., O'Sullivan A.K. Cost-effectiveness analysis of antiepileptic drugs in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy & Behavior*. 2013; 29: 184-189.
18. Coppola G., Grosso S., Franzoni E., Veggiotti P. et al. Rufinamide in children and adults with Lennox-Gastaut syndrome: first Italian multicenter experience. *Seizure*. 2010; 19: 587-591.
19. Ferrie C., Patel A. Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome (LGS). *European journal of paediatric neurology*. 2009; 13: 493-504.
20. Glauser T., Kluger G., Sachdeo R., Krauss G et al. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*. 2008; 70 (20): 1950-8.
21. Grosso S., Coppola G., Dantin S., Gobbi G. et al. Efficacy and safety of rufinamide in children under four years of age with drug-resistant epilepsies. *European journal of paediatric neurology*. 2014; 18: 641-645.
22. Jae Yeon Kim, Cha Gon Lee, Hee Joon Yu, Sook Hyun Nam et al. The Efficacy and Tolerability of Rufinamide in Intractable Pediatric Epilepsy. *Journal of Epilepsy Research*. 2012; 2 (2): 33-37.
23. Joseph J., Schultz R., Wilfong A. Rufinamide for refractory epilepsy in a pediatric and young adult population. *Epilepsy Research*. 2011; 93: 87-89.
24. Kessler S.K., VcCarty A., Cnaau A., Dlugos D.J. Retention rates of rufinamide in pediatric epilepsy patients with and without Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsy Research*. 2015; 112: 18-26.
25. Kluger G., Kurlmann G., Haberlandt E., Ernst J. et al. Effectiveness and tolerability of rufinamide in children and adults with refractory epilepsy: First European experience. *Epilepsy & Behavior*. 2009; 14: 491-495.
26. Motte J., Trevathan E., Arvidsson J., Barrera M. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 1997 Dec 18; 337 (25): 1807-12.
27. Ohtsuka Y., Yoshinaga H., Shirasaka Y., Takayama R. et al. Rufinamide as an adjunctive therapy for Lennox-Gastaut syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled trial in Japan. *Epilepsy Research*. 2014; 108: 1627-1636.
28. Sachdeo R., Glauser T., Ritter F., Reife R. et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*. 10 June 1999; 52 (9): 1882-1887.
29. Se Hee Kim, Jeong Ho Lee, HyeWon Ryu, Byung Chan Lim et al. Short-term efficacy and tolerability of rufinamide adjunctive therapy in children with refractory generalized epilepsy. *Epileptic Disord*. 2013; 15 (1): 49-54.
30. Skorinski M., Klements K.M., O'Sullivan A.K. Budget Impact Analysis of Antiepileptic Drugs for Lennox-Gastaut Syndrome. *J. of Managed Care Pharmacy JMCPh*. 2014; 4 (20): 400-6.
31. Thome-Souza S., Kadish N., Ramgopal S., Fernandez I. et al. Safety and retention rate of rufinamide in 300 patients: A single pediatric epilepsy center experience. *Epilepsia*. 2014; 55 (8): 1235-1244.
32. van Rijckevorsel K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2008; 4 (6): 1001-1019.
33. Vigeveno F., Arzimanoglou A., Plouin P., Specchio N. Therapeutic approach to epileptic encephalopathies. *Epilepsia*. 2013; 54 (8): 45-50.

Сведения об авторе:

Мазина Надежда Константиновна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия». Адрес: ул. К. Маркса, д. 112, г. Киров, Россия, 610020. Тел.: +7(8332)375716. E-mail: espmaz@kirovvgma.ru.

Мазин Павел Владимирович – ассистент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия». Адрес: ул. К. Маркса, д. 112, г. Киров, Россия, 610020. Тел.: +7(8332)375716. E-mail: ang-car-sur-maz@mail.ru.

Кислицын Юрий Витальевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия». Адрес: ул. К. Маркса, д. 112, г. Киров, Россия, 610020. Тел.: +7(8332)679237. E-mail: uv70@yandex.ru.

Маркова Елена Михайловна – старший научный сотрудник лаборатории фармакологической биоэнергетики и мембранологии ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия». Адрес: ул. К. Маркса, д. 112, г. Киров, Россия, 610020. Тел.: +7(8332)37-45-80. E-mail: markova.elena.2014@mail.ru.

About the author:

Mazina Nadezhda Konstantinovna – doctor of medical sciences, professor, Head of the Department of pharmacology of the State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kirov State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation". Address: ul. K. Marksa, 112, g. Kirov, Russia, 610020. Tel.: +7(8332)375716. E-mail: espmaz@kirovvgma.ru.

Mazin Pavel Vladimirovich – assistant at the Department of pharmacology of the State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kirov State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation Address: ul. K. Marksa, 112, g. Kirov, Russia, 610020. Tel.: +7(8332)375716. E-mail: ang-car-sur-maz@mail.ru.

Kislitsin Yuriy Vitalievich, doctor of medical sciences, professor, Head of the Department of neurology and neurosurgery of the State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kirov State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation". Address: ul. K. Marksa, 112, g. Kirov, Russia, 610020. Tel.: +7(8332)679237. E-mail: uv70@yandex.ru

Markova Elena Mikhailovna – senior researcher at the Laboratory of pharmacological bioenergetics and membranology of the State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kirov State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation". Address: ul. K. Marksa, 112, g. Kirov, Russia, 610020. Tel.: +7(8332)374580. E-mail: markova.elena.2014@mail.ru.

Фармакоэкономическое обоснование применения препарата Ленвима® (ленватиниб) при прогрессирующем дифференцированном раке щитовидной железы, рефрактерном к радиоактивному йоду, в Российской Федерации

Фролов М.Ю., Рогов В.А.

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Резюме

Цель исследования – проведение фармакоэкономического анализа применения препарата ленватиниб (Ленвима®) при распространенном прогрессирующем дифференцированном раке щитовидной железы, рефрактерном к радиоактивному йоду, в Российской Федерации. **Материалы и методы.** Проведены анализ «затраты-эффективность» и анализ влияния на бюджет. Расчеты проводились в модели, построенной в Microsoft Excel. В анализе «затраты-эффективность» сравнивали применение ленватиниба 24 мг/сут., сорафениба 800 мг/сут. и других химиотерапевтических средств. В анализе влияния на бюджет сравнивали сценарий текущей практики, подразумевающий применение сорафениба и других химиотерапевтических средств, с новым сценарием: замещение у 6,25% пациентов терапии препаратом ленватиниб. В обоих видах анализа учитывали расходы на лекарственные препараты, посещения онкологов, затраты на госпитализацию, коррекцию побочных эффектов. Временной горизонт модели в базовом анализе составил два года для анализа «затраты-эффективность» и 5 лет для анализа влияния на бюджет. **Результаты.** Применение препарата ленватиниб, нового эффективного лекарственного средства с управляемым профилем безопасности для монотерапии дифференцированного рака щитовидной железы, рефрактерного к радиоактивному йоду, существенно увеличивает показатель выживаемости без прогрессирования заболевания. Анализ влияния на бюджет показал, что применение препарата ленватиниб обеспечивает в рамках предложенной модели 1 628 дополнительных лет жизни для пациентов за 5 лет применения. Дополнительные затраты при этом составят 5 213,9 млн руб. (от 670,5 до 1 184,3 млн руб. в год). Стоимость полученной в результате расчетов относительной единицы эффективности ленватиниба на 64,95% меньше, чем у таргетного препарата сравнения (сорафениб).

Ключевые слова

Ленватиниб, сорафениб, анализ «затраты-эффективность», анализ влияния на бюджет, фармакоэкономика, рак щитовидной железы.

Статья поступила: 14.01.2016 г.; в доработанном виде: 25.02.2016 г.; принята к печати: 24.03.2016 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

Фролов М.Ю., Рогов В.А. Фармакоэкономическое обоснование применения препарата Ленвима® (ленватиниб) при прогрессирующем дифференцированном раке щитовидной железы, рефрактерном к радиоактивному йоду, в Российской Федерации. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2016; 1: 24-32.

PHARMACOECONOMIC STUDY OF LENVIMA (LENVATINIB) IN ADVANCED PROGRESSIVE RADIO IODINE REFRACTORY DIFFERENTIATED THYROID CANCER IN THE RUSSIAN FEDERATION

Frolov M.Yu., Rogov V.A.

Volgograd State Medical University of the Ministry of Health Russian Federation

Summary

Objective: to conduct a pharmacoeconomic analysis of lenvatinib (Lenvima) in advanced progressive radio iodine refractory differentiated thyroid cancer in the Russian Federation. **Methods.** Cost-effectiveness ratio (CER) and budget impact analysis (BIA) were performed. All calculations were made in the MS Excel model. CER compared lenvatinib 24 mg/daily, sorafenib 800 mg/daily and Other chemotherapies mix. BIA compared two scenarios: 1) common practice consisting of sorafenib and Other chemotherapies mix; 2) new practice where lenvatinib is used in 6.25% patients. Costs of drugs, visits to oncologist and hospitalization were calculated both in CER and BIA. Time horizon was 2 years for CER and 5 years for BIA. **Results.** Lenvatinib is a new highly effective target drug for the monotherapy of the radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. Lenvatinib significantly increases progression free survival, thus providing in the proposed model, 1628 additional years of life for patients per 5 years. Additional costs at the same time constitute 5 213 900 000 rub. (670.5 to 1184.3 million rubles per year). Calculated unit lenvatinib efficiency stands at 64.95% less than that of the comparisons targeted drug (sorafenib).

Key words

Lenvatinib, sorafenib, cost-effectiveness ratio (CER), budget impact analysis (BIA), pharmacoeconomics, thyroid cancer.

Received: 14.01.2016; **in the revised form:** 25.02.2016; **accepted:** 24.03.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Frolov M.Yu., Rogov V.A. Pharmacoeconomic study of Lenvima (lenvatinib) in advanced progressive radio iodine refractory differentiated thyroid cancer in the Russian Federation. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2016; 1: 24-32 (in Russian).

Corresponding author

Address: pl. Pavshikh Bortsov, 1, Volgograd, 400131.

E-mail address: mufrolov66@gmail.com (Frolov M.Yu.).

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является самым распространенным эндокринным злокачественным новообразованием, и мировая статистика свидетельствует о значительном росте заболеваемости за последние годы. В 2012 г. только в Европе РЩЖ был диагностирован почти у 63 тыс. человек [24].

По данным официальной российской статистики, данный тип новообразований чаще отмечается у женщин, чем у мужчин (соотношение по числу вновь устанавливаемых диагнозов составляет 5,26:1 соответственно), а возраст большинства пациентов на момент выявления заболевания составляет 40-69 лет (68,6% всех вновь заболевших). При этом, несмотря на относительно невысокий уровень заболеваемости (5,07 человек на 100 тыс. населения), за десятилетний период в РФ отмечено увеличение первичной заболеваемости РЩЖ в 1,45 раза (с 1141 тыс. в 2004 г. до 1655 тыс. в 2014 г. у мужчин), при росте числа новообразований в популяции лишь на 18,24% [4,5].

Кроме того, среди больных с новообразованиями, наблюдавшихся 5 лет и более, пациенты с РЩЖ занимают четвертое место (5,6%). При этом более 23% злокачественных опухолей щитовидной железы выявляются недопустимо поздно. В сложившейся ситуации вопрос поиска средства эффективной терапии РЩЖ становится особенно актуальным [11].

Наиболее распространенные формы РЩЖ – папиллярная и фолликулярная (включая аденому из клеток Гюртле) – относятся к категории дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) и составляют приблизительно 90% всех случаев заболевания [1]. Остальные случаи относятся либо к медуллярному (5-7% случаев), либо к анапластическому РЩЖ (1-2% случаев). В большинстве случаев ДРЩЖ успешно лечится хирургическим путем и с помощью терапии радиоактивным йодом. Однако, несмотря на вы-

сокую эффективность комбинированного подхода, в период от 5 до 15 лет после операции у 10-20% пациентов развивается рецидив опухоли или прогрессирование заболевания в виде появления отдаленных метастазов, резистентных к радиойодтерапии [6]. В целом, несмотря на явный прогресс в лечении распространенного ДРЩЖ, который связан с внедрением в клиническую практику таргетных препаратов, прогноз заболевания для этих пациентов оставляет желать лучшего [1,13].

Появление в арсенале специалистов нового препарата левватиниб, продемонстрировавшего высокую эффективность в терапии распространенного прогрессирующего ДРЩЖ, рефрактерного к радиоактивному йоду, открывает новые возможности для лечения пациентов на поздних стадиях заболевания [13,17]. Регистрация препарата Ленвима® (ленватиниб) в Российской Федерации в декабре 2015 г. делает важным фармакоэкономический анализ его использования для оценки перспектив применения в здравоохранении.

Целью настоящего исследования явилось проведение фармакоэкономического анализа применения препарата левватиниб при распространенном прогрессирующем ДРЩЖ, рефрактерном к радиоактивному йоду, в Российской Федерации.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели нами были использованы два метода фармакоэкономического анализа:

- анализ «затраты-эффективность»;
- анализ влияния на бюджет.

Анализ «затраты-эффективность» заключался в расчете показателя приращения эффективности затрат (инкрементного показателя соотношения «затраты/эффект», ICER) по формуле

$$ICER = \frac{DC1-DC2}{Ef1-Ef2},$$

где DC (direct cost) – прямые медицинские затраты;
Ef (Effectiveness of treatment) – эффективность лечения.

Информация об эффективности препаратов извлекалась из клинических исследований SELECT [21] и DECISION [10].

Основой для расчета показателей «анализа влияния» на бюджет стали следующие расчетные формулы:

$$BIA = Ef_{ec} (1) - Ef_{ec} (2),$$

где BIA – результат анализа влияния на бюджет, в денежном выражении;

Ef_{ec} (1) – суммарный экономический эффект от применения медицинской технологии сравнения, в денежном выражении;

Ef_{ec} (2) – суммарный экономический эффект от применения исследуемой медицинской технологии, в денежном выражении, и

$$Ef_{ec} = \Sigma Cost - \Sigma CS,$$

где Ef_{ec} – суммарный экономический эффект от применения медицинской технологии, в денежном выражении;

Cost – затраты, связанные с медицинской технологией, в денежном выражении;

CS (costs saving) – экономия средств в денежном выражении, возникающая благодаря использованию медицинской технологии [9,22].

Расчеты показателей проводились на основании модели, всесторонне описывающей эпидемиологию, терапию и исходы рассматриваемого онкологического процесса. Модель построена в программе электронных таблиц Microsoft Excel. Исходно модель была подготовлена специалистами компании Eisai для описания рынка Европы, США, Канады и стран Латинской Америки. Для выполнения настоящего исследования она была модифицирована с учетом российской клинической практики. Так, из модели были убраны варианты терапии, включающие препараты, не зарегистрированные в Российской Федерации. Методом учета экспертного мнения ведущих отечественных специалистов в области лечения РЩЖ были получены такие необходимые для расчетов данные, как количественные характеристики когорты пациентов с ДРЩЖ и эпидемиологические характеристики отдельных нозологических форм, частота выбора отдельных вариантов терапии и их замена в случае возникающей неэффективности в рутинной клинической

практике у этих пациентов, а также другие показатели, по которым нет данных отечественных эпидемиологических исследований.

Состав экспертов:

Старинский Валерий Владимирович – профессор, д.м.н., заместитель генерального директора по науке, МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва;

Исаев Павел Анатольевич – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск;

Румянцев Павел Олегович – д.м.н., заместитель директора центра по модернизации и инновационному развитию, ФГБУЭНЦ Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва;

Подвизников Сергей Олегович – профессор, д.м.н., главный редактор научно-практического рецензируемого журнала «Опухоли головы и шеи», член редакционной коллегии журнала «Journal of Clinical Oncology» (русское издание), Вице-президент Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи, Москва;

Виноградова Ольга Сергеевна – врач-онколог, ГБУЗ «Онкологический диспансер №5 ЮАО», Москва;

Фролов Максим Юрьевич – к.м.н., доцент курса клинической фармакологии ФУВ кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Волгоградский Государственный Медицинский Университет, эксперт МОО «Ассоциация клинических фармакологов», г. Волгоград.

Модель для анализа влияния на бюджет

Модель основана на данных об эпидемиологии ДРЩЖ, рефрактерного к радиоактивному йоду, в РФ и прогнозирует затраты на лечение заболевания с использованием различных препаратов, использующихся для лечения вышеназванной патологии: леватиниба, сорафениба и различных химиотерапевтических препаратов, применяющихся в реальной практике.

В модели прогнозируется течение заболевания с учетом терапии первой и второй линии. Переход на вторую линию происходит после прогрессирования на первой линии терапии, при этом исключена возможность назначения препарата, на фоне которого произошло прогрессирование. Схема, отражающая переходы пациентов с одной линии терапии на другую, представлена на рисунке 1.

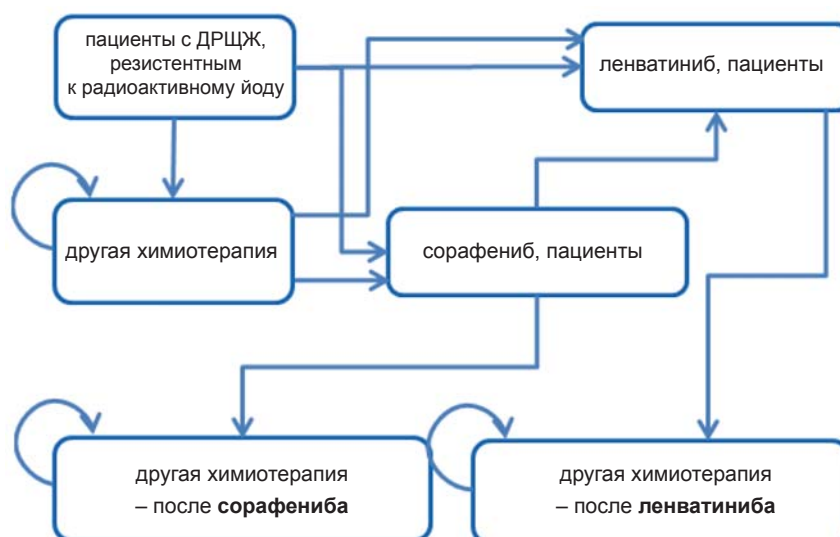


Рисунок 1. Схема переходов пациентов с одной линии терапии на другую.

В модели учитываются затраты на лекарственные препараты для лечения ДРЩЖ, рефрактерного к радиоактивному йоду, медикаментозную коррекцию нежелательных явлений на фоне применения рассматриваемых препаратов.

Модель построена на основе сведений, полученных в рамках наиболее крупных, на настоящее время, клинических исследований препаратов левватиниб (SELECT) и сорафениб (DECISION), которые имеют сходные дизайны и уровень доказательности.

Кроме затрат на препараты, в модели учитывается стоимость всех сопутствующих медицинских услуг, включая госпитализацию, посещения амбулаторно-поликлинических учреждений, а также затраты на коррекцию нежелательных явлений.

Данные о цене сорафениба, препаратов из категории «другие химиотерапевтические средства» были получены из Государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (по состоянию на 16.02.2016 г.). Цена препарата левватиниб была получена от представителя производителя по запросу. Данные о стоимости сопутствующих медицинских расходов, включая госпитализацию, врачебную помощь, а также затраты на коррекцию нежелательных явлений получены авторами из адаптированной модели. Цены других препаратов получены из данных открытого рынка. Стоимость визитов к онкологам и инъекций определяли в соответствии с Приложением № 6 к тарифному соглашению для оплаты медицинских услуг, предоставляемых территориальной программой обязательного медицинского страхования в городе Москве на 2015 г. от 25.12.2014 г.

Цена левватиниба, заложенная в модель, составляет 10 693,39 руб. за среднюю суточную дозу в 15,3 мг, в то время как стоимость средней суточной дозы сорафениба (651 мг) составляет 3 759,34 руб.

Учитывая тот факт, что длительность терапии в исследуемых группах (по данным исследований SELECT и DECISION) составляла

13,8 и 10,6 мес. для левватиниба и сорафениба соответственно, стоимость курса лечения левватинибом составит – 4 491 223,8 руб. (за 420 дней приема), сорафениба – 1 214 266,82 руб. (за 323 дня приема).

Расчеты основываются на экспертной оценке распределения пациентов по вариантам лечения (см. табл. 1 и 2).

Далее в модели рассчитывается распределение пациентов по вариантам лечения суммарно за 5 лет. Данные представлены в таблице 3.

Следует заметить, что под понятием «Другое химиотерапевтическое средство» скрывается целый комплекс препаратов, каждый из которых имеет свои клинико-фармакологические особенности, свою долю на рынке и применяется при лечении различных онкологических заболеваний. Перечень «Других химиотерапевтических средств» представлен в таблице 4.

Дисконтирование затрат при проведении анализа влияния на бюджет не проводилось в соответствии с рекомендациями по проведению данного вида анализа Международного общества фармакоэкономических исследований и оценки исходов [23].

Временной горизонт модели в базовом анализе составил 5 лет.

Результаты

Результаты анализа влияния на бюджет (на основании предложенной модели)

Анализ данных из предложенной модели показал следующее. На основании данных таблицы 3, результатов анализа заболеваемости и экспертной оценки была построена прогностическая модель распределения пациентов с данной патологией по вариантам лечения. Результаты представлены в таблице 5.

Анализ данных показал, что применение левватиниба позволяет значительно сократить расходы на госпитализацию и врачебную помощь за счет значительного увеличения показателя выживаемости без прогрессирования опухолевого процесса. Результаты представлены в таблице 6.

Категория пациентов	Сорафениб	Другие ХТ средства	Всего
Первичные пациенты	20,00%	80%	100%
Пациенты после химиотерапии	20%	80%	100%

Таблица 1. Распределение больных с дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к радиоактивному йоду, по вариантам лечения в случае отсутствия на рынке левватиниба (Status Quo).

Категория пациентов	Левватиниб	Сорафениб	Другие химиотерапевтические средства	Всего
Первичные пациенты	1%	20%	79%	100
Пациенты после сорафениба	10%	0%	90%	100
Пациенты после левватиниба	0%	50%	50%	100
Пациенты после химиотерапии	5%	25%	70%	100

Таблица 2. Распределение больных с дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к радиоактивному йоду, по вариантам лечения в случае появления на рынке левватиниба (в первый год).

Препарат	Исходно	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год
Левватиниб	0%	5%	6%	6%	6%	6%
Сорафениб	0%	25%	20%	16%	12%	10%
Другое химиотерапевтическое средство	100%	70%	74%	78%	81%	84%

Таблица 3. Распределение больных с дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к радиоактивному йоду, по вариантам лечения на основе мнения экспертов.

Препарат	Доля на рынке химиотерапевтических средств для лечения РЩЖ, в натуральном измерителе (упаковках)
Доксорубин	7,9%
Келикс (липосомальный доксорубин)	1,5%
Карбоплатин	8,1%
Цисплатин	3,5%
Доцетаксел	31,6%
Эпирубин	0,8%
Этопозид	4,5%
Паклитаксел	26,6%

Таблица 4. Перечень препаратов, входящих в категорию «Другие химиотерапевтические средства», в фармакоэкономической модели (по данным Tender's data base, 2014; Kursor, 2015).

Примечание. РЩЖ — рак жевательной железы.

На основании полученных результатов был произведен расчет полной стоимости терапии пациентов при включении в терапевтический процесс левватиниба и без него. Результат подсчета отображен в таблицах 5–7. Введение в клиническую практику левватиниба приведет к удорожанию терапии в целом на 5213,9 млн руб. за пять лет (от 670,5 до 1184,3 млн руб. за год). Понесенные затраты позволят получить дополнительно 1628 лет без развития онкогенного процесса у пациентов, соответственно, можно считать, что стоимость одного дополнительного года жизни без прогрессирования составляет примерно 3,2 млн руб.

Для сравнения с международной практикой эту стоимость необходимо перевести в долларовой эквивалент. Расчеты проведены на дату 01.03.2016 (курс Центробанка 75,8994 руб.), при этом удорожание основной терапии составляет 43176,19 USD. Таким образом, стоимость одного дополнительного года жизни пациента с сохранением (улучшением) ее качества не превышает границу 45 тыс. USD. Однако сразу же стоит заметить, что колебания курса валют по отношению к рублю и друг другу, наблюдаемые в настоящее время, не позволяют оперировать точными их значениями в рублевом эквиваленте.

В настоящее время не существует отечественного нормативного документа, определяющего критерий «допустимой цены» продления жизни больного на один год, поэтому мы посчитали возмож-

ным обратиться к данным коллег из Великобритании. В соответствии с этими данными допустимый уровень затрат на продление жизни одного пациента на один год составляет 30 тыс. фунтов, что примерно соответствует 45 000 USD [11,15]. Исходя из вышесказанного, можно оценить дополнительные затраты на продление жизни пациентов с радиолодифрактерным ДРЩЖ, связанные с включением в терапию препарата левватиниба, как экономически оправданные.

В то же время, если ориентироваться на другой распространенный метод расчета в отечественных публикациях по фармакоэкономике — сравнение полученного значения с ВВП страны на душу населения, умноженного на 3 [15], получаем другой результат. На момент расчетов это значение составило 21 730 USD, что существенно меньше полученных 43 176,19 USD для левватиниба.

Эти данные указывают на относительно высокую стоимость терапии левватинибом. При этом нужно отметить, что для любых инновационных препаратов характерна высокая стоимость на этапе внедрения в клиническую практику.

Результаты анализа «затраты-эффективность»

Применение вышенназванного метода исследования сопряжено с необходимостью определить результаты анализа препаратов срав-

Препарат	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год	Итого
Левватиниб	224	269	289	293	289	1 365
Сорафениб	1 159	939	742	587	473	3 901
Другое химиотерапевтическое средство	3 301	3 485	3 672	3 832	3 960	18 249
Итого	4 684	4 694	4 703	4 713	4 722	23 516

Таблица 5. Число больных, страдающих дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к лечению радиоактивным йодом, и получающих различные лекарственные препараты, за 5 лет (прогностическая модель).

Препарат	Выживаемость без прогрессирования (ВБП), мес.	Период времени после события, мес.	Затраты, руб.
Левватиниб	18,3	5,7	180 231
Сорафениб	10,8	13,2	209 977
Другое химиотерапевтическое средство	3,6	20,4	238 534

Таблица 6. Результаты сравнительного анализа стоимости терапии эпизода дифференцированного рака щитовидной железы, рефрактерного к радиоактивному йоду, по параметрам расчетов медицинских расходов за два года (24 мес.).

Структура затрат, в случае отсутствия препарата левватиниб на рынке, млн руб.						
Препарат	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год	Итого
Левватиниб	0	0	0	0	0	0
Сорафениб	1573,7	1159,9	876,13	681,47	548	4839,2
Другое химиотерапевтическое средство	1387,1	1529,3	1628	1696,9	1745,4	7986,7
Итого	2960,8	2689,3	2504,2	2378,4	2293,4	12826,1
Структура затрат, после выхода препарата левватиниб на рынок, млн руб.						
Препарат	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год	Итого
Левватиниб	861,2	1148,8	1247,6	1275,3	1261,2	5794,1
Сорафениб	1419,1	1150,4	909,2	719,4	579,3	4777,4
Другое химиотерапевтическое средство	1350,1	1426,3	1502,7	1568,1	1620,5	7467,7
Итого	3631,3	3725,4	3659,5	3562,7	3461	18039,9
Разница (влияние на бюджет)	670,5	1036,1	1155,3	1184,3	1167,6	5213,8

Таблица 7. Прогноз изменения структуры затрат на лечение больных дифференцированным раком щитовидной железы, рефрактерным к радиоактивному йоду, в случае выхода на рынок препарата левватиниб.

нения как сопоставимые. Для этой цели нами были отобраны два крупных клинических исследования третьей фазы исследуемых препаратов, сходные по дизайну (SELECT, DECISION, см. ниже). На первом этапе нами было осуществлено сопоставление полученных результатов.

Эффективность и переносимость препарата левватиниб в терапии ДРЩЖ, рефрактерного к радиоактивному йоду, оценивалась в рамках крупного международного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы SELECT («Study of (E7080) Lenvatinib in Differentiated Cancer of the Thyroid») [21].

Эффективность и переносимость препарата сорафениб у пациентов с ДРЩЖ, рефрактерного к радиоактивному йоду, была изучена в рамках международного многоцентрового плацебо-контролируемого исследования DECISION («Study of sorafenib in locally advanced or metastatic patients with radioactive iodine refractory thyroid cancer») [10].

Исследования имеют следующий дизайн (см. табл. 8).

Полученные данные показывают, что в рамках имеющихся результатов основные параметры выборок исследований SELECT и DECISION сходны. Таким образом, сравнение вышеописанных исследований возможно при условии использования общего компаратора [6], коим является значение соответствующего показателя у плацебо [2,3,12]. Оценка показателя ICER проводилась исходя из следующих данных, представленных в таблице 9.

Расчет показателей производился по формуле:

$$ICER = \frac{DC1 + (K \times DC2) + ((24 - K) \times DC3)}{Ef1 - Ef2}$$

Были получены следующие результаты:

$ICER_{\text{впл}}$ (левватиниб vs плацебо) = 317 786,03 руб. на 1 мес. без прогрессирования;

$ICER_{\text{впл}}$ (сорафениб vs плацебо) = 284 848,83 руб. на 1 мес. без прогрессирования.

Далее был рассчитан ICER для препаратов левватиниб и сорафениб vs плацебо с применением в качестве критерия эффективности (Ef) частоты объективного ответа (ЧОО) на терапию. Значения показателя Ef составляли 63,3% для левватиниба и 11,7% для сорафениба (значения для плацебо – 1,5% и 0,5% соответственно). Расчет проведен по аналогичной формуле и показал следующие результаты:

$ICER_{\text{ЧОО}}$ (левватиниб vs плацебо) = 73 798,65 руб. на достижение общего ответа у одного больного;

$ICER_{\text{ЧОО}}$ (сорафениб vs плацебо) = 121 730,27 руб. на достижение общего ответа у одного больного.

Таким образом, если рассматривать ЧОО в качестве критерия оценки эффекта, применение левватиниба приводит к лучшим результатам, с точки зрения клинико-экономической эффективности. Если опираться на стоимость месяца без прогрессирования, применение сорафениба и левватиниба выглядит сопоставимым по

Параметр	Значение в SELECT	Значение в DECISION
Число пациентов в исследовании	392,00	417,00
Время от последнего курса терапии, мес.	13,00	14,00
Рандомизация	2:1	1:1
Количество пациентов в группе плацебо	131,00	210,00
Количество пациентов в группе исследуемого препарата	261,00	207,00
Медиана возраста	62,50	63,00

Таблица 8. «Точки соприкосновения» дизайна исследований SELECT и DECISION.

Расчетные данные	Ленватиниб	Сорафениб	Значение в расчетной формуле
Цена курса лечения препаратом	4 491 223,8 руб.	1 214 266,82 руб.	DC1
Прямые медицинские затраты, помимо стоимости основной терапии, в период без прогрессирования, в мес.	6 567,64 руб.	6 567,64 руб.	DC2
Прямые медицинские затраты, помимо стоимости основной терапии, в период прогрессирования, в мес.	10 533,85 руб.	10 533,85 руб.	DC3
Средняя длительность терапии, мес.	13,8	10,6	K
ВБП на фоне терапии, мес.	18,3	10,8	Ef1
ВБП на фоне приема плацебо, мес.	3,6	5,8	Ef2

Таблица 9. Данные для расчета инкрементального показателя приращения эффективности затрат (ICEA) по препаратам сорафениб и ленватиниб (из расчета на одного пациента).

Примечание. ВБП – выживаемость без прогрессирования.

цене эффекта, хотя значение ICER для ленватиниба vs плацебо несколько выше, чем для сорафениба vs плацебо (на 11,5%).

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что использование ленватиниба в качестве средства для лечения ДРЩЖ, рефрактерного к радиоактивному йоду, при перерасчете на расчетную относительную единицу эффективности обходится на 64,95% дешевле сорафениба, если учесть более высокую эффективность первого по показателю ЧОО. Кроме того, применение препарата ленватиниб позволяет пациенту прожить более длительный период без прогрессирования заболевания по сравнению с лечением сорафенибом.

При этом безопасность рассмотренных препаратов в целом находится на сходном уровне: несмотря на существующие различия в профиле токсичности, частота случаев отмены терапии или снижения дозы препаратов, связанных с развитием серьезных нежелательных явлений, по данным клинических исследований, существенно не различалась.

Наше исследование основывалось на положении о различной эффективности препаратов, поэтому использовался инкрементальный метод анализа «затраты – эффективность».

Это допущение основано на результатах крупных РКИ. Бесспорно, оптимальным способом изучения сравнительной эффективности и безопасности альтернативных вариантов лечения являются рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) с прямым сравнением возможных альтернатив. Однако такие испытания не проводились, по этой причине нами проведено сравнение – оценка относительных эффектов препаратов, полученных в отдельных РКИ, относительно их контролей. Эмпирический анализ основных параметров выборки (см. табл. 9) в вышеупомянутых РКИ показал сопоставимость моделей исследований, что дало возможность произвести сравнение полученных результатов через компаратор, коим стали результаты применения плацебо [12].

При подсчете ICER использовались такие показатели эффективности, как выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ЧОО.

Данных о зарубежных или отечественных фармакоэкономических исследованиях, в которых сорафениб и ленватиниб напрямую сравнивались бы друг с другом, в доступных нам литературных источниках обнаружено не было. Известны несколько работ, посвященные сравнению клинической эффективности ленватиниба и сорафениба [7,8]. В работах все авторы отмечают более высокую эффективность ленватиниба. Следует заметить, что работы представлены преимущественно в виде литературного обзора и описывают результаты основных клинических исследований (DECISION и SELECT), однако упомянуты и данные о собственном опыте применения [7].

При этом и отечественными, и зарубежными авторами применение препарата сорафениб неоднократно подвергалось фармакоэкономическому анализу. Так, Rebecca L. Brown с соавторами в статье «Thyroid Cancer: Burden of Illness and Management of Disease» отмечает, что появление на рынке сорафениба, улучшив исход, существенно увеличило стоимость терапии РЩЖ. С одной стороны, авторы отмечают, что по расчетам специалистов The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), расходы на сохранение года жизни пациенту с названной патологией составляли £65,900, что, по мнению экспертов, слишком много, а применение препарата нецелесообразно. [11] К аналогичным выводам пришли американские коллеги [14]. С другой стороны, коллектив авторов исследования [20] отмечает высокую частоту применения сорафениба в Великобритании, Италии, Испании, Франции и безусловную целесообразность применения препарата в терапии РЩЖ. Описанные исследования не представляют собой исчерпывающий перечень, однако отражают, на наш взгляд, диапазон мнений о препарате в международном сообществе специалистов по фармакоэкономике.

Выводы

1. В настоящее время препарат ленватиниб зарекомендовал себя как эффективное лекарственное средство с управляемым профилем безопасности для монотерапии дифференцированного РЩЖ, рефрактерного к радиоактивному йоду. Стоимость относительной единицы эффективности (частоты достижения объективного ответа на терапию), полученная в результате расчетов, для ленватиниба на 64,95% меньше, чем для препарата сравнения (сорафениба).
2. Проведенный фармакоэкономический анализ влияния на бюджет показал, что применение препарата ленватиниб обеспечивает в рамках предложенной модели 1 628 дополнительных лет жизни для пациентов за пять лет применения. Дополнительные затраты при этом составят 5 213,9 млн руб. (от 670,5 до 1184,3 млн руб. в год).

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской деятельности Межрегиональной общественной организации «Ассоциация клинических фармакологов» (президент – акад. РАН В.И. Петров).

Литература:

1. Алиева С.Б., Алымов Ю.В., Мудунов А.М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака щитовидной железы. М. 2014; 27с.
2. Балыкина Ю.Е., Колбин А.С. Использование непрямых сравнений при проведении фармакоэкономической экспертизы.

ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2013; 6 (4): 3-6.

3. Горайнов С.В., Реброва О.Ю. Непрямые сравнения в оценке медицинских технологий. Педиатрическая фармакология. 2012; 9 (2): 6-9.

4. Каприна А.Д., Старинский В.В., Петровская Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 г. (заболеваемость и смертность). М. 2016; 250 с.

5. Каприна А.Д., Старинский В.В., Петровская Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. М. 2015; 236 с.

6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистика в науке и бизнесе. Практическое руководство. М. 2002; 640 с.

7. Мудунов А.М., Румянцев П.О., Подвызников С.О. Резолюция по итогам Экспертного совета «Современные подходы к лечению дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к терапии радиоактивным йодом. Опухоли головы и шеи. 2015; 5 (3): 59-63.

8. Румянцев П.О. Роль таргетной терапии мультикиназными ингибиторами в лечении резистентного к радиойодтерапии дифференцированного рака щитовидной железы. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2015; 11 (2): 25-32.

9. Ягудина Р.И. Теоретические основы фармакоэкономического метода: анализ «влияния на бюджет». ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2011; 4 (2): 9-12.

10. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014; 384 (9940): 319-328.

11. Brown R.L., de Souza J.A., Cohen E.E.W. Thyroid Cancer. Burden of Illness and Management of Disease. *Journal of Cancer*. 2011; 2: 193-199.

12. Bucher H.C., Gordon H.G., Lauren E.G. et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Epidemiology*. 1997; 50 (6): 683-691.

13. Cabanillas M.E., Habra M.A. Lenvatinib: Role in thyroid cancer and other solid tumors. *Cancer Treat Rev*. 2016 Jan; 42: 47-55. DOI: 10.1016 - j.ctrv.2015.11.003. Epub 2015 Dec 2.

14. Carr B.I., Carroll S., Muszbek N. et al. Economic evaluation of sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010; 25 (11): 1739-1746.

15. Elliot M., Larson B., Kazi D. S. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ*. 2015; 93: 118-124.

16. Fordham B.A., Kerr C.L., de Freitas H.M. et al. Health state utility valuation in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Patient Prefer Adherence*. 2015 Nov 3; 9: 1561-1572. DOI: 10.2147/PPA.S90425.

17. Frampton J.E. Lenvatinib: A Review in Refractory Thyroid Cancer. *Target Oncol*. 2016 Feb; 11 (1): 115-22. DOI: 10.1007/s11523-015-0416-3.

18. Kerr C., Fordham B., de Freitas H.M. et al. Health state utility valuation in radio-iodine refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC). ISPOR 17th Annual European Congress. Amsterdam. 12 November 2014.

19. Matsui J., Minoshima Y., Tsuruoka A. et al. A3614 Multi-targeted kinase inhibitor E7080 showed anti-tumor activity against medullary thyroid carcinoma and squamous thyroid carcinoma cell line based on RET and VEGFR2 tyrosine kinase inhibition. Proceedings of the 101st Annual Meeting of the American Association for Cancer Research. Washington, DC: American Association for Cancer Research. 2010.

20. Nersesyan K., Robinson D., Wolfe G. et al. Epidemiology and treatment of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer in the eu5. URL: <http://www.kantarhealth.com/docs/publications-citations/nersesyan---epi-and-tx-of-rr-dtc-in-eu5---eisai--ispor.pdf?sfvrsn=0>. Дата обращения: 12.01.16.

21. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L. et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 621-630.

22. Sullivan S.D., Mauskopf J.A., Augustovski F. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health*. 2014; 17 (1): 5-14.

23. World Health Organization. Who choice Unit Costs Database. <http://www.who.int/choice/costs/en/>. Дата обращения: 12.01.16.

24. Yeung K.T., Cohen E.E. Lenvatinib in Advanced, Radioactive Iodine-Refractory, Differentiated Thyroid Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2015 Dec 15; 21 (24): 5420-5426. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0923.

References:

1. Alieva S.B., Alymov Yu.V., Mudunov A.M. linical guidelines for the diagnosis and treatment of thyroid cancer [*Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu raka shchitovidnoi zhelezy (In Russian)*]. Moscow. 2014; 27s.

2. Balykina Yu.E., Kolbin A.S. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2013; 6 (4): 3-6.

3. Goryainov S.V., Rebrova O.Yu. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2012; 9 (2): 6-9.

4. Kaprina A.D., Starinskii V.V., Petrovskaya G.V. Malignancies in Russia in 2014 (morbidity and mortality) [*Zlokachestvennye novoo-brazovaniya v Rossii v 2014 g. (zabolevaemost' i smertnost') (In Russian)*]. Moscow. 2016; 250 s.

5. Kaprina A.D., Starinskii V.V., Petrovskaya G.V. Status of cancer care the population of Russia in 2014 [*Sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu Rossii v 2014 godu (In Russian)*]. Moscow. 2015; 236 s.

6. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statistics in science and business. A Practical Guide [*Statistika v nauke i biznese. Prakticheskoe rukovodstvo (In Russian)*]. Moscow. 2002; 640 s.

7. Mudunov A.M., Rumyantsev P.O., Podvyaznikov S.O. *Opuholi golovy i shei*. 2015; 5 (3): 59-63.

8. Rumyantsev P.O. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya*. 2015; 11 (2): 25-32.

9. Yagudina R.I. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2011; 4 (2): 9-12.

10. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014; 384 (9940): 319-328.

11. Brown R.L., de Souza J.A., Cohen E.E.W. Thyroid Cancer. Burden of Illness and Management of Disease. *Journal of Cancer*. 2011; 2: 193-199.

12. Bucher H.C., Gordon H.G., Lauren E.G. et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Epidemiology*. 1997; 50 (6): 683-691.

13. Cabanillas M.E., Habra M.A. Lenvatinib: Role in thyroid cancer and other solid tumors. *Cancer Treat Rev*. 2016 Jan; 42: 47-55. DOI: 10.1016 - j.ctrv.2015.11.003. Epub 2015 Dec 2.

14. Carr B.I., Carroll S., Muszbek N. et al. Economic evaluation of sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010; 25 (11): 1739-1746.

15. Elliot M., Larson B., Kazi D. S. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ.* 2015; 93: 118-124.
16. Fordham B.A., Kerr C.L., de Freitas H.M. et al. Health state utility valuation in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Patient Prefer Adherence.* 2015 Nov 3; 9: 1561-1572. DOI: 10.2147/PPA.S90425.
17. Frampton J.E. Lenvatinib: A Review in Refractory Thyroid Cancer. *Target Oncol.* 2016 Feb; 11 (1): 115-22. DOI: 10.1007/s11523-015-0416-3.
18. Kerr C., Fordham B., de Freitas H.M. et al. Health state utility valuation in radio-iodine refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC). ISPOR 17th Annual European Congress. Amsterdam. 12 November 2014.
19. Matsui J., Minoshima Y., Tsuruoka A. et al. A3614 Multi-targeted kinase inhibitor E7080 showed anti-tumor activity against medullary thyroid carcinoma and squamous thyroid carcinoma cell line based on RET and VEGFR2 tyrosine kinase inhibition. Proceedings of the 101st Annual Meeting of the American Association for Cancer Research. Washington, DC: American Association for Cancer Research. 2010.
20. Nersesyan K., Robinson D., Wolfe G. et al. Epidemiology and treatment of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer in the eu5. URL: <http://www.kantarhealth.com/docs/publications-citations/nersesyan---epi-and-tx-of-rr-dtc-in-eu5---eisai--ispor.pdf?sfvrsn=0>. Accessed: 12.01.16.
21. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L. et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *The New England Journal of Medicine.* 2015; 621-630.
22. Sullivan S.D., Mauskopf J.A., Augustovski F. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Health.* 2014; 17 (1): 5-14.
23. World Health Organization. Who choice Unit Costs Database. <http://www.who.int/choice/costs/en/>. Accessed: 12.01.16.
24. Yeung K.T., Cohen E.E. Lenvatinib in Advanced, Radioactive Iodine-Refractory, Differentiated Thyroid Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2015 Dec 15; 21 (24): 5420-5426. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0923.

Сведения об авторах:

Фролов Максим Юрьевич – к.м.н., доцент курса ФУВ кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии Волгоградского государственного медицинского университета. Адрес: пл. Павших борцов, д. 1, г. Волгоград, Россия, 400131. Тел.: +7(8442)534010. E-mail: mufrolov66@gmail.com

Рогов Владимир Александрович – к.ф.н., старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации, медицинского и фармацевтического товароведения Волгоградского государственного медицинского университета. Адрес: пл. Павших борцов, д. 1, г. Волгоград, Россия, 400131. Тел.: +7(8442)384297. E-mail: var85@ya.ru

About the authors:

Frolov Maxim Yurievich – PhD (candidate of medical sciences), assistant professor (FUV module) of Clinical pharmacology and intensive therapy department of Volgograd state medical university. Address: pl. Pavshikh Bortsov, 1, g. Volgograd, Russia, 400131. Tel: +7(8442)534010. E-mail: mufrolov66@gmail.com

Rogov Vladimir Alexandrovich – candidate of pharmaceutical sciences of management and economics of pharmacy, medical and pharmaceutical merchandising department of Volgograd state medical university. Address: pl. Pavshikh Bortsov, 1, g. Volgograd, Russia, 400131. Tel: +7(8442)384297. E-mail: var85@ya.ru.

Модели анализа включений лекарственных средств в ограничительные перечни (на примере ЖНВЛП) 2016 г.

Колбин А.С.^{1,2}, Прасолов А.В.², Максимкина Е.А.³,
Балыкина Ю.Е.², Голант З.М.⁴, Полушин Ю.С.¹,
Курылев А.А.¹, Виллом И.А.¹

¹ ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

² ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский Государственный Университет»

³ Департамент лекарственного обеспечения и регулирования обращения медицинских изделий Министерства Здравоохранения РФ

⁴ ГОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (СПХФА)

Резюме

Актуальность. В 2014 г. в Российской Федерации был проведен первый опыт включения (исключения) лекарственных средств в ограничительные списки на формализованном принципе (балльная система, независимые заключения). На основании опубликованных данных за 2014 г. авторами были разработаны и апробированы математические линейные модели. **Цель.** Построение модели по данным анализа перечней на 2016 г. **Материалы и методы.** Использованы ранее разработанные и принятые линейные модели. В анализ было включено 141 досье на лекарственные препараты. Анализировали заключение экспертной организации, главного специалиста и окончательное решение. **Результаты.** В 2016 г. в ограничительный перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) было включено 43 лекарственных препарата. В результате показано, что модель заключения для экспертной организации давала ошибку 7,09% (в 2014 г. – 12,4%). Для главных внештатных специалистов – 7% (2014 г. – 10%). Отмечается «обучение» формализованному подходу указанных выше лиц, учитывая явную положительную динамику. Модель для окончательного решения междисциплинарной комиссии давала ошибку около 42% (ранее 35%). **Заключение.** Линейные модели являются действующим инструментом прогнозирования включения лекарственных препаратов в ограничительные перечни. В то же время действующая система по-прежнему требует формализации.

Ключевые слова

Ограничительный перечень, лекарственные средства, линейные модели, формализованный подход.

Статья поступила: 12.10.2015 г.; **в доработанном виде:** 20.11.2015 г.; **принята к печати:** 22.01.2016 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

Колбин А.С., Прасолов А.В., Максимкина Е.А., Балыкина Ю.Е., Голант З.М., Полушин Ю.С., Курылев А.А., Виллом И.А. Модели анализа включений лекарственных средств в ограничительные перечни (на примере ЖНВЛП) 2016 г. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2016; 1: 34-38.

MATHEMATICAL MODEL OF REIMBURSEMENT DECISION MAKING IN RUSSIA. RESULTS OF VIM LIST FOR 2016

Kolbin A.S.^{1,2}, Prasolov A.V.², Maksimkina E.A.³, Balykina Yu.E.², Golant Z.M.⁴, Polushin Yu.S.¹, Kurylev A.A.¹, Vilyum I.A.¹

¹ The first St. Petersburg State Medical University named after Academician Pavlov

² Saint Petersburg State University

³ Department of Drug Supply and regulate the handling of medical devices Ministry of Health of the Russian Federation

⁴ Saint-Petersburg State Chemical-Pharmaceutical Academy

Summary

Background: In 2014 we firstly analyzed the formalized system (points and expert opinions) of drug inclusion and exclusion into the reimbursement lists in Russian Federation. The linear mathematical model of decision making was developed and adopted. **Aim.** Update the existing model using the results of reimbursement procedures acting from 2106. **Material and methods.** The linear models developed and adopted in 2014 were used. In 2015 we included data on 141 drug dossiers. We analyzed the decision of the expert body, chief Ministry of Health expert and the final committee decision. **Results.** 43 new drugs were included into the reimbursement lists acting from 2016. The model of expert body decision had an error 7,09% (12,4% in 2014). The model of chief Ministry of Health expert decision had an error – 7% (10% in 2014). The above mentioned experts became more experienced in the formalized procedure of decision making. The model of final decision had an error about 42% (35% in 2014). **Conclusion.** Linear models are working tools for modelling reimbursement system decisions. At the mean time the existing system of decision making needs more formalization.

Key words

Reimbursement drug list, drug, linear model, formalized decision making.

Received: 12.10.2015; **in the revised form:** 20.11.2015; **accepted:** 22.01.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Kolbin A.S., Prasolov A.V., Maksimkina E.A., Balykina Yu.E., Golant Z.M., Polushin Yu.S., Kurylev A.A., Vilyum I.A. Mathematical model of reimbursement decision making in Russia. Results of VIM list for 2016. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2016; 1: 34-38 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Lva Tolstogo, 6-8, St. Petersburg, Russia, 197022.

E-mail address: alex.kolbin@mail.ru (Kolbin A.S.).

Введение

В 2014 г. Правительством Российской Федерации был утвержден документ «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения...» [2]. Предложены три основных ограничительных перечня (далее – перечни): жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), дорогостоящий перечень, льготный (врач. комиссии). Основным является ЖНВЛП – переход ЛС в другие Перечни не возможен без включения в первый. В данном документе прописаны требования (балльная система), этапы, указаны сроки, формы для заключений. Фактически включение ЛС в Перечень равносильно принятию решения в форме бинарной оценки: 0, если ЛС включается в список, и 1 – если не включается. Исходными данными для каждого ЛС было количество баллов. Главенствующим принципом, который «проходит» сквозь весь документ, является формализованный подход, иными словами – структурированное формализованное экспертное мнение. В итоге в обновленный Перечень в 2014 г. вошло 50 новых ЛС (отсутствующих в предыдущих Перечнях). Нами были разработаны различные модели принятия решений о включение ЛС в Перечни – от моделей, построенных на принципах нейронных сетей, до линейных подходов [4]. Было показано, что линейные модели наиболее целесообразны: они характеризуются невысоким процентом ошибок и «обучаемостью». Модели на принципах нейронных сетей давали большой процент ошибок и были крайне сложными.

Целью настоящего исследования был анализ Перечня на 2016 г. с помощью линейных моделей.

Материалы и методы

В качестве источника входных данных были рассмотрены Заключения по результатам проведения экспертизы предложения о включении (исключении) лекарственного препарата в перечни ле-

карственных препаратов (Приложение № 7 к документу «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи») [2]. Данные были представлены в виде таблицы, содержащей информацию о всех поданных к рассмотрению ЛС (класс анатомо-терапевтически-химической группы (АТХ), терапевтическая группа, фармако-терапевтическая группа, международное непатентованное название (МНН), экспертная организация (ЭО), главный внештатный специалист (ГВС) Министерства здравоохранения, баллы по п. 5 (результаты клинической оценки), баллы по п. 6 (результаты клинико-экономической оценки), баллы по п. 7 (результаты экспертизы прочих данных по предложению), заключение о включении в список со стороны ЭО, заключение ГВС, окончательное решение междисциплинарной комиссии на площадке Министерства здравоохранения (ОР)). С учетом формализации процесса составления Перечня необходимо было выделить правило, по которому каждому набору чисел, характеризующих рассматриваемое ЛС (то есть, например, баллы по п. 5, п. 6 и п. 7), единственным образом соответствовал бы один из двух классов: «включить ЛС в Перечень» или «отклонить ЛС». С математической точки зрения данную задачу можно рассматривать как задачу классификации. При рассмотрении такого рода задач каждому классу присваивается метка, а объекты классификации описываются набором признаков. Далее, с помощью определенного построенного правила (классификатора) каждый объект относится к одному из заранее указанных классов [4]. В данном случае мы можем задать два класса – «отклонить ЛС» и «принять ЛС», и определить их метками 0 и 1 соответственно. В качестве набора признаков, описывающих объект (ЛС), будем рассматривать набор чисел (баллы, заключения ЭО и заключение ГВС). Таким образом, задача состоит в разделении

множества точек пространства на два подмножества: для первых точек решение равно 1, а для вторых – 0. В качестве правила отнесения к одному из двух подмножеств были рассмотрены линейные классификаторы с округлением:

$$Y = \alpha_1 x_1 + \alpha_2 x_2 + \alpha_3 x_3 + \alpha_4, \quad (1)$$

где Y – одно из принятых решений (0 – «отклонить», 1 – «принять»); x_1 – баллы по соответствующим пунктам (например, x_1 – баллы по пункту 5, x_2 – баллы по пункту 6 и x_3 – баллы по пункту 7); α_i – коэффициенты, подбираемые методом наименьших квадратов так, чтобы линейная комбинация (1) приближалась к заданному значению Y . Так как Y в любом случае принимает значения либо 0, либо 1, то коэффициенты α_i подбирали так, что линейная комбинация (1) после округления до целых частей числа была равна либо 0, либо 1:

$$\text{ОКР}(Y) = \begin{cases} 0, & \text{если } Y \in (-0.5, 0.5]; \\ 1, & \text{если } Y \in (0.5, 1]. \end{cases} \quad (2)$$

Анализ принятых решений

Были рассмотрены три набора решений: ЭО; ГВС; ОР. Исходные данные для анализа представлены на рисунке 1 из первоначальной базы, содержащей информацию о 141 ЛС. При этом 13 были исключены из рассмотрения вследствие отсутствия данных о баллах и заключениях ЭО и ГВС. Еще у 14 ЛС отсутствовало заключение ГВС. По одному препарату отсутствовали данные о баллах и заключении ЭО. Таким образом, для окончательного рассмотрения по всем интересующим параметрам (баллы по п. 5, 6, 7, заключение ЭО, заключение ГВС и итоговое решение комиссии) были взяты 113 ЛС.

В качестве математической модели решающего правила строили разделяющую гиперплоскость в пространстве. Процент ошибок разделения характеризовал адекватность модели. Данные о баллах, заключении ЭО и заключении ГВС для удобства в формулах обозначали через x_1 , x_2 и x_3 [4].

Модель решающего правила для заключения о включении в список со стороны экспертной организации

Всего данных, характеризующих оценку ЭО, насчитывалось 127. Из них: принять в список (=1) – 55 ЛС, и не принять (=0) – 72 ЛС. На основании статистического анализа имеющейся информации была получена линейная регрессионная модель классификации:

$$\text{ЭО} = \text{ОКР}(0,0136x_1 + 0,0175x_2 + 0,0198x_3 - 0,11),$$

где x_1 – баллы по п. 5, x_2 – баллы по п. 6, x_3 – баллы по п. 7.

Данная модель давала ошибку 7,09% (то есть 9 «неправильных» результатов из 127). Коэффициент детерминации $R^2 = 0,32$. Решающее правило было следующим: если для тройки чисел ($\hat{x}_1$, $\hat{x}_2$, $\hat{x}_3$) выполнено неравенство $0,66 < 0,0136\hat{x}_1 + 0,0175\hat{x}_2 + 0,0198\hat{x}_3$, то ЭО=1. В противном случае – 0 и ЛС не рекомендовано для включения в Перечень. Здесь и далее следует помнить, что поскольку и баллы, и результаты экспертиз о включении или не включении ЛС в Перечень имели случайные ошибки, то говорить об абсолютной «правильности» экспертизы нельзя. Однако совпадение действия «решающего правила» с экспертизой на 92,01% говорит об удовлетворительном формализме.

Модель решающего правила для заключения главного внештатного специалиста Министерства Здравоохранения

При рассмотрении решающего правила для ГВС необходимо было также учесть возможное влияние заключения ЭО. Также, с учетом отсутствующих данных, количество входных наблюдений уменьшилось. Всего данных, характеризующих оценку ГВС, насчитывалось 113. Из них: принять в список (=1) – 101 ЛС, и не принять (=0) – 12 ЛС. Линейная регрессионная модель с округлением в данном случае описывалась формулой:

$$\text{ГВС} = \text{ОКР}(0,006x_1 + 0,0082x_2 - 0,0137x_3).$$

Решающее правило для ГВС формулировалось следующим образом: если для тройки чисел ($\hat{x}_1$, $\hat{x}_2$, $\hat{x}_3$) выполнено неравенство $0,5 < 0,006\hat{x}_1 + 0,0082\hat{x}_2 - 0,0137\hat{x}_3$, то ГВС = 1, в противном случае – 0. При этом коэффициент детерминации был близок к нулю, что говорит низком качестве модели. Из 113 экспериментов ошибочно модель давала 12 ответов (10,62%).

Влияние заключения экспертной организации на заключение главного внештатного специалиста Министерства здравоохранения

При построении этой модели использовали данные о 113 наблюдениях, а в качестве переменных кроме баллов учитывали и полученное заключение ЭО.

$$\text{ГВС} = \text{ОКР}(0,4329 \times \text{ЭО} - 0,0012x_1 + 0,002x_2 - 0,0192x_3).$$

В результате получили 8 ошибок, т.е. 7,08%. Коэффициент $R^2 = 0,19$. Т. о., при учете заключения ЭО решающее правило для

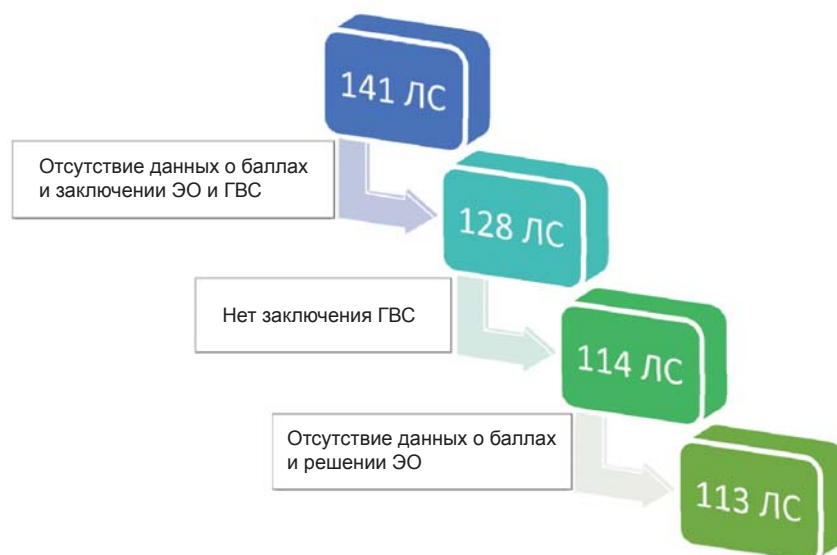


Рисунок 1. Исходные данные для анализа: ЭО – экспертная организация; ГВС – главный внештатный специалист; ЛС – лекарственные средства.

ГВС имело вид: если выполнено неравенство $0,5 < 0,4329 \times \text{ЭО} - 0,0012x_1 + 0,002x_2 - 0,0192x_3$, то ГВС = 1, в противном случае – 0. Данная модель являлась наиболее приемлемой из рассмотренных.

Модель решающего правила для окончательного решения (ОР) междисциплинарной комиссии на площадке Министерства здравоохранения

Ни одна модель не описывает адекватно, как принимается решение: все варианты имели более 40% ошибок, что близко к равномерному закону распределения. Общий анализ модели решающего правила для ОР приведен в таблице 1.

Для таких данных невозможно предложить статистически значимое линейное правило, так как точки в пространстве настолько сильно перемешаны, что для любой разделяющей гиперплоскости их количество будет велико по обе стороны от нее. В общем случае при учете всех параметров (баллы, заключение ЭО и заключение ГВС) из 113 наблюдений линейный регрессионный классификатор выдавал 48 ошибок (то есть 42,5%).

Результаты статистических оценок, построенные линейные комбинации баллов, мнения ЭО и ГВС, заключительное решение представлены в таблице 2.

Обсуждение

Реимбурсмент (reimbursement) – готовность системы здравоохранения возместить полный или частичный объем прямых медицинских затрат на медицинские технологии. Для полноценной системы реимбурсмента имеется определенный перечень необходимых составляющих: медицинское страхование; прозрачные процедуры возмещения затрат здравоохранения за счет государства; переговоры о цене с поставщиком или держателем регистрационного удостоверения; оценка медицинских технологий и т.д. В Российской Федерации (РФ) полноценной системы реимбурсмента пока нет, однако есть признаки ее формирования [1]. Если сравнивать построенные правила с аналогичными результатами 2014 г. [4], то имеющаяся тенденция сохраняется. Новые данные позволили несколько увеличить точность правила для ЭО: если в модели для данных 2014 г. процент различий в принятом решении между ЭО и математической моделью составлял 12,4%,

то на новых данных он уменьшился до 7,09%. Аналогично для ГВС процент различий уменьшился с 10-14% до 7-10%. При этом новые данные не только не увеличили точность итоговой модели для решения Междисциплинарной комиссии, но, наоборот, разброс данных увеличился. Так, если процент отличий в принятом Комиссией решении и в результате моделирования, по данным 2014 г. (97 ЛС), составлял 35%, то по данным 2015 г. (анализ 113 ЛС), ошибка составляла уже 42%.

Выводы

При анализе Перечня с помощью линейных моделей классификации было показано, что они могут быть применены для решений указанных выше задач.

Модель заключения для экспертной организации, построенная по результатам анализа представленных данных, давала ошибку 7,09%. Такую точность модели можно считать удовлетворительной, то есть можно утверждать, что Экспертная организация при вынесении рекомендации о включении ЛС в перечень опирается на балльные оценки.

Точность оценок для заключений главного специалиста без учета заключения экспертной организации составляла 90%. При добавлении в качестве переменной заключения ЭО точность модели повышалась, и ошибка составляла 7%. Таким образом, можно заключить, что ГВС при вынесении решения опирается на заключение ЭО.

Модель для окончательного решения комиссии, которая была построена по результатам настоящего анализа, давала ошибку около 42%. Такая точность не может считаться удовлетворительной. Это означает, что определить окончательное решение комиссии исходя из балльной оценки, мнения ЭО и ГВС возможно только лишь с вероятностью 58%, что близко к принятию «случайного» решения.

Заключение

Таким образом, по результатам анализа данных, поданных к рассмотрению в составе досье в 2015 г., мы можем говорить о согласованности оценок экспертных организаций и заключений главных специалистов с баллами, выставленными по результатам клинической, клинико-экономической оценки, а также оценке

Зависимая переменная	ГВС	ЭО	Баллы	Расхождение из 113 ЛС и R ²
Включение в список	✓	✓	✓	Ошибок 42,5%, R ² = 0,09
Включение в список	–	✓	✓	Ошибок 41%, R ² = 0,01
Включение в список	✓	–	✓	Ошибок 47,8%, R ² = 0,08
Включение в список	–	–	✓	Ошибок 42%, R ² = 0,01

Таблица 1. Анализ решающего правила для окончательного решения.

Примечание. ГВС – главный внештатный специалист; ЭО – экспертная организация; ЛС – лекарственное средство.

Лицо, принимающее решение	Информация для принятия решения	Процент различий в принятом решении между «лицом, принимающим решение», и математической моделью	Характеристики статистической значимости результата
ЭО	Три типа баллов	7,09%	Коэффициенты статистически значимы и коэффициент детерминации R ² = 0,32
ГВС	Три типа баллов и решение ЭО	от 7% до 10,62%	Коэффициенты статистически значимы и коэффициент детерминации R ² = 0,19
Комиссия	Три типа баллов, решение ЭО и ГВС	Около 42%	Коэффициенты статистически не значимы и коэффициент детерминации R ² = 0,09

Таблица 2. Окончательные результаты анализа и моделирования с помощью линейного решающего правила.

Примечание. ГВС – главный внештатный специалист; ЭО – экспертная организация; ЛС – лекарственное средство.

иных данных по ЛС. Отмечается «обучение» формализованному подходу указанных выше лиц, учитывая явную положительную динамику в уменьшении процента ошибок по сравнению с 2014 г.

При этом анализ не выявил значимого влияния экспертных организаций и главных внештатных специалистов на окончательное решение, принимаемое Междисциплинарной комиссией. На данном этапе формализованный подход требует модификации и разъяснения. Общая сумма баллов, выставленных ранее, в некоторых случаях учет данных фармакоэкономической экспертизы, зачастую остаются невостребованными.

Литература:

1. Власов В.В., Плавинский С.Л. Варианты лекарственного обеспечения для России: уроки стран Европы и всего мира. М. 2013; 107 с.
2. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи». Консультант Плюс. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_167999/. Дата обращения: 05.01.2016.
3. Прасолов А.В., Колбин А.С., Максимкина Е.А., Голант З.М., Полушин Ю.С., Курылев А.А., Вилум И.А., Балыкина Ю.Е. Модели-

рование включения лекарственных средств в ограничительные перечни (пример – ЖНВЛП). Анализ данных 2014 года. Ремедиум. 2015; 58-63.

4. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 26.12.2015 № 2724-р. Официальный интернет-портал правовой информации. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201601040062>. Дата обращения: 05.01.2016.

References:

1. Vlasov V.V., Plavinskii S.L. Possible drug supply to Russia: Lessons from Europe and around the world [*Variety of drug supply to Russia: lessons from Europe and around the world* (in Russian)]. Moscow. 2013; 107 s.
2. Government Decree of Russia from 28.08.2014 N 871 "On Approval of Regulations for the formation of lists of drugs for medical use and minimal assortment of drugs needed for medical care." Consultant Plus Database. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_167999/. (accessed: 05.01.2016).
3. Prasolov A.V., Kolbin A.S., Maksimkina E.A., Golant Z.M., Polushin Yu.S., Kurylev A.A., Vilyum I.A., Balykina Yu.E. *Remedium*. 2015; 58-63.
4. The order of the Russian Federation from 12/26/2015 number 2724-p. The official internet-portal of legal information. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201601040062>. (accessed: 05.01.2016).

Сведения об авторах:

Колбин Алексей Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. Адрес: ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. Адрес: 21-я линия, д. 8, В.О., Санкт-Петербург, Россия, 199106. Тел.: +78123386685. E-mail: alex.kolbin@mail.ru.

Прасолов Александр Витальевич – д.ф.-м.н., заведующий кафедрой моделирования экономических систем, Санкт-Петербургский государственный университет. Адрес: Университетский пр., 35, Санкт-Петербург, 198504, Россия. E-mail: alexander.prasolov@gmail.com.

Максимкина Елена Анатольевна – д. фарм. н., профессор, директор Департамента лекарственного обеспечения и регулирования обращения медицинских изделий Министерства Здравоохранения РФ, Адрес: Рахмановский пер, д. 3, 127994, ГСП-4, Москва, Россия. E-mail: info@rosminzdrav.ru

Балыкина Юлия Ефимовна – к.ф.-м.н., доцент кафедры математического моделирования энергетических систем, Санкт-Петербургский государственный университет. Адрес: Университетский пр., 35, Санкт-Петербург, 198504, Россия. E-mail: julia.balykina@gmail.com.

Голант Захар Михайлович – к.э.н., проректор по инновационному развитию, Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия. Адрес: ул. Профессора Попова, 14, лит. А, Санкт-Петербург, 197022, Россия. E-mail: zgolant@gmail.com.

Полушин Юрий Сергеевич – член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор, проректор по науке, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. Адрес: ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, 197022, Россия. E-mail: E-polushinyus@1spbgtmu.ru.

Курылев Алексей Александрович – ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. Адрес: ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, 197022, Россия. E-mail: alexey-kurilev@yandex.ru

Вилум Ирина Александровна – ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. Адрес: ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, 197022, Россия. E-mail: i-velum@yandex.ru.

About the authors:

Kolbin Aleksei Sergeevich – MD, professor, head of department of clinical pharmacology and evidence-based medicine, First St. Petersburg State Medical University. Address: ul. Lva Tolstogo, 6-8, St. Petersburg, Russia, 197022; Professor of the Department of Farmakology of St. Petersburg State University. Address: 21-Line, 8, VO, St. Petersburg, Russia, 199106. Tel.: 8(812)338 66 85. E-mail: alex.kolbin@mail.ru.

Prasolov Aleksandr Vital'evich – MD, Prof. Head of the department of economic systems modelling, Saint-Petersburg State University. Address: Universitetsky prospect, 35, Saint-Petersburg, 198504, Russia. E-mail: alexander.prasolov@gmail.com

Maksimkina Elena Anatol'evna – MD, Prof. Head of the department of drug supply and medical devices circulation, Ministry of Health of Russian Federation. Address: Rakhmanovskiy pereulok, 3, GSP-4, Moscow, 127994, Russia. E-mail: info@rosminzdrav.ru

Balykina Yuliya Efimovna – PhD, Associate professor of the Department of mathematical modelling of energy systems. Saint-Petersburg State University. Address: Universitetsky prospect, 35, Saint-Petersburg, 198504, Russia. E-mail: julia.balykina@gmail.com.

Golant Zakhar Mikhailovich – PhD, vice-rector for innovations, Saint-Petersburg State Pharmaceutical Academy, Saint-Petersburg, Russia. Address: Professora Popova street, 14 A, Saint-Petersburg, 197022, Russia. E-mail: zgolant@gmail.com

Polushin Yuri Sergeevich – corresponding member of Russian Academy of Sciences, MD, Prof., vice-rector of scientific development, The first St. Petersburg State Medical University named after Academician Pavlov. Address: ul. Lva Tolstogo, 6-8, St. Petersburg, Russia, 197022. E-mail: E-polushinyus@1spbgtmu.ru.

Kurylev Aleksei Aleksandrovich – assistant of the Department of clinical pharmacology and evidence-based medicine, The first St. Petersburg State Medical University named after Academician Pavlov. Address: ul. Lva Tolstogo, 6-8, St. Petersburg, Russia, 197022. E-mail: Alexey-kurilev@yandex.ru.

Vilyum Irina Aleksandrovna – assistant of professor, Department of clinical pharmacology and evidence-based medicine, First St. Petersburg State Medical University. Address: ul. Lva Tolstogo, 6-8, St. Petersburg, Russia, 197022. E-mail: i-velum@yandex.ru.

Фармакоэкономическое обоснование применения генно-инженерных биологических препаратов в амбулаторных условиях

Кореннова О.Ю.¹, Шукиль Л.В.¹, Мальцев С.Н.²,
Клинышков И.А.³, Леганова Н.М.³, Турушева Е.А.³,
Кропотина Т.В.⁴

¹ ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

² Министерство здравоохранения Омской области, г. Омск

³ БУЗОО «Клинический кардиологический диспансер», г. Омск

⁴ БУЗОО «Областная клиническая больница», г. Омск

Резюме

Целью исследования являлось проведение сравнительного клинико-экономического анализа лечения пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ) генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) в условиях круглосуточного и дневного стационаров. **Материалы и методы.** В основу фармакоэкономических расчетов по методу «минимизации затрат» положено фактическое количество пациентов (57 человек) с РЗ, которым ранее была инициирована и проводилась терапия ГИБП в условиях круглосуточного стационара, а затем пациенты в течение восьми месяцев наблюдались и получали лечение ГИБП в дневном стационаре бюджетного учреждения здравоохранения Омской области (БУЗОО) «Клинический кардиологический диспансер» («ККД»). **Результаты.** Продемонстрирована клиническая эффективность применения ГИБП в условиях дневного стационара в виде статистически значимого снижения активности ревматоидного артрита, псориатического артрита по индексу DAS28 и стабильного эффекта по индексу BASDAI при анкилозирующем спондилите с достижением стойкой ремиссии заболеваний. Нежелательные явления и побочные реакции ГИБП регистрировались независимо от условий пребывания пациентов, что свидетельствует об идентичности показателей безопасности проведения генно-инженерной биологической терапии (ГИБТ) в дневном стационаре. Экономический эффект от применения стационарзамещающей технологии в течение 8 месяцев у 57 пациентов составил 2 072 934,1 руб. В персчете на количество больных в Омском регионе (120) сумма экономии в системе обязательного медицинского страхования составит 4 361 142 руб. **Заключение.** Показатель разницы затрат при лечении ГИБП пациентов с РЗ в условиях круглосуточного и дневного стационаров в системе обязательного медицинского страхования свидетельствует о необходимости широкого внедрения в клиническую практику стационарзамещающих технологий при лечении ГИБП пациентов с РЗ.

Ключевые слова

Клинико-экономический анализ, генно-инженерные биологические препараты, стационарзамещающие технологии.

Статья поступила: 27.01.2016 г.; в доработанном виде: 26.02.2016 г.; принята к печати: 21.03.2016 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

Кореннова О.Ю., Шукиль Л.В., Мальцев С.Н., Клинышков И.А., Леганова Н.М., Турушева Е.А., Кропотина Т.В. Фармакоэкономическое обоснование применения генно-инженерных биологических препаратов в амбулаторных условиях. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2016; 1: 39-48.

PHARMACOECONOMIC SUBSTANTIATION OF APPLICATION OF GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL AGENTS IN OUT-PATIENT CONDITIONS

Korennova O.Yu.¹, Shukil' L.V.¹, Mal'tsev S.N.², Klinyshkov I.A.³, Leganova N.M.³, Turusheva E.A.³, Kropotina T.V.⁴¹ Omsk State Medical University, Russian Ministry of Health² Omsk Oblast Ministry of Health, Omsk³ Clinical Cardiology Clinic, Omsk⁴ Regional Hospital, Omsk**Summary**

Objective. Carrying out of the comparative clinical and economic analysis of treatment of patients with rheumatic diseases (RD) by genetically engineered biological agents (GEBA) in conditions of round-the-clock and day-time in-patient departments. **Materials and Methods.** In a basis pharmacoeconomic calculations on a method "cost minimization" was put the actual quantity of patients (57 persons) with RD who had previously been initiated and carried out GEBA therapy in conditions of round-the-clock in-patient department, and then the patients for eight months were observed and treated GEBA in day-time in-patient department of budgetary establishment of public health services of Omsk region "Clinical Cardiology Clinic". **Results.** It demonstrated clinical efficiency of application of GEBA in conditions of a day-time in-patient department in the form of statistically significant decrease of the activity of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis on index DAS28 and stable effect on index BASDAI at ankylosing spondylitis with achievement of stable remission of diseases. Adverse events and adverse drug reactions of GEBA were recorded regardless of the conditions of stay of patients that testifies to identity of parameters of safety of carrying out of genetically engineered biological therapy (GEBT) in a day-time in-patient department. The economic effect of application of hospitalization replacement technologies within 8 months at 57 patients amounted to 2 072 934,1 rbl. In recalculation on quantity of patients in Omsk region (120) sum of economy of system of obligatory medical insurance will amount 4 361 142 rbl. **Conclusion.** The parameter of a difference of costs at treatment by GEBA of patients with RD in conditions of round-the-clock and day-time in-patient departments in system of obligatory medical insurance testifies to necessity of wide introduction for a clinical practice of hospitalization replacement technologies at treatment by GEBA of patients with RD.

Key words

Clinical and economic analysis, genetically engineered biological agents, hospitalization replacement technologies.

Received: 27.01.2016; **in the revised form:** 26.02.2016; **accepted:** 21.03.2016.**Conflict of interests**

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Korennova O.Yu., Shukil' L.V., Mal'tsev S.N., Klinyshkov I.A., Leganova N.M., Turusheva E.A., Kropotina T.V. Pharmacoeconomic substantiation of application of genetically engineered biological agents in out-patient conditions. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2016; 1: 39-48 (in Russian).

Corresponding author

Address: Str. Lenina, 12, Omsk, 644099, Omsk region, Siberian Federal District, Russia.

E-mail address: korennova@mail.ru (Korennova O.Yu.).

Введение

Работа кабинетов терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) регламентирована российским законодательством [10]. Данный вид медицинской помощи может оказываться или стационарно, или амбулаторно. Согласно другим действующим приказам [11,12] терапия ГИБП относится к высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «ревматология» и не может оказываться амбулаторно, а только в условиях круглосуточного или дневного стационара. В Российской Федерации функционируют более 100 центров (кабинетов), где проводится терапия ГИБП [4]. В Омской области, как и в большинстве регионов России, центры (кабинеты) терапии ГИБП входят в состав структурных подразделений круглосуточных стационаров,

что само по себе значительно увеличивает затраты здравоохранения на и без того дорогостоящее лечение ревматических заболеваний (РЗ). В связи с этим представляется актуальным проведение сравнительного клинико-экономического анализа лечения ГИБП пациентов с РЗ в условиях круглосуточного (сложившаяся практика) и дневного стационара.

Материал и методы

В 2014 г. в регистре больных с РЗ, получавшими в качестве базисной терапии ГИБП в виде внутривенных инфузий, состояло 109 человек, в виде подкожных инъекций – 24 пациента, в 2015 г. 120 и 31 пациент соответственно. Внутривенные инфузии больные получали в условиях ревматологических отделений круглосу-

точных стационаров (БУЗОО «Областная клиническая больница» и «Городская больница № 2»). В феврале 2015 г. на базе БУЗОО «ККД» в составе дневного стационара был лицензирован кабинет терапии генно-инженерными биологическими препаратами (кабинет терапии ГИБП).

За период с марта по октябрь (8 мес.) работы кабинета терапии ГИБП пролечено ГИБП 57 больных РЗ, что составило 101 законченный случай. Среди пролеченных было 25 мужчин (43,9%) и 32 женщины (56,1%). Возраст пациентов на момент постановки на диспансерный учет был в диапазоне от 25,8 до 74,3 лет. Медиана возраста составила 51,2 (38,3; 57,5) лет (мужчины – 51,0 (38,4; 55,3), женщины – 51,6 (41,0; 59,3) лет). Пациенты имели следующие РЗ: ревматоидный артрит (РА; n=30, 52,6%), анкилозирующий спондилит (АС; n=16; 28,1%), псориатический артрит (ПсА; n=8; 14,0%), системный васкулит (СВ; n=3, 5,3%), который был представлен АНЦА-ассоциированным васкулитом (n=2) и неспецифическим аортоартериитом (n=1). Медиана длительности заболеваний (в годах) на момент начала наблюдения в кабинете терапии ГИБП для общей группы составила 14,5 (9,6; 22,4), в т.ч. для РА – 13,0 (8,4; 19,3), для АС – 18,1 (14,4; 25,1), для ПсА – 18,3 (12,6; 24,3) и для СВ – 4,7 (3,3; 9,7) лет.

Все пациенты являлись инвалидами и получали ГИБП на льготных условиях из федерального или регионального источников финансирования.

На момент начала лечения в кабинете терапии ГИБП 52 пациента (91,2%) уже находились на ранее инициированной терапии ГИБП в сочетании с иными традиционными базисными противовоспалительными препаратами [14]. Еще трое пациентов ранее получали предшествующую терапию ГИБП, которая по различным причинам была отменена на госпитальном этапе и в момент постановки на диспансерный учет в кабинет терапии ГИБП находились на ожидании назначения очередного (текущего) ГИБП. Общая продолжительность ГИБТ, с учетом продолжительности предшествующими ГИБП (интервалы между приемом различных ГИБП не учитывались), на момент постановки на диспансерный учет в кабинет терапии ГИБП варьировала от 3 до 70 мес. Медиана длительности предшествующей ГИБТ составила 35,5 (12,5; 47,5) мес.

В условиях кабинета терапии ГИБП инициация ГИБТ проведена пяти пациентам: двоим пациентам ГИБТ была инициирована с момента взятия на учет в кабинете терапии ГИБП и троим – позднее (через 2,5, 5 и 6 мес.). При этом у двух из них инициация проведена впервые, а у трех была проведена повторная инициация ГИБТ. Среди указанных пяти пациентов у одного биологическая терапия инициировалась инфузионной внутривенной формой ГИБП – препарат инфликсимаб (первичная инициация), и у четырех – инъекционной подкожной формой ГИБП – препарат этанерцепт (один случай первичной и три случая повторной инициации). Проведение первой подкожной инъекции этанерцепта во всех случаях осуществлялось в условиях кабинета терапии ГИБП с проведением инструктажа и обучения больного самостоятельному подкожному введению данного ГИБП, что позволило перевести этих пациентов на домашнее лечение при условии диспансерного наблюдения 1 раз в 2 мес.

В ходе исследования в соответствии с инструкциями по применению использовались следующие ГИБП: ингибиторы ФНО- α : инфликсимаб (n=15, 26,3%), этанерцепт (n=11, 19,3%), адалимумаб (n=2, 3,5%); анти-В-клеточный препарат ритуксимаб (n=28, 49,1%) и блокатор рецепторов интерлейкина-6 тоцилизумаб (n=1, 1,8%).

В фармакоэкономических расчетах эффективность применения ГИБП оценивали с учетом двух критериев эффективности терапии указанных заболеваний: индивидуального – снижение активности заболевания по индексу DAS28 (Disease Activity Score 28) [39] при ревматоидном и псориатическом артрите, по индексу BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) [25] при анкилозирующем спондилите (среднее значение показателя соответствующего индекса в расчете на одного пациента), и груп-

пового – число пациентов с хорошим и умеренным (удовлетворительным) ответом на терапию по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR), рекомендованным для данных заболеваний на основе оценки динамики изменения указанных индексов [2,5,14,17,21,22,36,49]. Для СВ активность заболевания рассчитывалась по индексу BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) [34], а ответ на проводимую биологическую терапию также оценивался по динамике его изменения.

Безопасность амбулаторного использования ГИБП оценивалась на основании регистрации нежелательных явлений и побочных реакций с оформлением карты-извещения о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства [6].

Оценка терапевтической эффективности и безопасности ГИБТ проводилась на момент инициации текущим ГИБП (1-я исследовательская точка – круглосуточный стационар), на момент постановки пациентов на диспансерный учет в кабинете терапии ГИБП (2-я исследовательская точка – окончание лечения в круглосуточном стационаре), через 4 мес. лечения в кабинете терапии ГИБП (3-я исследовательская точка) и через 8 мес. лечения в кабинете терапии ГИБП (4-я исследовательская точка).

В проведенном анализе не учитывались иные составляющие эффективности технологий, такие, например, как утрата трудоспособности, качество жизни и др. Это является предметом дальнейших научных изысканий.

Клинико-экономический анализ лечения ГИБП пациентов с РЗ в условиях круглосуточного (сложившаяся практика) и дневного стационара проведен с использованием метода «затраты-эффективность», и его частного варианта – «минимизации затрат», так как в результате анализа эффективности и безопасности ГИБП-терапии не было выявлено значимых различий оцениваемых схем лечения.

Стоимость лечения пациентов в условиях круглосуточного и дневного пребывания определялась с учетом действующих тарифов в системе обязательного медицинского страхования [9], которые при одноканальном финансировании включают и прямые, и непрямые затраты на лечение обсуждаемой категории больных, в рублях. В свою очередь, стоимость ГИБТ определялась согласно результатам конкурсных торгов в Омской области и инструкций по медицинскому применению.

Расчет по критерию «минимизации затрат» при лечении ГИБП пациентов с РЗ в условиях круглосуточного и дневного стационара произведен по формуле

$$CMR_{\text{КС-ДС}} = (DC_{\text{КС}} + IC_{\text{КС}}) - (DC_{\text{ДС}} + IC_{\text{ДС}}),$$

где $CMR_{\text{КС-ДС}}$ – показатель разницы затрат при лечении ГИБП пациентов с РЗ в условиях круглосуточного и дневного стационара; $DC_{\text{КС}}$ и $IC_{\text{КС}}$ – прямые и косвенные затраты на один законченный случай лечения пациента с РЗ в круглосуточном стационаре; $DC_{\text{ДС}}$ и $IC_{\text{ДС}}$ – прямые и косвенные затраты на один законченный случай лечения пациента с РЗ в дневном стационаре [3].

В структуру прямых затрат входили издержки на ГИБП, а также расходы на госпитализацию пациента в дневной или круглосуточный стационар, при этом не учитывалась стоимость компенсации побочных эффектов, так как данные расходы значимо не различались в оцениваемых группах пациентов.

Проведен анализ упущенных возможностей для оценки экономики бюджетных средств системы здравоохранения и возможности дополнительного обеспечения пациентов ГИБТ.

Биометрический анализ осуществлялся с применением методов описательной статистики. При проверке нормальности распределения с использованием метода Шапиро-Уилки распределение признаков в выборках не соответствовало критериям нормального. Поэтому центральные тенденции и дисперсии количественных признаков описаны медианой ($V_{0,5}$), интерквартильным размахом:

25-й процентиль ($V_{0,25}$) и 75-й процентиль ($V_{0,75}$) или пропорциями. При проверке статистических гипотез о равенстве или различии групп за величину уровня статистической значимости принято значение 0,05. Достигнутый уровень значимости представлен в тексте в виде значения «р» с указанием трех знаков после запятой. При сравнении двух зависимых групп по одному признаку использовались критерий Вилкоксона для парных сравнений (Z) или хи-квадрат (χ^2) [13].

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования индексов активности РЗ при терапии ГИБП в четырех исследовательских точках (ИТ) представлены в таблице 1.

Из приведенных данных видно, что на момент инициации ГИБТ в круглосуточном стационаре пациенты имели высокие показатели активности РЗ, которые статистически значимо снизились к началу диспансерного наблюдения в кабинете терапии ГИБП. Подобная динамика активности заболевания – с высокой до низкой, в диапазоне между 1-й и 2-й исследовательскими точками, наблюдалась и у трех больных с СВ. Это свидетельствует об эффективности использования ГИБП в условиях круглосуточного стационара. Относительная стабилизация процесса обусловила возможность продолжения ГИБТ в условиях дневного стационара. При этом была принята гипотеза «ГИБТ в дневном стационаре не хуже ГИБТ в круглосуточном стационаре». Однако при продолжении лечения пациентов в дневном стационаре продемонстрировано дальнейшее статистически значимое снижение активности ревматоидного и псориатического артритов к 8-му мес. наблюдения, и анкилозирующего спондилита к 4-му мес. лечения с сохранением эффекта к 8-му мес.

С помощью индивидуального и группового критерия оценки эффективности терапии получены сходные результаты (см. табл. 2).

Доля пациентов с умеренным (удовлетворительным) и хорошим эффектом на терапию по критериям EULAR, достигнутом на госпитальном этапе, к моменту постановки на диспансерный учет в кабинет ГИБП в общей группе пациентов составила 14 и 35 соответственно. Эта же тенденция сохранялась/удерживалась на всем протяжении восьмимесячного периода продолжения биологической терапии в условиях дневного стационара (см. табл. 2). У больных СВ в течение того же периода времени на фоне проводимых инфузий ГИБП (ритуксимаба и тоцилизумаба) в условиях дневного стационара достигнутая ранее низкая активность заболевания оставалась на том же уровне.

Таким образом, гипотеза «ГИБТ в дневном стационаре не хуже ГИБТ в круглосуточном стационаре» нашла свое подтверждение, более того, в условиях дневного стационара на фоне ГИБТ имело место дальнейшее снижение активности РЗ. Полученные выводы подтверждаются как национальными рекомендациями по лечению ревматических заболеваний, так и большинством мета-анализов клинических исследований, посвященных применению ГИБП в лечении РЗ [1,7,8,15,16,18-20,22,24,26-29,31-33,35,37,38,40,42-48,52,53].

Следует также отметить, что у пяти пациентов с инициацией биологической терапии в условиях кабинета ГИБП с исходно высокой активностью заболевания отмечался хороший (n=3) и удовлетворительный (n=2) ответ на терапию ГИБП (инфликсимаб и этанерцепт), развившийся в обычные стандартные сроки для каждого указанного препарата.

Далее проведена оценка безопасности ГИБТ за весь период наблюдения 57 человек, начиная с момента первой инициации ГИБТ (в условиях круглосуточного стационара) до восьми месяцев наблюдения в кабинете терапии ГИБП (см. табл. 3).

За восьмимесячный период наблюдения в кабинете терапии ГИБП случаев отмены из-за нежелательных явлений или побочных реакций не зарегистрировано. Имело место лишь два случая отмены ГИБП по причине отказа пациента – в одном, в связи с планируемой беременностью, в другом – из-за прогрессирования коморбидной патологии, что привело к ухудшению качества жизни, не связанного с основным заболеванием и лечением ГИБП.

Среди 55 пациентов, ранее получавших предшествующую ГИБТ, случаев отмены этанерцепта, адалимумаба и тоцилизумаба из-за нежелательных явлений или побочных реакций не зарегистрировано.

Все случаи побочных инфузионных реакций на введение ГИБП и нежелательное явление в виде первичной и вторичной неэффективности препарата, потребовавшие отмены предшествующего ГИБП с последующей заменой его на текущий, имели место на госпитальном этапе терапии и зарегистрированы у 22 из 55 пациентов с предшествующей ГИБТ. Общее же число случаев отмены предшествующего ГИБП у этих 22 больных составило 24, поскольку у двух из них на предшествующем этапе ГИБТ дважды проводилась смена ГИБП. Во всех 24 случаях отмены ГИБП из-за побочных реакций и/или нежелательных явлений была проведена замена на другой ГИБП. Всего зарегистрировано 27 нежелательных явлений и побочных реакций ГИБП, которые в 24 случаях привели к отмене биологического препарата (см. табл. 3). Случаи от-

Индекс активности РЗ	1-я ИТ	2-я ИТ	Z, p ₁₋₂	3-я ИТ	Z, p ₂₋₃	4-я ИТ	Z, p ₃₋₄
DAS28	7,3 (6,8; 7,8)	2,9 (2,4; 3,5)	6,3, p<0,0001	2,7 (2,4; 3,4)	3,1, p<0,05	2,7 (2,2; 3,0)	2,6, p<0,05
BASDAI	7,0 (6,8; 7,4)	2,0 (1,6; 2,6)	3,5, p<0,0005	1,8 (1,8; 2,4)	2,0, p=0,046	1,8 (1,6; 2,2)	1,3, p=0,185

Таблица 1. Динамика индексов активности РЗ в ходе лечения генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), n=49, V (V_{0,25}; V_{0,5}).

Примечание. ИТ – исследовательские точки; РЗ – ревматические заболевания.

Эффект ГИБП	На момент начала лечения в кабинете терапии ГИБП				Через 4 мес.				Через 8 мес.			
	РА	АС	ПсА	Всего	РА	АС	ПсА	Всего	РА	АС	ПсА	Всего
Удовлетворительный эффект	8	5	1	14	7	5	1	13	6	5	1	12
Хороший эффект	19	10	6	35	20	10	6	36	21	10	6	37

Таблица 2. Динамика эффекта терапии генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) по критериям EULAR в условиях дневного стационара, n=49.

Примечание. РА – ревматоидный артрит, АС – анкилозирующий спондилит, ПсА – псориатический артрит.

Причины отмены предшествующего ГИБП	Инфликсимаб		Ритуксимаб		Абатацепт		Всего случаев побочных реакций и нежелательных явлений	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Побочные реакции, в том числе:	10	17,5	1	1,8	0	0	11	19,3
– реакции на инфузию	9	15,8	1	1,8	0	0	10	17,5
– нетуберкулезное поражение легких	1	1,8	0	0	0	0	1	1,8
Нежелательные явления, в том числе:	15	26,3	0	0	1	1,8	16	28,1
– первичная неэффективность	3	5,3	0	0	1	1,8	4	7,0
– вторичная неэффективность	12	21,1	0	0	0	0	12	21,1
Всего	25	43,8	1	1,8	1	1,8	27	47,4

Таблица 3. Нежелательные явления и побочные реакции генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП), потребовавшие отмены предшествующей генно-инженерной биологической терапии, абс., % от числа пациентов, принимающих ГИБП (n=57).

мены ГИБП были связаны с применением на предшествующем этапе биологической терапии инфликсимаба или ритуксимаба, или абатацепта.

При этом у всех 22 пациентов в их предшествующей истории биологической терапии имел место различный по длительности период лечения инфликсимабом, отмена которого в 12 случаях происходила вследствие вторичной неэффективности, а в трех случаях – в сочетании с реакцией на инфузию. Вторичная неэффективность, как правило, развивалась по типу прогрессирующего с различной скоростью уменьшения продолжительности и выраженности достигнутого положительного эффекта. Увеличение дозы инфликсимаба с целью повышения терапевтического эффекта в тех случаях, когда это было возможно, желаемого результата не давало.

Большая разница при сравнении частоты возникновения побочных реакций и нежелательных явлений, приведших к отмене ГИБП, в периоды лечения в круглосуточном (27 случаев) и в дневном стационаре (отсутствие таковых), вероятно, связана, во-первых, с различными сроками лечения: 35,5 (12,5; 47,5) мес. лечения в круглосуточном стационаре против 8 мес. – в дневном стационаре, во-вторых, с тем, что сравнение проводится среди пациентов одной и той же группы в различные периоды терапии.

Таким образом, как минимум, идентичность показателей терапевтической эффективности и безопасности ГИБП в условиях круглосуточного и дневного стационаров обусловили возмож-

ность проведения клинико-экономического анализа по методу «минимизации затрат» в системе обязательного медицинского страхования.

На первом этапе анализа минимизации затрат при внедрении стационарзамещающих технологий оценивались текущие издержки на ГИБП (см. табл. 4). При этом оценивали стоимость 8-месячного курса лечения таких ревматических заболеваний, как РА, АС и ПсА. Источником данных о стоимости ГИБП служили результаты конкурсных торгов в Омской области.

Как видно из полученных данных, наименьшей стоимостью 8-месячного курса лечения ревматических заболеваний среди ГИБП, применяемых в Омской области, является лекарственное средство этанерцепт. Данная терапия позволяет снизить курсовую стоимость лечения РА на 32-42%, а АС и ПсА – от 38 до 56%. Напротив, наиболее затратным из применяемых ГИБП было лекарственное средство инфликсимаб.

Помимо издержек непосредственно на ГИБП, прямые расходы включали стоимость госпитализации пациента с использованием круглосуточного или дневного стационара. Стоимость госпитализации определяли на основании действующих тарифов в системе обязательного медицинского страхования, составивших 28 476 руб. и 7 952 руб. за законченный случай соответственно.

Далее оценивались суммарные расходы системы здравоохранения Омской области на обеспечение 57 пациентов и 101 законченного случая ГИБП, а также показателя разницы затрат при ле-

ГИБП	Стоимость упаковки	РА		АС и ПсА	
		Режим дозирования	Стоимость курса	Режим дозирования	Стоимость курса
Инфликсимаб (100 мг №1)	38 625,3 руб.	3 мг/кг, после первой инъекции препарат вводится на 2-ю и 6-ю нед., и каждые 8 нед. после этого	695 255,4 руб.	5 мг/кг, после первой инъекции препарат вводится на 2-ю и 6-ю нед. и каждые 8 нед. после этого	927 007,2 руб.
Этанерцепт (50 мг №4)	50 437,9 руб.	50 мг один раз в нед.	403 503,2 руб.	50 мг один раз в нед.	403 503,2 руб.
Адалimumаб (40 мг №2)	81 463,1 руб.	40 мг один раз в 2 нед.	651 704,8 руб.	40 мг один раз в две нед.	651 704,8 руб.
Тоцилизумаб (20 мг/мл, 4 мл)	12 176,3 руб.	8 мг/кг один раз в 4 нед.	681 872,8 руб.	–	–
Ритуксимаб (500 мг №1)	73 815,7 руб.	1000 мг 1 раз в 2 нед., 2 инъекции за курс. Повторный курс – не ранее чем через 6 мес.	590 525,3 руб.	–	–

Таблица 4. Стоимость 8-месячного курса генно-инженерной биологической терапии ревматических заболеваний.

Примечание. ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, РА – ревматоидный артрит, АС – анкилозирующий спондилит, ПсА – псориазический артрит.

ГИБП (из расчета на N пациентов)	Стоимость ГИБТ	Стоимость госпитализаций (круглосуточный стационар)	Стоимость госпитализаций (дневной стационар)
Инфликсимаб (15 пациентов)	10 428 825 руб.	28 476 руб. за законченный случай	7 952 руб. за законченный случай
Этанерцепт (11 пациентов)	4 438 533 руб.		
Адалимуаб (2 пациента)	1 303 408 руб.		
Ритуксимаб (28 пациентов)	16 534 700 руб.		
Тоцилизумаб (1 пациент)	681 872 руб.	2 876 096 руб.	803 162 руб.
Сумма затрат (57 пациентов)	33 387 338 руб.		

Таблица 5. Анализ суммарных расходов на генно-инженерную биологическую терапию (ГИБТ).

Примечание. ГИБП – генно-инженерные биологические препараты. ГИБТ – генно-инженерная биологическая терапия.

чении ГИБП пациентов с РЗ в условиях круглосуточного и дневного стационара (см. табл. 5).

Согласно полученным данным, суммарные расходы системы здравоохранения на обеспечение 57 пациентов РЗ составили 36,26 млн руб., при этом расходы, связанные с госпитализацией пациентов, достигали 2,88 млн руб. (7,93%). В свою очередь, оказание медицинской помощи в условиях дневного стационара позволит сократить суммарные расходы на ГИБТ до 34,19 млн руб., при этом расходы на пребывание в медицинской организации составят 0,80 млн руб.

Показатель разницы затрат при лечении ГИБП пациентов с РЗ в условиях круглосуточного и дневного стационара в расчете на 57 человек и, соответственно, 101 законченный случай в течение 8 мес. работы кабинета терапии ГИБП составит

$$CMR_{\text{КС-ДС}} = 2\,876\,096,2 - 803\,162,1 = 2\,072\,934,1 \text{ руб.}$$

Планируемое количество законченных случаев в расчете на 57 человек в течение 12 мес. работы кабинета терапии ГИБП составит 150 законченных случаев, а показатель разницы затрат

$$CMR_{\text{КС-ДС}} = 4\,271\,430,0 - 1\,192\,815,0 = 3\,078\,615,0 \text{ руб.}$$

Таким образом, широкое внедрение в клиническую практику стационарзамещающих технологий при лечении пациентов с РЗ ГИБП позволило минимизировать затраты бюджета в системе обязательного медицинского страхования.

Проведенный анализ упущенных возможностей продемонстрировал, что в рамках данной экономии бюджетных средств системы здравоохранения возможно дополнительно обеспечить 8-месячным курсом лечения двух пациентов ГИБТ препаратом инфликсимаб, трех пациентов препаратами адалимуаб, ритуксимаб или тоцилизумаб, или до пяти пациентов лекарственным средством этанерцепт.

Кроме того, возможно сокращение сроков пребывания больных в дневном стационаре в системе «законченного случая» до 1-2 пациенто-дней, так как показана идентичная безопасность амбулаторного назначения ГИБП, в т.ч. инициация терапии ГИБП, особенно подкожными формами. Это приведет к дополнительной экономии финансовых средств. С учетом такого опыта актуально продолжение работы по внедрению ГИБТ, в т.ч. в рамках высокотехнологичной медицинской помощи, в амбулаторно-поликлинических условиях.

Также в рамках амбулаторно-поликлинического звена актуальным является изучение иных аспектов терапевтической эффективности стационар-замещающих технологий лечения, в т.ч. внедрение инновационных лекарственных средств, применяемых в лечении РЗ, не требующих инъекционного или инфузионного пути введения, что позволит минимизировать нагрузку на медицинские организации, а также избежать нежелательных реакций на инфу-

зию, отмечавшихся у 17,5% пациентов и приводивших к отмене ГИБТ. Данная терапия, обладая сопоставимой с ГИБП эффективностью и безопасностью в лечении РЗ, позволит значительно сократить прямые расходы системы здравоохранения [30,41,50,51]. Так, 8-месячный курс терапии лекарственным средством тофацитиниб, согласно результатам конкурсных торгов в Омской обл., составит 365 437 руб. (стоимость упаковки тофацитиниба 5 мг № 56 составила 45 679,6 руб.), что на 9-47% ниже применяемых в настоящее время ГИБП.

Другим аспектом внедрения новых лекарственных средств, представленных препаратами малых молекул, является изучение риска развития нейтрализующих антител и вторичной неэффективности. Согласно полученным данным, более 21% пациентов столкнулись с вторичной неэффективностью, при этом эскалация дозы, как правило, не позволяла достигнуть контроля над заболеванием, приводя к замене ГИБП.

Неизученными остаются вопросы оценки качества жизни, возвращения трудоспособности пациентов с РЗ, применения наиболее эффективных и безопасных лекарственных препаратов, с позиции клинико-экономической эффективности использования ограниченных финансовых ресурсов в бюджетной системе и системе обязательного медицинского страхования.

Выводы

1. Клиническая эффективность применения ГИБП в условиях круглосуточного и дневного стационаров сопоставима. Выявлено статистически значимое снижение активности ревматоидного и псориатического артритов и стабильный эффект при анкилозирующем спондилите с достижением у большей части больных стойкой частичной ремиссии заболеваний при применении ГИБП в кабинете терапии ГИБП.

2. Нежелательные явления и побочные реакции ГИБП регистрировались независимо от условий пребывания пациентов, что свидетельствует, как минимум, об идентичности показателей безопасности проведения ГИБТ в дневном стационаре.

3. Показатель разницы затрат при лечении ГИБП пациентов с РЗ в условиях круглосуточного и дневного стационаров в системе обязательного медицинского страхования свидетельствует о необходимости широкого внедрения в клиническую практику стационарзамещающих технологий при лечении ГИБП пациентов с РЗ.

Литература:

- Балабанова Р.М., Амирджанова В.Н., Насонов Е.Л. Применение генно-инженерных биологических препаратов при ревматоидном артрите в Российской Федерации. Науч.-практич. ревматол. 2012; 50 (6): 10-14.
- Бунчук Н.В. Инфликсимаб при анкилозирующем спондилите – STATUS PRAESENS. Науч.-практич. ревматол. 2006; 4: 4-10.

3. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). М. 2004; 404 с.
4. Выпуск клинических разборов в ревматологической практике. Учреждение Российской академии медицинских наук «Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН им. В.А. Насоновой», общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России». 2013; 136 с.
5. Годзенко А.А., Корсакова Ю.Л., Бадокин В.В. Методы оценки воспалительной активности и эффективности терапии при спондилоартритах. М. 2013; 48 с.
6. «Карта-извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства». Режим доступа: <http://roszdravnadzor.ru/drugs/monitringlp/documents/547>. Дата обращения: 18.01.15
7. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В.А. Насоновой Под ред. Е.Л. Насонова. Ревматология. Национальное руководство. М. 2008; 290-331.
8. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е. Применение генно-инженерных биологических препаратов для лечения ревматоидного артрита: общая характеристика (лекция). Науч.-практич. ревматол. 2013; 51(2): 163-169.
9. Постановление Правительства Омской области от 24 декабря 2014 г. № 330-п «О Территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Омской области на 2015 год и на плановый период 2016 и 2017 годов».
10. Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 900н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «Ревматология».
11. Приказ Минздрава России от 11 марта 2013 г. № 121н «Об утверждении Требований к организации и выполнению работ (услуг) при оказании первичной медико-санитарной, специализированной (в том числе высокотехнологичной), скорой (в том числе скорой специализированной), паллиативной медицинской помощи, оказании медицинской помощи при санаторно-курортном лечении, при проведении медицинских экспертиз, медицинских осмотров, медицинских освидетельствований и санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий в рамках оказания медицинской помощи, при трансплантации (пересадке) органов и (или) тканей, обращении донорской крови и (или) ее компонентов в медицинских целях».
12. Приказ Минздрава России от 2 декабря 2014 г. № 796н «Об утверждении Положения об организации оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи».
13. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М. 2002; 312 с.
14. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. 2-е изд. М. 2010; 752 с.
15. Aaltonen K.J., Vikki L.M., Malmiaara A. et al. Systemic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in the treatment of rheumatoid arthritis. PLoS ONE. 2012; 7:e30275.
16. Alonso-Ruiz A., Pijoan J.I., Ansuategui E. et al. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analysis of efficacy and safety. BMC Musculoskeletal Disorders. 2008; 9: 52.
17. Baraliakos X., Listing J., Brandt J. et al. Persistent clinical response in patients with ankylosing spondylitis after 4 years of therapy with anti-TNF-monoclonal antibody infliximab. Ann. Rheum. Dis. 2005; 64 (3): 1055 (abstract).
18. Beevor C.P., Hull R., Thomas A. et al. Anti TNF α therapy reduce emergency health services usage. Ann Rheum Dis. 2006; 65 (II): 176.
19. Bergman G.J., Hochberg M.C., Boers M. et al. Indirect comparison of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. Semin Arthritis Rheum. 2010; 39: 425-441.
20. Bongartz T., Sutton A.J., Sweeting M.J. et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: a systemic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA. 2006; 17: 2275-2285.
21. der Heijde D., Sieper J., Maksymowych W. et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. Ann. Rheum. Dis. 2011; 70: 905-8. DOI:10.1136/ard.2011.151563.
22. Devine E.B., Alfonso-Cristancho R., Sullivan S.D. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparison approach. Pharmacotherapy. 2011; 31: 39-51.
23. Fransen J., Stucki G., van Reil P.L. Rheumatoid arthritis measures. Arthritis Rheum. 2003; 49: 214-24.
24. Gallego-Galisteo M., Villa-Rubio A., Alergre-del Rau E. et al. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. J Clin Pharm Ther. 2011; on line.
25. Garrett S.L., Jenkinson T.R., Whitelock H.C. et al. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). J. Rheumatol. 1994; 21: 2286-91.
26. Gartlehner G., Hansen R.A., Jonas B.L. et al. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic review and meta-analysis. J Rheumatol. 2006; 3: 2398-2407.
27. Gartlehner G., Thieda P., Morgan L.C. et al. Drug class review. Targeted Immune Modulators. Cecil G Sheps Center for Health Services Research. Oregon Health Science University. 2009.
28. Gomez-Reino J.J., Dasgupta B., Haugeberg G. et al. Mortality rate is reduced in RA patients treated with TNF antagonists. Data from Biobaser. Ann Rheum Dis. 2006; 65 (II): 318.
29. Guyot P., Taylor P., Christensen R. et al. Abatacept with methotrexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis. Arthritis Research Ther. 2011; 13: R204.
30. Kawalec P., Mikrut A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol. 2013; 32: 1415-1424.
31. Kristensen L.E., Christensen R., Biddal H. et al. The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomized controlled trials on established rheumatoid arthritis: a systemic literature review. Scand J Rheumatol. 2007; 36: 411-417.
32. Kristensen L.E., Jakobsen A.K., Bartels E.M. et al. The number needed to treat for second generation biologics when treating established rheumatoid arthritis: a systemic quantitative review of randomized controlled trials. Scand J Rheumatol. 2010; May 5.
33. Leombruno J.P., Einarson T.R., Keystone E.C. The safety of anti-tumor necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure adjusted pooled analysis of serious adverse events. Ann Rheum Dis. 2008; 27 Aug.
34. Luqmani R.A., Bacon P.A., Moots R.J., Janssen B.A., Pall A., Emery P. et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS). Q.J.Med. 1994; 87 (11): 671-8.
35. Mandema J.W., Salinger D.H., Baumgartner S.W., Gibbs M.A. A dose-response meta-analysis for quantifying relative efficacy of biologics in rheumatoid arthritis. Clin Pharmacol&Ther. 2011; 90: 828-835.
36. Mease P.J., Antoni C.E., Gladman D.D. et al. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. Ann. Rheum. Dis. 2005; 64: 1149-54.

37. Nam J.L., Winthrop K.L., Van Vollenhoven et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 976-986.

38. Nixon R.M., Bansback N., Brennan A. Using mixed treatment comparison and meta-regression to perform indirect comparisons to estimate efficacy of biologic treatment in rheumatoid arthritis. *Stat Med.* 2007; 26: 1237-1254.

39. Prevoo M.L., van't Hof M.A., Kuper H.H. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995 Jan; 38 (1): 44-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380107>.

40. Roy S. Cifaldi M.A. Number needed to treat for biologic therapies in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70 (3): 432.

41. Salgado E., Maneiro J.R., Carmona L. Safety profile of protein kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* DOI:10.1136/annrheumdis-2012-203116.

42. Salliot C., Finckh A., Katchamart W. et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthritis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumor necrosis factor agents: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 266-271.

43. Schmitz S., Adams R., Walsh C. et al. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatment: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 225-230.

44. Schmitz S., Adams R., Walsh C.D. et al. A mixed treatment comparison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrated differences between treatments: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis.* 2012; January 31.

45. Singh J.A., Christensen R., Wells G.A. et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *The Cochrane Library.* 2009; 4.

46. Singh J.A., Wells G.A., Christensen R. et al. Adverse effects of biologics: a network metaanalysis and Cochrane overview (Review). *The Cochrane Library.* 2011; 2.

47. Singh J.A., Wells G.A., Christensen R. et al. Adverse effects of biologics: a network metaanalysis and Cochrane overview (Review). *The Cochrane Library.* 2012; 3.

48. Turksta E., Ng S.-K., Scuffham P.A. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying antirheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27: 1885-1897.

49. Van Gestel A.M., Haagsma C.J., van Riel P.L. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum.* 1998; 41 (10): 1845-50.

50. Vieira M.C., Wallenstein G., Bradley J. et al. Tofacitinib versus biologic treatments in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors – a network meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2014; 72 (3): 619.

51. Vieira M.C., Wallenstein G., Bradley J. et al. Tofacitinib versus biologic treatments with and without methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to traditional disease modifying anti-rheumatic drugs – a network meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71 (3): 375.

52. Wiens A., Venson R., Pharm D. et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy.* 2010; 30: 339-353.

53. Yazici Y., Moniz Reed D., Rosenblatt L. et al. Number needed to treat (NNT) analysis of randomized controlled trials (RCTs) of bio-

logics in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68 (3): 583.

References:

- Balabanova R.M., Amirdzhanova V.N., Nasonov E.L. *Nauch-praktich. revmatol.* 2012; T. 50 (6): 10-14.
- Bunchuk N.V. *Nauch-praktich. revmatol.* 2006; 4: 4-10.
- Vorob'ev P.A., Avksent'eva M.V., Yur'ev A.S., Sura M.V. Clinical and economic analysis (assessment, selection of medical technology and health care quality management) [*Kliniko-ekonomicheskii analiz (otsenka, vybor meditsinskikh tekhnologii i upravlenie kachestvom meditsinskoi pomoshchi) (in Russian)*]. Moscow. 2004; 404 s.
- Issue of Clinical analysis in rheumatological practice. Institution of the Russian Academy of Medical Sciences' Research Institute of Rheumatology RAMS them. VA Nasonova "All-Russian public organization" Association of Rheumatology Russia [*Vypusk klinicheskikh razborov v revmatologicheskoi praktike. Uchrezhdenie Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk «Nauchno-issledovatel'skii institut revmatologii RAMN im. V.A. Nasonovoi», obshcherossiiskaya obshchestvennaya organizatsiya «Assotsiatsiya revmatologov Rossii» (in Russian)*]. 2013; 136 s.
- Godzenko A.A., Korsakova Yu.L., Badokin V.V. Methods for evaluation of inflammatory activity and the effectiveness of therapy in spondylitis [*Metody otsenki vospalitel'noi aktivnosti i effektivnosti terapii pri spondiloartritakh (in Russian)*]. Moscow. 2013; 48 s.
- "Map-notification of side effects, adverse reaction or lack of expected therapeutic effect of the drug" URL: <http://roszdravnadzor.ru/drugs/monitringlp/documents/547>. Accessed: 18.01.15
- Nasonov E.L., Karateev D.E., Balabanova R.M. Rheumatoid arthritis. VA Nasonova Ed. EL Nasonova. Rheumatology. National leadership [*Revmatoidnyi artrit. V.A. Nasonovoi Pod red. E.L. Nasonova. Revmatologiya. Natsional'noe rukovodstvo (in Russian)*]. Moscow. 2008; 290-331.
- Nasonov E.L., Karateev D.E. *Nauch-praktich. revmatol.* 2013; 51 (2): 163-169.
- Resolution of the Government of the Omsk region on December 24, 2014 № 330-p "On the Territorial program of state guarantees of free medical care to citizens in Omsk Region for 2015 and the planning period of 2016 and 2017" [*Postanovlenie Pravitel'stva Omskoi oblasti ot 24 dekabrya 2014 g. № 330-p «O Territorial'noi programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoi pomoshchi v Omskoi oblasti na 2015 god i na planovyi period 2016 i 2017 godov» (in Russian)*].
- The Ministry of Health of Russia Order dated November 12, 2012 № 900 n "On approval of the provision of medical care to adult population on the profile of" Rheumatology" [*Prikaz Minzdrava Rossii ot 12 noyabrya 2012 g. № 900n «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoi pomoshchi vzrosloму naseleniyu po profilu «Revmatologiya» (in Russian)*].
- The Russian Ministry of Health Order of March 11, 2013 № 121n "On Approval of the Requirements for the organization and execution of works (services) in the provision of primary health care, specialized (including high-tech), Emergency (including a specialized ambulance), palliative medical care, medical care at a spa treatment, in medical examinations, medical examinations, medical examinations and sanitary and anti-epidemic (preventive) measures in the framework of the provision of health care in transplantation (transplantation) of organs and (or) tissues, treatment of donor blood and (or) its components for medical purposes. [*Prikaz Minzdrava Rossii ot 11 marta 2013 g. № 121n «Ob utverzhdenii Trebovaniy k organizatsii i vypolneniyu rabot (uslug) pri okazanii pervichnoi mediko-sanitarnoi, spetsializirovannoi (v tom chisle vysokotekhnologichnoi), skoroi (v tom chisle skoroi spetsializirovannoi), palliativnoi meditsinskoi pomoshchi, okazanii meditsinskoi pomoshchi pri sanatorno-kurort-*

nom lechenii, pri provedenii meditsinskikh ekspertiz, meditsinskikh osmotrov, meditsinskikh osvidetel'stvovanii i sanitarno-protivoepidemi-cheskikh (profilakticheskikh) meropriyatii v ramkakh okazaniya meditsinskoi pomoshchi, pri transplantatsii (peresadke) organov i (ili) tkanei, obrashchenii donorskoi krovi i (ili) ee komponentov v meditsinskikh tse-lyakh» (in Russian)].

12. Order of the Russian Ministry of Health on 2 December 2014. № 796n "On Approval of the Regulations on the organization of the provi-sion of specialized, including high-tech, health care" [*Prikaz Minzdrava Rossii ot 2 dekabrya 2014 g. № 796n «Ob utverzhdenii Polozheniya ob organizatsii okazaniya spetsializirovannoi, v tom chisle vysokotekhnolo-gichnoi, meditsinskoi pomoshchi»* (in Russian)].

13. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. The applica-tion package STATISTICA applications [*Statisticheskii analiz meditsin-skikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA (in Russian)*]. Moscow. 2002; 312 s.

14. Rheumatology. Clinical guidelines. Ed. Acad. RAMS EL Nasono-va. 2nd ed. [*Revmatologiya. Klinicheskie rekomendatsii. Pod red. akad. RAMN E.L. Nasonova. 2-e izd (in Russian)*]. Moscow. 2010; 752 s.

15. Aaltonen K.J., Vikki L.M., Malmiaara A. et al. Systemic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS ONE*. 2012; 7:e30275.

16. Alonso-Ruiz A., Pijoan J.I., Ansuategui E. et al. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systemic review and meta-analysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2008; 9: 52.

17. Baraliakos X., Listing J., Brandt J. et al. Persistent clinical re-sponse in patients with ankylosing spondylitis after 4 years of therapy with anti-TNF-monoclonal antibody infliximab. *Ann. Rheum. Dis*. 2005; 64 (3): 1055 (abstract).

18. Beevor C.P., Hull R., Thomas A. et al. Anti TNFα therapy reduce emergency health services usage. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65 (II): 176.

19. Bergman G.J., Hochberg M.C., Boers M. et al. Indirect compari-son of tocilizumab and other biologic agents in patients with rheuma-toid arthritis and inadequate response to diseasemodifying antirheum-atic drugs. *Semin Arthritis Rheum*. 2010; 39: 425-441.

20. Bongartz T., Sutton A.J., Sweeting M.J. et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: a systemic review and meta-analysis of rare harmful ef-fects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006; 17: 2275-2285.

21. der Heijde D., Sieper J., Maksymowych W. et al. 2010 Update of the international ASAS recommendations for the use of anti-TNF agents in patients with axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2011; 70: 905-8. DOI:10.1136/ard.2011.151563.

22. Devine E.B., Alfonso-Cristanch R., Sullivan S.D. Effectiveness of biologic therapies for rheumatoid arthritis: an indirect comparison approach. *Pharmacotherapy*. 2011; 31: 39-51.

23. Fransen J., Stucki G., van Reil P.L. Rheumatoid arthritis mea-sures. *Arthritis Rheum*. 2003; 49: 214-24.

24. Gallego-Galisteo M., Villa-Rubio A., Alergre-del Rau E. et al. In-direct comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther*. 2011; on line.

25. Garrett S.L., Jenkinson T.R., Whitelock H.C. et al. A new ap-proach to defining disease status in ankylosing spondylitis: Bath Anky-losing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI). *J. Rheumatol*. 1994; 21: 2286-91.

26. Gartlehner G., Hansen R.A., Jonas B.L. et al. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthri-tis: a systemic review and meta-analysis. *J Rheumatol*. 2006; 3: 2398-2407.

27. Gartlehner G., Thieda P., Morgan L.C. et al. Drug class review. Targeted Immune Modulators. Cecil G Sheps Center for Health Servic-es Research. Oregon Health Science University. 2009.

28. Gomez-Reino J.J., Dasgupta B., Haugeberg G. et al. Mortality rate is reduced in RA patients treated with TNF antagonists. Data from Biobadaser. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65 (II): 318.

29. Guyot P., Taylor P., Christensen R. et al. Abatacept with metho-trexate versus other biologic agents in treatment of patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a network meta-analysis. *Arthritis Research Ther*. 2011; 13: R204.

30. Kawalec P., Mikrut A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Ja-nus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a system-atic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2013; 32: 1415-1424.

31. Kristensen L.E., Christensen R., Biddal H. et al. The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomized controlled trials on established rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Scand J Rheumatol*. 2007; 36: 411-417.

32. Kristensen L.E., Jakobsen A.K., Bartels E.M. et al. The number needed to treat for secondgeneration biologics when treating estab-lished rheumatoid arthritis: a systemic quantitative review of random-ized controlled trials. *Scand J Rheumatol*. 2010; May 5.

33. Leombruno J.P., Einarson T.R., Keystone E.C. The safety of anti-tumor necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and ex-posure adjusted pooled analysis of serious adverse events. *Ann Rheum Dis*. 2008; 27 Aug.

34. Luqmani R.A., Bacon P.A., Moots R.J., Janssen B.A., Pall A., Emery P. et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS). *Q.J.Med*. 1994; 87 (11): 671-8.

35. Mandema J.W., Salinger D.H., Baumgartner S.W., Gibbs M.A. A dose-response meta-analysis for quantifying relative efficacy of biolog-ics in rheumatoid arthritis. *Clin Pharmacol& Ther*. 2011; 90: 828-835.

36. Mease P.J., Antoni C.E., Gladman D.D. et al. Psoriatic arthritis as-sessment tools in clinical trials. *Ann. Rheum. Dis*. 2005; 64: 1149-54.

37. Nam J.L., Winthrop K.L., Van Vollenhoven et al. Current evi-dence for the management of rheumatoid arthritis with biological dis-ease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review in-forming the EULAR recommendations for the management of RA. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69: 976-986.

38. Nixon R.M., Bansback N., Brennan A. Using mixed treatment comparison and meta-regression to perform indirect comparisons to estimate efficacy of biologic treatment in rheumatoid arthritis. *Stat Med*. 2007; 26: 1237-1254.

39. Prevoo M.L., van't Hof M.A., Kuper H.H. et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheu-matoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995 Jan; 38 (1): 44-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780380107>.

40. Roy S. Cifaldi M.A. Number needed to treat for biologic therapies in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate: a mixed treatment comparison meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (3): 432.

41. Salgado E., Maneiro J.R., Carmona L. Safety profile of protein kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. DOI:10.1136/annrheumdis-2012-203116.

42. Salliot C., Finckh A., Katchamart W. et al. Indirect comparisons of the efficacy of biological antirheumatic agents in rheumatoid arthri-tis in patients with an inadequate response to conventional disease-modifying antirheumatic drugs or to an anti-tumor necrosis factor agents: a meta- analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 266-271.

43. Schmitz S., Adams R., Walsh C. et al. A mixed treatment com-parison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrates differences between treatment: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71: 225-230.

44. Schmitz S., Adams R., Walsh C.D. et al. A mixed treatment com-parison of the efficacy of anti-TNF agents in rheumatoid arthritis for methotrexate non-responders demonstrated differences between treatments: a Bayesian approach. *Ann Rheum Dis*. 2012; January 31.

45. Singh J.A., Christensen R., Wells G.A. et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *The Cochrane Library*. 2009; 4.
46. Singh J.A., Wells G.A., Christensen R. et al. Adverse effects of biologics: a network metaanalysis and Cochrane overview (Review). *The Cochrane Library*. 2011; 2.
47. Singh J.A., Wells G.A., Christensen R. et al. Adverse effects of biologics: a network metaanalysis and Cochrane overview (Review). *The Cochrane Library*. 2012; 3.
48. Turksta E., Ng S.-K., Scuffham P.A. A mixed treatment comparison of the short-term efficacy of biologic disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis. *Curr Med Res Opin*. 2011; 27: 1885-1897.
49. Van Gestel A.M., Haagsma C.J., van Riel P.L. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum*. 1998; 41 (10): 1845-50.
50. Vieira M.C., Wallenstein G., Bradley J. et al. Tofacitinib versus biologic treatments in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors – a network meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2014; 72 (3): 619.
51. Vieira M.C., Wallenstein G., Bradley J. et al. Tofacitinib versus biologic treatments with and without methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to traditional disease modifying anti-rheumatic drugs – a network meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71 (3): 375.
52. Wiens A., Venson R., Pharm D. et al. Meta-analysis of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy*. 2010; 30: 339-353.
53. Yazici Y., Moniz Reed D., Rosenblatt L. et al. Number needed to treat (NNT) analysis of randomized controlled trials (RCTs) of biologics in methotrexate-naïve patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68 (3): 583.

Сведения об авторах:

Кореннова Ольга Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ПДО Омского государственного медицинского университета. Адрес: ул. Ленина, 12, г. Омск, Омская область, Сибирский Федеральный округ, Россия, 644099. E-mail: korennova@mail.ru.

Шукиль Людмила Владимировна – к.м.н., доцент кафедры фармацевтической химии Омского государственного медицинского университета. Адрес: ул. Ленина, 12, г. Омск, Омская область, Сибирский Федеральный округ, Россия, 644099. E-mail: shukil2013@yandex.ru.

Мальцев Сергей Николаевич – к.м.н., начальник управления формирования территориальной программы государственных гарантий и планирования бюджета департамента экономики и финансов Министерства здравоохранения Омской области. Адрес: ул. Красный Путь, 6, г. Омск, Омская область, Сибирский Федеральный округ, Россия, 644099. E-mail: maltsev@minzdrav.omskportal.ru.

Клинышков Игорь Александрович – врач-ревматолог Клинического кардиологического диспансера. Адрес: ул. Бульварная, 7, г. Омск, Омская область, Сибирский Федеральный округ, Россия, 644046. E-mail: igorklin@inbox.ru.

Леганова Наталия Михайловна – заведующий ревматологическим отделением Клинического кардиологического диспансера. Адрес: ул. Бульварная, 7, г. Омск, Омская область, Сибирский Федеральный округ, Россия, 644046. E-mail: nml6464@mail.ru.

Турушева Елена Алексеевна – к.м.н., заведующий отделением дневного стационара Клинического кардиологического диспансера. Адрес: ул. Бульварная, 7, г. Омск, Омская область, Сибирский Федеральный округ, Россия, 644046. E-mail: mturush20@mail.ru.

Кропотина Татьяна Владимировна – к.м.н., начмед Областной клинической больницы. Адрес: ул. Березовая, 3 к.2, г. Омск, Омская область, Сибирский Федеральный округ, Россия, 644111. E-mail: kropotina@list.ru.

About the authors:

Korennova Olga Yurevna – MD, professor of Department of Internal Medicine and Family Medicine PDO of Omsk State Medical University Omsk State Medical University. Address: Str. Lenina, 12, Omsk, Omsk region, Siberian Federal District, Russia, 644099. E-mail: korennova@mail.ru.

Shukil' Lyudmila Vladimirovna – к.м.н., associate Professor of Department of pharmaceutical chemistry of Omsk State Medical University. Address: Str. Lenina, 12, Omsk, Omsk region, Siberian Federal District, Russia, 644099. E-mail: shukil2013@yandex.ru.

Mal'tsev Sergey Nikolaevich – к.м.н., head of the formation of territorial programs of state guarantees and budget planning of the Department of Economics and Finance, the Ministry of Health of Omsk Region. Address: Str. Red Road, 6, Omsk, Omsk region, Siberian Federal District, Russia, 644099. E-mail: maltsev@minzdrav.omskportal.ru.

Klinyshkov Igor Aleksandrovich – doctor-rheumatologist of the Clinical Cardiology Clinic, Address: Str. Bul'varnay, 7, Omsk, Omsk region, Siberian Federal District, Russia, 644046. E-mail: igorklin@inbox.ru.

Leganova Natalia Mihajlovna – manager of the rheumatology department of the Clinical Cardiology Clinic. Address: Str. Bul'varnay, 7, Omsk, Omsk region, Siberian Federal District, Russia, 644046. E-mail: nml6464@mail.ru.

Turushcheva Elena Alekseevna – к.м.н., manager of a day-time department of the Clinical Cardiology Clinic. Address: Str. Bul'varnay, 7, Omsk, Omsk region, Siberian Federal District, Russia, 644046. E-mail: mturush20@mail.ru.

Kropotina Tatyana Vladimirovna – к.м.н., medical chief of the Regional Hospital. Address: Str. Berezovay, 3 k.2, Omsk, Omsk region, Siberian Federal District, Russia, 644111. E-mail: kropotina@list.ru.

Систематический обзор эффективности Пентаглобина в предотвращении смертности от любых причин при бактериальных инфекциях и сепсисе у детей до двух лет

Федяева В.К.¹, Реброва О.Ю.^{1,2}

¹ ФГБОУ ВПО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ», Москва

² ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Резюме

Цель: систематический обзор актуальной доказательной базы по сравнительной эффективности Пентаглобина и различных компараторов при бактериальных инфекциях и сепсисе у детей. **Материалы и методы.** Систематический поиск публикаций о рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ) Пентаглобина был выполнен в Кокрановской библиотеке систематических обзоров и библиографической базе данных Medline в декабре 2014 г., поиск был повторен в октябре 2015 г. Были выполнены мета-анализы и не прямое сравнение по критерию эффективности «смерть от любых причин в течение 28-30 суток» у детей неонатального возраста и детей 0-24 мес. **Результаты.** По результатам систематического поиска в рассмотрение включены три мета-анализа и семь РКИ, в т.ч. шесть РКИ, изучающих эффект Пентаглобина у новорожденных, одно – у детей более старшего возраста. Вмешательства во всех РКИ осуществлялись на фоне базовой терапии (БТ). У новорожденных Пентаглобин был эффективнее как совокупности всех компараторов (включая альбумин на фоне БТ), так и только БТ в сочетании с плацебо или без него (ОР=0,51, 95% ДИ [0,32; 0,82] и ОР=0,56, 95% ДИ [0,34; 0,91] соответственно). У детей младше 24 мес., получавших Пентаглобин, смертность также была ниже, чем в группе сравнения (совокупность компараторов): ОР=0,51, 95% ДИ [0,36; 0,72]. Непрямое сравнение Пентаглобина и стандартных поликлональных иммуноглобулинов выявило различия в возрастной группе новорожденных (ОР=0,51, 95% ДИ [0,32; 0,82]). **Выводы.** У новорожденных Пентаглобин на фоне БТ эффективнее БТ в сочетании с альбумином или без него, а также стандартными иммуноглобулинами. У детей 1-24 мес. Пентаглобин на фоне БТ эффективнее БТ. Для повышения надежности полученных доказательств необходимо проведение прямых сравнительных клинических исследований.

Ключевые слова

Пентаглобин, IgM-обогащенные иммуноглобулины, стандартные поликлональные иммуноглобулины, смертность, сепсис, септический шок, бактериальная инфекция, дети, новорожденные, недоношенные новорожденные, систематический обзор, мета-анализ, не прямое сравнение.

Статья поступила: 07.10.2015 г.; в доработанном виде: 27.11.2015 г.; принята к печати: 08.02.2016 г.

Для цитирования

Федяева В.К., Реброва О.Ю. Систематический обзор эффективности Пентаглобина в предотвращении смертности от любых причин при бактериальных инфекциях и сепсисе у детей до двух лет. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2016; 1: 50-57.

SYSTEMATIC REVIEW OF PENTAGLOBIN EFFICACY IN PREVENTING MORTALITY IN NEWBORNS AND OLDER CHILDREN WITH BACTERIAL INFECTIONS AND SEPSIS

Fedyeva V.K.¹, Rebrova O.Yu.^{1,2}

¹The Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow

²The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

Summary

Objectives. There is no consistent evidence of clinical efficacy of Pentaglobin for reducing mortality in newborns and older children with bacterial infections and sepsis. The aim of the study was to update evidence by considering recent clinical trials and analyzing age populations and comparators separately. **Methods.** We searched publications in PubMed and the Cochrane Library in December 2014 and in October 2015. All-cause mortality was analyzed, and systematic review using meta-analysis and indirect comparison was carried out. **Results.** Three meta-analyses and 7 RCTs were considered, including 6 trials studied the effect of Pentaglobin in newborns, and one in children 1-24 months old. All interventions were applied with basic therapy (BT). In newborns mortality is lower in Pentaglobin than in all comparators groups, RR 0.51 [0.32; 0.82], and in BT with or without placebo, RR 0.56 [0.34; 0.91]. Children under 24 months receiving Pentaglobin also had lower mortality than in all comparators group, RR 0.51 [0.36; 0.72]. Indirect comparison of IgM and IgG in adults showed no differences, in newborns the difference is in favor of IgM, RR 0.51 [0.32; 0.82]. **Conclusion.** Pentaglobin is effective in reducing all-cause mortality in newborns with bacterial infection or sepsis in comparison with any comparators (BT with or without placebo, albumin, IgG), in children under 24 months in comparison to BT with or without albumin. Further head-to-head clinical trials are needed to enhance evidence.

Key words

Pentaglobin, IgM-enriched immunoglobulin, standard polyclonal immunoglobulin, mortality, sepsis, septic shock, bacterial infection, children, newborn, preterm newborn, systematic review, meta-analysis, indirect comparison.

Received: 07.10.2015; **in the revised form:** 27.11.2015; **accepted:** 08.02.2016.

For citation

Fedyeva V.K., Rebrova O.Yu. Systematic review of Pentaglobin efficacy in preventing mortality in newborns and older children with bacterial infections and sepsis. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2016; 1: 50-57 (in Russian).

Corresponding author

Address: 117335, Moscow, p/o 90.

E-mail: vlada.fedyeva@gmail.com (Fedyeva V.K.).

Введение

Пентаглобин – препарат, относящийся к группе иммуноглобулинов, представляющий собой иммуноглобулин человеческого нормальный (IgG+IgA+IgM) для внутривенного введения. Биодоступность иммуноглобулинов при внутривенном введении составляет 100%. Препарат распределяется между плазмой и внесосудистой жидкостью достаточно быстро, причем через 3-5 дней достигается равновесное состояние во внутрисосудистом и внесосудистом пространствах. Период полувыведения содержащихся в Пентаглобине иммуноглобулинов сравним с таковым для иммуноглобулинов, имеющих в организме. Величина его может различаться у разных пациентов, в особенности в случае первичных иммунодефицитов [1].

Одним из основных показаний, по которому назначается Пентаглобин, является тяжелая бактериальная инфекция неуточненного характера, в т.ч. в сочетании с терапией антибиотиками.

В российских стандартах оказания медицинской помощи при бактериальном сепсисе новорожденных иммуноглобулин человека нормальный (IgM+IgA+IgG) назначается внутривенно с частотой 0,8, при этом ориентировочная дневная доза составляет 15 мл, а эквивалентная курсовая доза – 60 мл [2]. Стандартов оказания медицинской помощи при сепсисе или септическом шоке для других возрастных категорий пациентов нами не обнаружено. В зарубежных клинических рекомендациях [7,14] назначение иммуноглобулинов любого класса для возрастных категорий новорожденных и детей старше 1 мес. не рассматривается.

Таким образом, рекомендации по применению Пентаглобина для лечения сепсиса или септического шока являются неоднозначными. В связи с этим нами был выполнен систематический обзор доказательств эффективности Пентаглобина на фоне базовой терапии (БТ) по сравнению с БТ и стандартными поликлональными иммуноглобулинами (ПКИГ) на фоне БТ для снижения смертности у пациентов разных возрастов (новорожденных и детей старше 1 мес.). Систематический обзор состоял из следующих этапов: систематический поиск и отбор публикаций, оценка методологического качества отобранных исследований, проведение собственных мета-анализов и непрямого сравнения.

Материалы и методы

Поиск и отбор публикаций

Систематический поиск и отбор публикаций по исследованиям Пентаглобина были выполнены в декабре 2014 г., затем обновлены в октябре 2015 г. независимо двумя исследователями в двух базах данных: Кокрановская библиотека систематических обзоров (<http://www.thecochranelibrary.com>) и библиографическая база данных Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Поскольку наиболее объективные и надежные оценки сравнительной эффективности лекарственных препаратов могут быть получены в рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ) и их мета-анализах (МА), мы ограничили поиск этими дизайнами исследований. В обеих базах данных были выполнены следующие поиски:

- систематический поиск МА и РКИ лекарственного препарата Пентаглобин для снижения смертности у детей с сепсисом и тяжелой бактериальной инфекцией;
- систематический поиск МА применения стандартных ПКИГ по тем же показаниям.

Разногласия исследователей разрешались путем достижения консенсуса.

Оценка методологического качества публикаций

При оценке рисков систематических ошибок в отдельных исследованиях применялись:

- для мета-анализов и систематических обзоров – критерии AMSTAR;
- для РКИ – критерии Кокрановского сотрудничества [6].

Статистический анализ

Проверка статистических гипотез о различии групп по бинарным признакам выполнялась с помощью двустороннего точного критерия Фишера (ТКФ), реализованного в пакете Statistica 9.1 (StatSoft, Inc., США). Гипотеза о наличии различий принималась при вычисленном $P < 0,05$. Для расчетов 95% доверительных интервалов для относительного риска (ОР) использовался онлайн-калькулятор <http://statpages.org/ctab2x2.html>.

Для выбора модели МА сначала оценивалась гетерогенность (статистическая неоднородность) результатов эффекта вмешательства в разных исследованиях с использованием критерия Хи-квадрат (Хи-кв.) с нулевой гипотезой о равном эффекте во всех исследованиях и с уровнем значимости 0,1 для повышения статистической мощности (чувствительности) теста, а также рассчитывался индекс гетерогенности I^2 (при его значении более 50% гетерогенность считалась высокой). В ходе МА рассчитывался относительный риск (ОР) и его 95%-й доверительный интервал (ДИ). Значение ОР = 1,0 соответствует отсутствию различий в эффективности. Для проведения МА применялся программный инструмент Кокрановского сотрудничества RevMan 5.0.

Непрямое сравнение осуществлялось по методу Н.С. Bucher и соавт. [5].

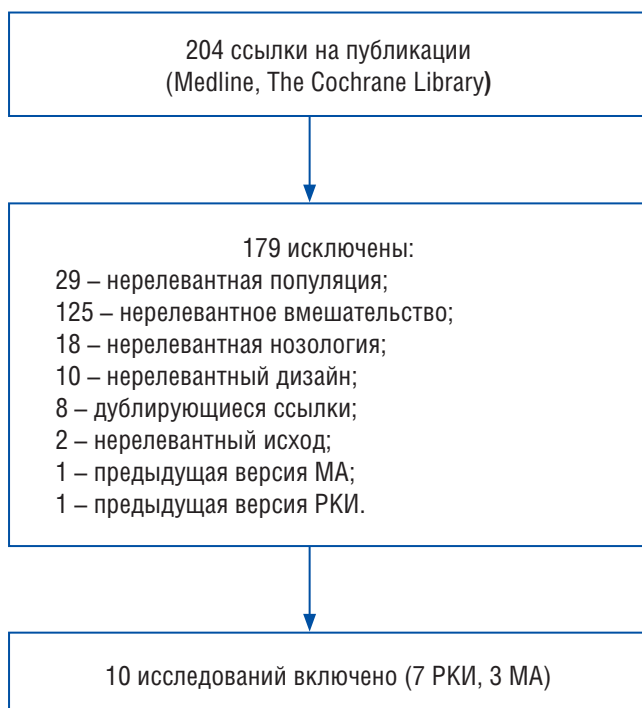


Рисунок 1. Результаты поиска и отбора публикаций.

Результаты

Поиск и отбор публикаций

Результаты систематического поиска и отбора публикаций с указанием причин исключения приведены на рисунке 1.

Нами было отобрано 10 релевантных исследований: три МА [4,12,13] и семь РКИ [3,8-11, 15,16].

Во всех трех МА анализировались различные ИГ [4,12,13]. Два МА подготовлены Кокрановским сотрудничеством [4,13]. Все три МА были оценены нами как имеющие высокое методологическое качество. Два МА [12,13] включают не только РКИ, но и исследования других дизайнов. Все МА включают различные количества и наборы исследований, а также рассматривают разные возрастные популяции:

- Ohlsson и соавт. (2013) [13] рассматривают только возрастную группу новорожденных;
- Alejandria и соавт. (2013) [4] рассматривают возрастные группы новорожденных и взрослых отдельно;
- Kreymann и соавт. (2007) [12] рассматривают отдельно взрослых и объединенную группу новорожденных и детей старше 1 мес.

В результате систематического поиска публикаций нами найдено семь релевантных РКИ. Из числа найденных нами семи РКИ одно РКИ [3] не включено ни в один из опубликованных МА. Для этого РКИ, не включенного в ранее опубликованные МА, нами проведена оценка методологического качества, согласно которой оно имеет среднее методологическое качество IIb.

- В РКИ исследованы следующие популяции детей и компараторы:
- новорожденные, включая недоношенных [3,9-11,15,16];
 - компаратор – БТ или плацебо+БТ [3, 9-11,15];
 - компаратор – альбумин+БТ [16];
 - дети 1-24 мес. [8], компаратор – БТ.

Эффективность Пентаглобина показана только в двух РКИ [8,10].

Необходимость проведения собственного МА клинической эффективности Пентаглобина была обусловлена следующими причинами:

1. При систематическом поиске нами найдено одно РКИ среднего методологического качества [3], не включенное в ранее опубликованные МА;
2. В два [4,2] из трех релевантных опубликованных МА включены исследования различных дизайнов – как РКИ, так и не РКИ;
3. Два МА [4,13] сообщают одинаковые результаты эффективности Пентаглобина (по причине включения одинакового набора исследований), поэтому МА [13] в дальнейшем нами не рассматривался;
4. В опубликованные МА включены различные наборы оригинальных исследований, причем причины включения и исключения исследований в большинстве случаев не описаны или неясны;
5. В опубликованные МА включены исследования, использующие различные компараторы для Пентаглобина (отсутствие вмешательства, плацебо или альбумин);
6. В одном МА [12] в общий анализ объединены разные возрастные популяции детей.

Таким образом, возникла необходимость провести новый МА только по РКИ, отдельно для новорожденных, включающий все релевантные исследования, – с учетом различных компараторов.

На основании найденных исследований стало возможным проведение МА по исходу «смертность от всех причин в период 28-30 суток» для следующих возрастных категорий и компараторов:

- новорожденные (доношенные и недоношенные вместе), компараторы (БТ, в т.ч. с применением плацебо (без альбумина) и БТ, в т.ч. с применением плацебо и альбумина);
- новорожденные и дети 1-24 мес., компаратор – любая БТ.

Мета-анализ исследований Пентаглобина

Мета-анализ пяти РКИ [3,9-11,15] показал, что в возрастной группе новорожденных смертность пациентов, получавших Пентаглобин на фоне БТ, меньше смертности пациентов, получавших только БТ или плацебо+БТ: $OR=0,56$, 95% ДИ [0,34; 0,91] в модели фиксированного эффекта (см. рис. 2).

Мета-анализ шести РКИ [3,9-11,15,16] показал, что в возрастной группе новорожденных смертность пациентов, получавших Пентаглобин на фоне БТ, меньше смертности пациентов, получавших только БТ, плацебо+БТ или альбумин+БТ: $OR=0,51$, 95% ДИ [0,32; 0,82] в модели фиксированного эффекта (см. рис. 3).

Мета-анализ семи исследований [3,8-11,15,16] показал, что в возрастной группе детей в возрасте от 0 до 24 мес. смертность

пациентов, получавших Пентаглобин, меньше, чем смертность пациентов, получавших БТ, плацебо+БТ или альбумин+БТ: $OR=0,51$, 95% ДИ [0,36; 0,72] в модели фиксированного эффекта (см. рис. 4).

Таким образом, по результатам МА применение Пентаглобина на фоне БТ дает преимущества в снижении смертности у детей 0-24 мес. при сравнении с совокупностью различных компараторов (БТ, плацебо+БТ, альбумин+БТ).

Исследования стандартных ПККИ

В результате вышеописанного систематического поиска найдены два мета-анализа [4,12], обобщающие результаты исследований стандартных ПККИ для снижения смертности пациентов с

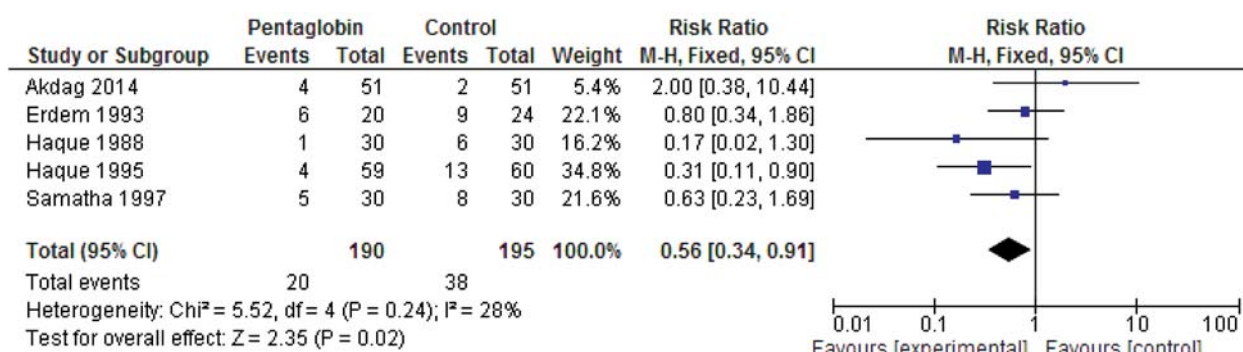


Рисунок 2. Мета-анализ смертности в возрастной группе новорожденных, компаратор – БТ или плацебо+БТ (модель фиксированного эффекта).

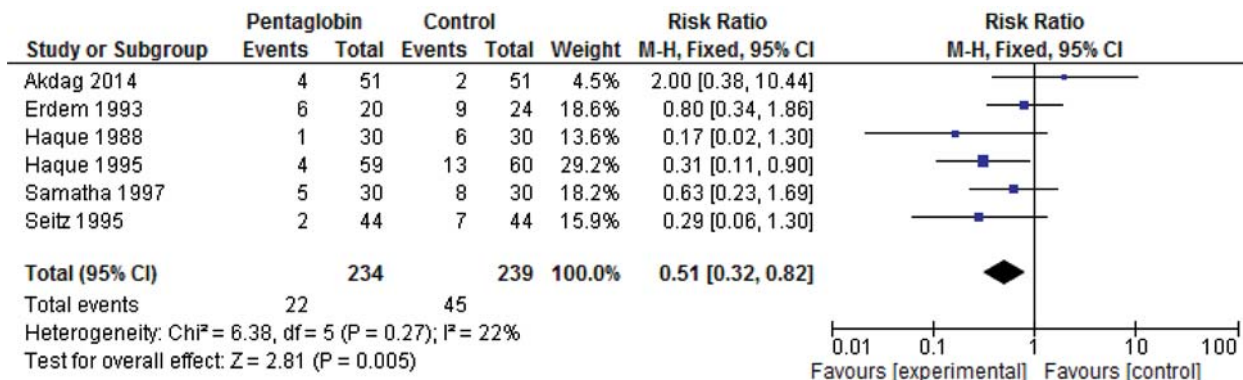


Рисунок 3. Мета-анализ смертности в возрастной группе новорожденных, компаратор – БТ, плацебо+БТ или альбумин+БТ (модель фиксированного эффекта).

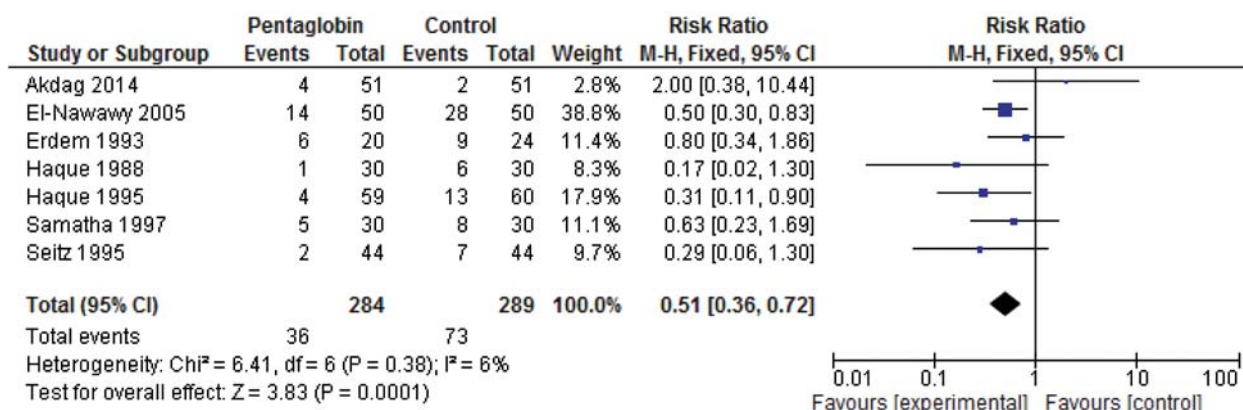


Рисунок 4. Мета-анализ смертности в возрастной группе новорожденных и детей 1-24 мес. при сравнении со всеми компараторами (модель фиксированного эффекта).

сепсисом или септическим шоком по сравнению с различными компараторами (отсутствие исследуемого вмешательства, альбумин, плацебо), при этом указание на использование БТ в группах сравнения приведено не для всех публикаций. Основные результаты указанных двух найденных МА в популяциях детей приведены в таблице 1.

Таким образом, результаты опубликованных МА не согласованы – в МА Kreutmapp и соавт. (2013) [12] эффект стандартных ПККИГ доказан, в МА Alejandria и соавт. (2013) [4] – нет. При этом МА Kreutmapp и соавт. (2013) [12] включает не только РКИ, но и исследования другого дизайна, а также включает менее однородную популяцию детей, что может приводить к систематическим смещениям оценок величины эффекта. В связи с вышеизложенным нам представляется, что результаты МА Alejandria и соавт. (2013) [4] более надежны.

Прямое сравнение применения Пентаглобина и стандартных ПККИГ для снижения смертности проведено только в одном РКИ [10] для новорожденных (см. табл. 2).

Результаты исследования Naqee и соавт. (1995) [10] с участием 116 пациентов показывают, что применение Пентаглобина при

сравнении с применением стандартных ПККИГ не оказывает статистически значимого влияния на смертность у новорожденных с сепсисом.

Непрямое сравнение эффективности Пентаглобина и стандартных ПККИГ у новорожденных

Поскольку имеются результаты только одного небольшого РКИ по сравнению эффективности Пентаглобина и стандартных ПККИГ у новорожденных, нами были проведено не прямое сравнение на той же популяции пациентов с использованием результатов ранее выполненного нами МА и ранее опубликованного МА (см. рис. 5). Для проведения непрямого сравнения были сделаны следующие допущения:

1. Популяции новорожденных, получавших Пентаглобин и стандартные ПККИГ, систематически не различались по причинам возникновения сепсиса.
2. Все изучаемые вмешательства осуществлялись на фоне БТ.
3. Компараторы во всех исследованиях, включенных как в опубликованный МА Alejandria и соавт. [4], так и в наш МА, систематически не различаются.

Alejandria и соавт. (2013) [4]	Kreutmapp и соавт. (2013) [12]
ОР=1,00, 95% ДИ [0,92; 1,08], модель фикс. эффекта. Гетерогенность $I^2=0\%$; $P=0,63$ (Хи-кв.). Пять РКИ, только новорожденные.	ОР=0,63, 95% ДИ [0,42; 0,96], модель фикс. эффекта. Гетерогенность $I^2=0\%$; $P=0,66$ (Хи-кв.). Семь исследований (РКИ и др. дизайны), дети 0-24 мес.

Таблица 1. Результаты опубликованных мета-анализов сравнения эффективности стандартных поликлональных иммуноглобулинов и контроля (на фоне базовой терапии) у детей с сепсисом или септическим шоком.

Исследование	Смертность, новорожденные, % (n/N)		ОР (95% ДИ); P, ТКФ
	Пентаглобин+БТ	Стандартные ПККИГ+БТ	
Naqee и соавт. 1995 [10]	6,8% (4/59)	15,8% (9/57)	0,43 [0,11; 1,44] P=0,149

Таблица 2. Смертность новорожденных в группе Пентаглобина по сравнению с группой стандартных иммуноглобулинов.

Примечание. Курсивом выделены собственные расчеты.

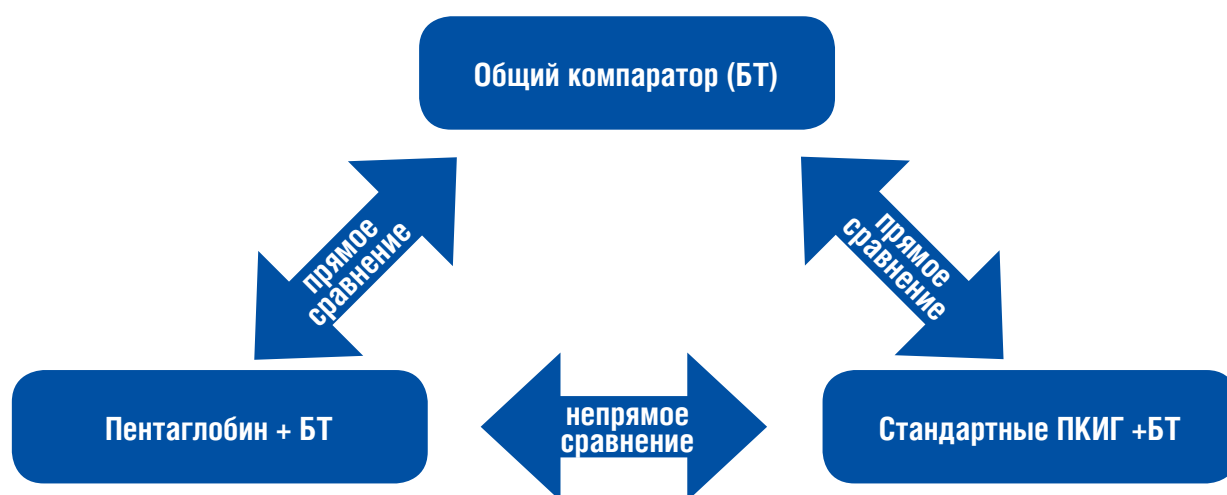


Рисунок 5. Схема непрямого сравнения эффективности Пентаглобина и стандартных поликлональных иммуноглобулинов (ПККИГ) для предотвращения смертности при сепсисе (на фоне базовой терапии, БТ). Прямое сравнение Пентаглобина+БТ и БТ – результат нашего мета-анализа (см. рис. 3), прямое сравнение стандартных ПККИГ+БТ и БТ – результат мета-анализа [4].

Тип сравнения	Сравниваемые ЛП	Частота смерти ОР (95% ДИ)	Источник данных
Прямое сравнение	Пентаглобин – общий контроль (БТ, БТ+плацебо, БТ+альбумин)	0,51 [0,32; 0,82]	См. результаты МА на рисунке 3 настоящего обзора
Прямое сравнение	Стандартные ПКИГ – общий контроль	1,00 [0,92; 1,08]	[4]
Непрямое сравнение	Пентаглобин – стандартные ПКИГ	0,51 [0,32; 0,82]	Собственные расчеты

Таблица 3. Результаты прямых сравнений Пентаглобина vs. общий контроль, стандартных поликлональных иммуноглобулинов (ПКИГ) vs. общий контроль, непрямого сравнения Пентаглобина и стандартных ПКИГ у новорожденных.

Примечание. Курсивом выделены собственные расчеты.

4. Продолжительность наблюдения во всех исследованиях одинакова.

В качестве прямого сравнения Пентаглобина и общего компаратора целесообразно использовать результаты выполненного нами МА шести РКИ для возрастной категории новорожденных, в качестве прямого сравнения стандартных ПКИГ и общего компаратора – результаты МА Alejandria и соавт. (2013) [4].

Результаты прямых и непрямого сравнений Пентаглобина (общий контроль – БТ) для возрастной популяции новорожденных приведены в таблице 3. По результатам непрямого сравнения (с участием 4140 пациентов) для возрастной категории новорожденных (как доношенных, так и недоношенных) Пентаглобин эффективнее стандартных ПКИГ по критерию снижения смертности у пациентов с сепсисом и/или септическим шоком: ОР=0,51, 95% ДИ [0,32; 0,82], в отличие от результатов прямого сравнения со 116 пациентами [10], не показавшего различий.

Обсуждение

В проведенные нами МА включены только РКИ, что обеспечивает высокое качество доказательств. Во включенных РКИ наблюдается низкое выбывание пациентов (в большинстве исследований результаты представлены для набора данных «по намерению лечить»), однако низкое выбывание может быть обусловлено коротким сроком наблюдения и госпитальным характером изучаемого состояния. В большинство РКИ включено небольшое количество пациентов (не превышает 50 в большинстве исследований), что, в свою очередь, может приводить к невыявлению истинной величины эффекта за счет недостаточной статистической мощности. Данная проблема может нивелироваться в МА за счет большего количества включенных пациентов. Отобранные для анализа РКИ разнородны в плане критериев включения пациентов в исследование. Так, в различных РКИ, объединенных в МА, отсутствует указание на основное заболевание (пациенты отделения интенсивной терапии [8,10] или отсутствует информация [3,11,15,16]).

Для возрастной категории новорожденных источником гетерогенности является включение в анализ как доношенных, так и недоношенных новорожденных различных сроков гестации в большинстве исследований [3,10,11,15,16], несмотря на существенные различия в потенциальных исходах для таких пациентов ввиду недостаточной зрелости всех систем органов у недоношенных новорожденных. Данное допущение также может вносить систематическое смещение в результаты МА по соответствующему исходу.

Следует отметить также, что ни в одном из проведенных МА результаты включенных РКИ не являются согласованными. Несмотря на то, что в двух РКИ выявлены различия между группами, большинство включенных исследований не выявляют таких различий. По-видимому, выявленные по результатам МА эффекты Пентаглобина являются следствием повышения статистической мощности анализа за счет объединения результатов отдельных небольших РКИ.

Только одно исследование проведено на детях старше 1 мес. [8], также только одно РКИ в качестве компаратора исследовало альбумин на фоне БТ [16]. При включении этих исследований в МА, где большинство исследований посвящено новорожденным и другим компараторам, обобщаемость результатов этих МА неоправданно увеличивается.

Вероятные ограничения проведенных МА также могут быть связаны с невозможностью оценки методологического качества некоторых включенных исследований (по причине недоступности полных текстов части публикаций и использовании в качестве источников информации об исходах и времени наблюдения текстов опубликованных МА и рефератов).

Несмотря на все перечисленные ограничения и допущения выполненного нами анализа, следует подчеркнуть, что речь идет об истинном исходе – смертности новорожденных, что, безусловно, придает существенную значимость полученным результатам.

Таким образом, пользуясь методом не прямых сравнений, мы выявили, что у новорожденных Пентаглобин оказался эффективнее стандартных ПКИГ в снижении смертности. Хотя результаты непрямого сравнения нельзя рассматривать как надежное доказательство наличия эффекта (результаты не прямых сравнений соответствуют по уровню доказательности результатам наблюдательных исследований), последний результат следует рассматривать как серьезное основание для проведения прямого сравнительного рандомизированного исследования высокого методологического качества и достаточной статистической мощности.

Литература:

1. Пентаглобин. Инструкция по применению. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=20718&t= (дата обращения: 05.10.2015 г.)
2. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 13.03.2006 №148 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным при бактериальном сепсисе новорожденного».
3. Akdag A., Dilmen U., Haque K. et al. Role of Pentoxifylline and/or IgM-Enriched Intravenous Immunoglobulin in the Management of Neonatal Sepsis. American Journal of Perinatology. 2014; 31 (10): 905-912.
4. Alejandria M.M., Lansang M.A.D., Dans L.F., Mantaring J.B. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013; 9. Art. No.: CD001090.
5. Bucher H.C., Guyatt G.H., Griffith L.E. et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997; 50 (6): 683-691.
6. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. Editors: J.P.T. Higgins, S. Green. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. URL: <http://www.cochrane-handbook.org> (дата обращения: 05.10.2015 г.)
7. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med. 2013; 39: 2: 165-228.

8. El-Nawawy A., El-Kinany H., El-Sayed M.H., Boshra N. Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: A prospective study in a pediatric intensive care unit. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2005; 51 (5): 271-278.

9. Erdem G. Yurdakök M., Tekinalp G., Ersoy F. The use of IgM-enriched intravenous immunoglobulin for the treatment of neonatal sepsis in preterm infants. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 1992; 35 (4): 277-281.

10. Haque K.N., Remo C., Bahakim H. Comparison of two types of intravenous immunoglobulins in the treatment of neonatal sepsis. *Clinical and Experimental Immunology*. 1995; 101 (2): 328-333.

11. Haque K.N., Zaidi M.H., Bahakim H. IgM-enriched intravenous immunoglobulin therapy in neonatal sepsis. *American Journal of Diseases of Children*. 1988; 142 (12): 1293-1296.

12. Kreymann K.G. de Heer G., Nierhaus A., Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Critical Care Medicine*. 2007; 35 (12): 2677-2685.

13. Ohlsson A., Lacy J.B. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; 7. Art. No.: CD001239.

14. Reinhart K., Brunkhorst F.M., Bone H.G. et al. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). *German Medical Science*. 2010; 8. Doc14. ISSN 1612-3174.

15. Samatha S. et al. Role of IgM enriched intravenous immunoglobulin as an adjuvant to antibiotics in neonatal sepsis. *Karnataka Pediatr J*. 1997; 11: 1-6.

16. Seitz R.C., Tureson M., Grosse R. et al. Infusion of immunoglobulins for therapy of neonatal sepsis. *Z Geburtshilfe Perinatol*. 1995; 199: 288.

References:

1. Pentaglobin. Instructions for use [Pentaglobin. Instruktsiyi-apoprimereniyu (in Russian)]. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx?idReg=20718&t= (accessed: 05.10.2015)

2. Order of the Health Ministry of the Russian Federation of 13.03.2006 №148 «On approval of the standard of care to patients with bacterial sepsis of newborn» [Prikaz Minzdravsotsrazvitiya RF of 13.03.2006 №148 «Ob utverzhdenii standartameditsinskoipomoshchib o' nym pribakterial' nom sepsisenovorozhdennogo» (in Russian)].

3. Akdag A., Dilmen U., Haque K. et al. Role of Pentoxifylline and/or IgM-Enriched Intravenous Immunoglobulin in the Management of Neonatal Sepsis. *American Journal of Perinatology*. 2014; 31 (10): 905-912.

4. Alejandria M.M., Lansang M.A.D., Dans L.F., Mantaring III J.B.

Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; 9. Art. No.: CD001090.

5. Bucher H.C., Guyatt G.H., Griffith L.E. et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50 (6): 683-691.

6. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. Editors: J.P.T. Higgins, S. Green. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. URL: <http://www.cochrane-handbook.org> (accessed: 05.10.2015).

7. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013; 39: 2: 165-228.

8. El-Nawawy A., El-Kinany H., El-Sayed M.H., Boshra N. Intravenous polyclonal immunoglobulin administration to sepsis syndrome patients: A prospective study in a pediatric intensive care unit. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2005; 51 (5): 271-278.

9. Erdem G. Yurdakök M., Tekinalp G., Ersoy F. The use of IgM-enriched intravenous immunoglobulin for the treatment of neonatal sepsis in preterm infants. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 1992; 35 (4): 277-281.

10. Haque K.N., Remo C., Bahakim H. Comparison of two types of intravenous immunoglobulins in the treatment of neonatal sepsis. *Clinical and Experimental Immunology*. 1995; 101 (2): 328-333.

11. Haque K.N., Zaidi M.H., Bahakim H. IgM-enriched intravenous immunoglobulin therapy in neonatal sepsis. *American Journal of Diseases of Children*. 1988; 142 (12): 1293-1296.

12. Kreymann K.G. de Heer G., Nierhaus A., Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Critical Care Medicine*. 2007; 35 (12): 2677-2685.

13. Ohlsson A., Lacy J.B. Intravenous immunoglobulin for suspected or proven infection in neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; 7. Art. No.: CD001239.

14. Reinhart K., Brunkhorst F.M., Bone H.G. et al. Prevention, diagnosis, therapy and follow-up care of sepsis: 1st revision of S-2k guidelines of the German Sepsis Society (Deutsche Sepsis-Gesellschaft e.V. (DSG)) and the German Interdisciplinary Association of Intensive Care and Emergency Medicine (Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)). *German Medical Science*. 2010; 8. Doc14. ISSN 1612-3174.

15. Samatha S. et al. Role of IgM enriched intravenous immunoglobulin as an adjuvant to antibiotics in neonatal sepsis. *Karnataka Pediatr J*. 1997; 11: 1-6.

16. Seitz R.C., Tureson M., Grosse R. et al. Infusion of immunoglobulins for therapy of neonatal sepsis. *Z Geburtshilfe Perinatol*. 1995; 199: 288.

Сведения об авторах:

Федяева Влада Константиновна – научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС при Президенте РФ, младший научный сотрудник Центра финансов здравоохранения НИФИ Минфина РФ, Москва, Россия. Адрес: 117335, Москва, а/я 90. Тел.: +7(499)9569528. E-mail: vlada.fedyaeva@gmail.com.

Реброва Ольга Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики РНИМУ им. Н.И. Пирогова; в.н.с. Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. Тел.: +7(495)4345478. E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com.

About the authors:

Fedyaeva Vlada Konstantinovna – Researcher at the Center for Health Technology Assessment of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, junior researcher at the Health Care Finance Center of the Research Financial Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow, Russia. Address: 117335, Moscow, POB 90. Telephone: +7(499)9569528. E-mail: vlada.fedyaeva@gmail.com.

Rebrova Olga Yur'evna – Professor at the Department of Medical Cybernetics and Informatics of the Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Leading Researcher at the Center for Health Technology Assessment of the Institute for Applied Economic Research at the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow, Russia; PhD, DHab (Doctor of Medical Sciences). Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. Tel: +7(495)4345478. E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com.



Пентаглобин®

спасающий жизни



Пентаглобин достоверно повышает выживаемость больных с тяжелыми бактериальными инфекциями, тяжелым сепсисом и септическим шоком [1-3]



Пентаглобин вызывает гибель антибиотико-резистентных штаммов бактерий [4]



Раннее назначение Пентаглобина позволяет максимально повысить выживаемость пациентов [3,5]



На территории России продвижением иммуноглобулинов компании «Биотест» занимается компания «Мерц Фарма»

ООО «Мерц Фарма»

123317, Москва, Пресненская наб., 10 блок С «Башня на набережной»

Тел.: +7 (495) 653 8 555, факс +7 (495) 653 8 554; www.merz.ru

Литература:

1. Kreymann K.G. et al. Crit.Care Med. 2007, 35(12):% 2677-2685
2. Rodriguez A., Rello J. et al. Shock, 2005, 23, 298-304
3. Cavazzuti I, Serafini G, et al. Intensive Care med 2014, 40, pp 1888-1896
4. Rossman F., et al. Infection 2015;43:169-75
5. Berlot G., et al. Journal Critical Care, 2012 Apr;27(2):167-71



Сравнительный клинико-экономический анализ интенсификации терапии базальным инсулином или дапаглифлозином у пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом 2-го типа

Петров В.И., Недогода С.В., Фролов М.Ю., Саласюк А.С.,
Барыкина И.Н., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю.

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России

Резюме

Цель – определить, является ли выбор дапаглифлозина фармакоэкономически обоснованным при включении его в терапию у пациентов с недостаточным гликемическим контролем в сравнении с базальными инсулинами. **Материалы и методы.** Исследование проводилось по стандартным фармакоэкономическим методикам анализа полезности затрат (CUA), оценки влияния на бюджет. **Результаты.** Применение дапаглифлозина в качестве альтернативного базальному инсулину препарата при интенсификации терапии СД 2-го типа позволяет сократить затраты системы здравоохранения, а также повышает качество жизни пациентов, добавляя 0,73 QALY в расчете на одного пациента и позволяет отложить старт инсулинотерапии в среднем на 6,5 лет, что позволит достичь экономии бюджетных средств и улучшить качество жизни пациентов. **Выводы.** Терапия дапаглифлозином является предпочтительной альтернативой в сравнении с использованием базальных инсулинов, поскольку сопровождается наименьшими затратами и позволяет улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова

Сахарный диабет 2-го типа, ингибиторы SGLT-2, анализ эффективности затрат, анализ полезности затрат, дапаглифлозин, инсулин, фармакоэкономическое моделирование.

Статья поступила: 19.01.2016 г.; в доработанном виде: 17.02.2016 г.; принята к печати: 30.03.2016 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

Петров В.И., Недогода С.В., Фролов М.Ю., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю. Сравнительный клинико-экономический анализ интенсификации терапии базальным инсулином или дапаглифлозином у пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом 2-го типа. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2016; 1: 58-68.

COMPARATIVE CLINICAL AND ECONOMIC ANALYSIS OF THE INTENSIFICATION THERAPY IN PATIENTS WITH UNCONTROLLED DIABETES TYPE 2 USING BASAL INSULIN OR DAPAGLIFLOZIN

Petrov V.I., Nedogoda S.V., Frolov M.Yu., Salasyuk A.S., Barykina I.N., Smirnova V.O., Khripaeva V.Yu.
Volgograd State Medical University

Summary

Objective. Determine if dapagliflozin use is pharmacoeconomically reasonable option for patients with inadequate glycemic control compared with basal insulin. **Materials and Methods.** The study was conducted according to standard pharmacoeconomic methods: cost-utility analysis (CUA), budget impact analysis (BIA). **Results.** The use of dapagliflozin as an alternative to basal insulin can reduce health system costs, improves the quality of life of patients, adding 0.73 QALY per patient. Modelling suggests that dapagliflozin introduction could delay the start of insulin treatment by an average of 6.5 years that in turn will allow achieving cost savings and improving the quality of life of patients. **Conclusions.** Dapagliflozin therapy is the preferred alternative to basal insulins, due to lower costs and improvement in the quality of life of patients.

Key words

Type 2 diabetes mellitus, inhibitors of SGLT2, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, dapagliflozin, insulin, pharmacoeconomic modeling.

Received: 19.01.2016; **in the revised form:** 17.02.2016; **accepted:** 30.03.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Petrov V.I., Nedogoda S.V., Frolov M.Yu., Salasyuk A.S., Barykina I.N., Smirnova V.O., Khripaeva V.Yu. Comparative clinical and economic analysis of the intensification therapy in patients with uncontrolled diabetes type 2 using basal insulin or dapagliflozin. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2016; 1: 58-68 (in Russian).

Corresponding author

Address: Str. Tsiolkovsky, 1, Volgograd, Russia, 400001.

E-mail address: nedogodasv@rambler.ru (Nedogoda S.V.).

Введение

Сахарный диабет (СД) повсеместно признан опаснейшим вызовом мировому сообществу [3]. По данным Международной Диабетической Федерации (IDF), в 2015 г. насчитывалось 415 млн людей, от 20 до 79 лет, больных сахарным диабетом, что составляло 8,8 % от всего населения [22]. Предполагается, что к 2040 г. количество больных достигнет 640 млн человек, причем 80-90% из них – это пациенты с СД 2-го типа [22].

Эпидемиология СД в Российской Федерации также отражает общемировые тенденции. По данным Государственного регистра больных СД 2-го типа, на 1 января 2015 г. количество таких пациентов по обращаемости в лечебные учреждения составило 3 млн 705 тыс. 102 больных, тогда, как в 2010 г. – около 2,9 млн человек среди взрослого населения [4].

В то же время данные контрольно-эпидемиологических исследований, проведенные Эндокринологическим научным центром в период 2005-2010 гг., свидетельствуют о том, что реальное число пациентов с СД 2-го типа превышает зарегистрированное в 3 раза [5]. По данным IDF, общее число пациентов с СД на 2015 г. в России составляет 12,1 млн человек [22].

Самыми опасными последствиями СД являются его системные сосудистые осложнения – нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей. Именно эти осложнения являются основной причиной инвалидизации и смертности больных СД и ведут к тяжелым социальным и экономическим последствиям. Общие прямые и не прямые расходы системы здравоохранения всех стран мира на пациентов с СД в возрасте от 20 до 79 лет оцениваются почти в 400 млрд долл. [31]. По оценкам IDF, в России суммарная величина затрат на пациентов с СД составляет 14 млрд долл. в год [22]. При этом следует четко представлять, что стоимость сахароснижающих препаратов представляет собой лишь малую часть всей стоимости лечения СД (включая средства самоконтроля, лечение гипогликемических эпизодов и их последствий, госпитализаций и т.д.). Наибольшая часть расходов связана с лечением осложнений СД, развитие которых практически неизбежно при отсутствии адекватного гликемического контроля.

В последние годы целым рядом исследователей было продемонстрировано, что при ранней интенсивной терапии улучшается прогноз для пациентов с СД, так как замедляется процесс развития осложнений (UKPDS 33). При более эффективной терапии на начальной стадии СД отмечается увеличение расходов именно на этой стадии, при этом происходит снижение расходов в отдаленном периоде за счет предотвращения госпитализаций, связанных с осложнениями. Интенсивная терапия с приемом сразу нескольких антидиабетических лекарственных препаратов приводит к снижению смертности, связанной с СД, на 50% за 13 лет, и позволяет уменьшить расходы на здравоохранение в течение как минимум четырех лет [21].

На фоне сложившейся ситуации в настоящее время все большее внимание исследователей стали привлекать экономические последствия СД 2-го типа [10]. Новые более эффективные сахароснижающие препараты не стали дешевле, на фармацевтическом рынке все большее значение приобретают неоригинальные пероральные сахароснижающие средства, выпускаемые в большом количестве и зачастую не имеющие результатов собственных клинических исследований, подтверждающих их эффективность и безопасность [7]. Такой обширный рынок сахароснижающих препаратов может затруднить практикующему врачу выбор препарата для терапии СД 2-го типа, и наличие обоснованных подходов (в т.ч. с экономической точки зрения) к сахароснижающей терапии становится крайне необходимым как для практикующих врачей, так и для организаторов здравоохранения.

Несмотря на всеобщую доступность фармакотерапии СД 2-го типа, а именно метформина, производных сульфонилмочевины (ПСМ) и инсулина у значительного количества (~70%) пациентов отмечается неэффективность терапии в отношении достижения рекомендуемого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) [20]. Это значительно увеличивает риск развития связанных с СД осложнений.

Во многих случаях для контроля глюкозы в крови у пациентов с СД 2-го типа необходима комбинированная терапия с комбинированным действием препаратов. В связи с тем, что у большинства пациентов не поддерживается эффективный гликемический кон-

троль, существует необходимость в новых антидиабетических препаратах, которые можно применять в комбинации с метформином для того, чтобы больше пациентов могли достигать целей терапии [1].

Для того чтобы стандартизировать и оптимизировать оказание медицинской помощи больным СД во всех регионах России, на основе доказательной медицины были разработаны «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (далее – Алгоритмы). В соответствии с Алгоритмами у пациентов с СД 2-го типа, которые не достигли контроля при приеме комбинации метформина с ПСМ, есть несколько альтернативных возможностей для интенсификации терапии. В настоящий момент у таких пациентов имеет место интенсификация терапии с добавлением к комбинации метформина с ПСМ базальных инсулинов, но при таком виде терапии возрастает частота гипогликемий и увеличивается масса тела, что ухудшает долгосрочный прогноз пациентов [18].

В реальной клинической практике пациенты и врачи предпочитают не начинать применение инсулина незамедлительно после обнаружения неэффективности комбинации метформина с ПСМ из-за страха перед инъекциями, сложностей с приемом инсулина, потенциального риска гипогликемии и увеличения массы тела.

Согласно Алгоритмам одной из альтернатив лечения у таких пациентов может быть интенсификация терапии с добавлением к комбинации метформина с ПСМ дапаглифлозина – представителя нового класса препаратов (селективные ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа) с инновационным инсулиннезависимым механизмом действия. За счет своего уникального механизма действия добавление дапаглифлозина не приводит к увеличению гипогликемии, при этом пациенты теряют массу тела, происходит стойкое снижение артериального давления, что улучшает качество жизни пациентов и не ухудшает долгосрочный прогноз [16,19].

Применение дапаглифлозина у пациентов с СД 2-го типа по сравнению с инсулинами может привести к экономии бюджета за счет сокращения затрат собственно на закупку лекарственных препаратов и затрат на расходные материалы для самоконтроля (тест-полоски, иглы).

Настоящее исследование проведено для оценки экономической целесообразности применения дапаглифлозина для интенсификации терапии СД 2-го типа в сравнении с базальными инсулинами у пациентов с недостаточным контролем гликемии на комбинированной терапии метформином и ПСМ.

Основные сценарии анализа

СД 2-го типа – прогрессирующее заболевание; для нормализации уровня глюкозы в крови обычно требуется монотерапия, а затем комбинированная терапия с приемом пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) и с последующим переходом либо на тройную терапию ПССП, ПССП + агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), либо на базальный и затем многократный прием инсулина в связи с ухудшением функции панкреатических бета-клеток. Таким образом, в ходе анализа оценивались две стратегии терапии.

Стратегия лечения №1:

- 1-я линия терапии – метформин + ПСМ;
- 2-я линия терапии – метформин + ПСМ + дапаглифлозин;
- 3-я линия терапии – интенсифицированная инсулинотерапия.

Стратегия лечения №2:

- 1-я линия терапии – метформин + ПСМ;
- 2-я линия терапии: метформин + ПСМ + инсулин;
- 3-я линия терапии – интенсифицированная инсулинотерапия.

В настоящем исследовании препаратами сравнения являлись оригинальные препараты, так как они использовались в РКИ, по которым проводился анализ эффективности.

Расчет стоимости лекарственной терапии

В данном исследовании стоимость изучаемых лекарственных препаратов определялась по данным Государственного реестра предельных отпускных цен. При наличии нескольких форм выпуска лекарственного средства рассчитывалась средняя цена за единицу дозы (мг, МЕ, таблетки, инъекции), а суточная стоимость – как произведение суточной дозы на среднюю стоимость единицы дозы (см. табл. 1).

На следующем этапе были рассчитаны прямые медицинские затраты на фармакотерапию больных СД 2 исследуемыми препаратами. Результаты расчета годового курса терапии исследуемыми схемами препаратов, исходя из стоимости упаковок (данные таблицы 1), представлены в таблице 2.

Таким образом, использование дапаглифлозина в качестве альтернативы старту базальной инсулинотерапии у пациентов с СД 2-го типа только с учетом затрат непосредственно на фармакопрепарат на 4088,00 руб. и на 34456,00 руб. дешевле, чем аналогичный период лечения средневзвешенными дозами инсулина гларгин и деглудек соответственно.

Торговое наименование (ММН)	Количество препарата в форме выпуска	Количество ЛФ в уп.	Стоимость уп., руб.*	Суточная доза, мг, ед.	Стоимость одной единицы действующего вещества	Стоимость терапии / сутки, руб.	Стоимость терапии / год, руб.
Лантус (инсулин гларгин)	300 Ед	5	2974,69	40**	1,98	79,2	28908
Тресиба (инсулин деглудек)	300 Ед	5	6508,07	40**	4,34	173,6	63364
Форсига (дапаглифлозин)	10 мг	30	2 040	10***	6,80	68	24820
Манинил (Глибенкламид)	3,5 мг	120	124,39	7**	0,30	2,1	766,5
Глюкофаж (Метформин)	500 мг	60	123,14	2000**	0,004	8	2920

Таблица 1. Данные расчета средней стоимости года терапии одного пациента препаратами, входящими в состав сравниваемых схем терапии*.

* Государственный реестр предельных отпускных цен <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.

** Используемая по умолчанию информация о схемах дозирования и режимах терапии соответствуют стандарту первичной медико-санитарной помощи при инсулиннезависимом сахарном диабете (амбулаторному) от 18 января 2013 г.

*** Согласно инструкции по применению препарата.

Следующим этапом нами были рассчитаны затраты на вспомогательные материалы. Для расчета затрат были проанализированы тендерные закупки вспомогательных материалов и рассчитана средняя стоимость одной единицы. Потребность в иглах для шприц-ручек при терапии базальными инсулинами по существующим рекомендациям составляет 1 ед./сут. Результаты представлены в таблице 3.

Таким образом, применение дапаглифлозина в качестве альтернативного препарата при интенсификации терапии СД 2-го типа позволяет сократить затраты, связанные с использованием инсулиновых игл на 2737,5 руб. в расчете на одного больного на один год лечения.

На следующем этапе были рассчитаны затраты на тест-полоски, которые используются в качестве вспомогательных материалов при инсулиновой терапии. Для расчета затрат нами были проанализированы цены на тест-полоски в розничном звене. Расчет затрат проводился исходя из средневзвешенной стоимости 12,6 руб. за одну тест-полоску для определения уровня глюкозы. Частота самоконтроля определялась согласно последним рекомендациям по лечению СД 2-го типа – на пероральной сахароснижающей терапии и/или агонистах рецепторов ГПП-1 и/или базальном инсулине: не менее 1 раза в сут. в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сут.) в неделю. Таким образом, для всех схем терапии она была сопоставимой [1].

Суммарные прямые затраты на терапию больных СД 2-го типа включали в себя стоимость фармакотерапии, затраты на вспомогательные материалы: тест-полоски для экспресс определения глюкозы, иглы для шприц-ручек. Результаты представлены в таблице 4.

Таким образом, применение дапаглифлозина в качестве альтернативного препарата базальному инсулину при интенсификации терапии СД 2-го типа позволяет сократить затраты здравоохране-

ния. Разница в стоимости комбинированной терапии дапаглифлозином и инсулином гларгин/деглюдек с учетом расходных материалов и стоимости препарата составляет 6825,5/41281,5 руб. в год соответственно.

Расчет стоимости осложнений СД 2-го типа

На следующем этапе были определены затраты на лечение различных видов осложнений: фатальных и не фатальных.

В анализ прямых медицинских затрат были включены следующие поздние осложнения СД 2-го типа:

- ишемическая болезнь сердца (стенокардия);
- инфаркт миокарда;
- хроническая сердечная недостаточность;
- инсульт головного мозга;
- ампутация нижних конечностей;
- потеря зрения;
- терминальная стадия хронической болезни почек;
- тяжелая гипогликемия.

Общий расход на один случай СД без осложнений, одной смерти от СД 2-го типа и стоимости лечения осложнений СД в год с учетом всех затрат в 2010-2011 г. в РФ был подсчитан И.И. Дедовым с коллегами [2,9]. Адаптировав эти данные к настоящему моменту с помощью пересчета на коэффициент инфляции за период с 2010 до 2015 г., по данным Росстата РФ (http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/rates), мы получили стоимость события. Стоимость лечения тяжелой гипогликемии была взята из исследования М.В. Шестаковой – 12 100 руб. [11].

Для моделирования показателя полезности исходов СД 2-го типа по опроснику EQ-5D взяты из исследований UKPDS и HODAR [13,14,24].

Схема терапии	Стоимость в сутки	Стоимость в год
Метформин 2000 мг/сут. + Глибенкламид 7 мг/сут	10,10	3 686,50
Дапаглифлозин 10 мг/сут. + Метформин 2000 мг/сут.+ Глибенкламид 7 мг/сут.	78,10	28 506,50
Инсулин (Гларгин), 40 МЕ/сут. + Метформин 2000 мг/сут.+ Глибенкламид 7 мг/сут.	89,30	32 594,50
Инсулин (Деглюдек), 40 МЕ/сут. + Метформин 2000 мг/сут.+ Глибенкламид 7 мг/сут.	183,70	67 050,50

Таблица 2. Годовая стоимость терапии применяемыми схемами препаратов, руб.

Схема	Наименование	Количество в сутки, шт.	Количество на курс, шт.	Стоимость 1 ед.	Затраты в год, руб.
С базальным инсулином	Иглы для шприц-ручек	1	365	7,5	2 737,5

Таблица 3. Расчет затрат на инсулиновые иглы для шприц-ручек.

Схема	Стоимость ЛП, руб.	Стоимость игл для шприц-ручек	Стоимость тест-полосок	Итого
Метформин 2000 мг/сут.+ Глибенкламид 7 мг/сут.	3 686,50	–	6 570,00	10 256,5
Дапаглифлозин 10 мг/сут. + Метформин 2000 мг/сут. + Глибенкламид 7 мг/сут.	28 506,50	–	6 570,00	35 076,5
Инсулин (Гларгин), 40 МЕ/сут. + Метформин 2000 мг/сут. + Глибенкламид 7 мг/сут.	32 594,50	2 737,50	6 570,00	41 902
Инсулин (Деглюдек), 40 МЕ/сут. + Метформин 2000 мг/сут. + Глибенкламид 7 мг/сут.	67 050,50	2 737,50	6 570,00	76 358

Таблица 4. Суммарные затраты на лечение больных СД 2-го типа: лекарственная терапия + вспомогательные материалы, руб.

Состояние здоровья / нежелательные явления (НЯ)	Прямые медицинские затраты, руб.	
	В первый год	На следующий год
0. СД без осложнений	77 819,49	–
1. ИБС	327 331,3	327 331,3
2. Инфаркт миокарда (нелетальный)	523 911,6	327 331,3
3. Сердечная недостаточность	35 109,03	35 109,03
4. Инсульт (нелетальный)	386 244,8	29 676,2
5. Ампутация	566 587,3	–
6. Слепота	60 809,77	–
7. Почечная недостаточность	656 781,2	656 781,2
8a. Случаи с летальным исходом (инфаркт миокарда)	523 911,6	–
8b. Случаи с летальным исходом (инсульт)	386 244,8	–
8c. Случаи с летальным исходом (сердечная недостаточность)	35 109,03	–
8d. Случаи с летальным исходом (ампутация)	566 587,3	–
8e. Случаи с летальным исходом (почечная недостаточность)	656 781,2	–
9. Смерть, связанная с СД	433 726,8	–
10. Другие случаи с летальным исходом	346 981,4	–

Таблица 5. Стоимость лечения одного случая осложнения в год (2015), руб.

Обзор исследований по эффективности и безопасности терапии СД 2-го типа при недостаточном гликемическом контроле исследуемыми лекарственными препаратами и результаты моделирования

Для оценки эффективности сравниваемых схем терапии был проведен информационный поиск и отобран ряд исследований, в которых проводилось сравнение комбинированной терапии метформином с ПСМ, метформином с ПСМ и добавлением дапаглифлозина или инсулина по их способности снижать уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) и безопасности, связанной, главным образом, с частотой развития гипогликемических состояний, а также влиянием на массу тела пациента. Первичной конечной точкой исследований являлось изменение уровня HbA1c к концу исследования.

Относительно исходной комбинации метформина и ПСМ было сделано допущение, что при отсутствии контроля гликемии длительная терапия не оказывает значимого влияния на уровень HbA1c после достижения стартового снижения данного показателя, а с учетом присутствия в комбинации ПСМ – даже его увеличения вследствие негативного влияния на функцию бета-клеток [15]. Данные по остальным параметрам модели на данной терапии взяты из двойного слепого исследования, сравнивавшего эффективность добавления глибенкламида и розиглитазона к монотерапии метформином у пациентов с недостаточным контролем гликемии [17].

Эффект дапаглифлозина в комбинации с метформином и ПСМ оценивался по данным многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования продолжительностью 24 нед., включившего 216 пациентов. Оценивалась эффективность добавления дапаглифлозина в сравнении с плацебо при неэффективности комбинированной терапии метформином + ПСМ [23]. Поскольку исследования, изучавшего комбинацию дапаглифлозина, метформина и глибенкламида не проводилось, было сделано допущение о сопоставимости эффективности глибенкламида и других ПСМ в исследовании.

Данные об эффективности добавления инсулина гларгин к комбинации метформина с ПСМ взяты из рандомизированного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [28], сравнивающего эффективность интенсификации терапии СД 2-го типа инсулином гларгин и лираглутидом при не-

удовлетворительном гликемическом контроле пациентов на комбинированной терапии метформином + ПСМ.

Эффективность интенсифицированной инсулинотерапии взята из наблюдательного проспективного мультицентрового исследования, оценивавшего различные режимы инсулинотерапии у пациентов, не достигших контроля гликемии на комбинации базального инсулина и пероральных сахароснижающих препаратов [25].

Помимо этого, для моделирования использовались данные о влиянии препаратов сравнения на риск сердечно-сосудистых осложнений.

Влияние дапаглифлозина на частоту развития сердечно-сосудистых исходов оценивалось в мета-анализе, посвященном изучению влияния дапаглифлозина на сердечно-сосудистый риск [26]. Проанализированные данные 19 исследований показали, что снижение относительного риска развития композитной первичной точки (СС смерть, ИМ, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии) при терапии дапаглифлозином составило 18,1%. Риск возникновения вторичной композитной конечной точки (СС смерть, ИМ, инсульт, госпитализация вследствие нестабильной стенокардии, внеплановая коронарная реваскуляризация, госпитализация по поводу ХСН) снизилась на 26,6%.

Данные о воздействии комбинации метформин + ПСМ на сердечно-сосудистые исходы взяты из мета-анализа девяти наблюдательных исследований [27]. Относительный риск СС смерти на данной терапии повышался на 29%, и на 43% повышался относительный риск развития композитной конечной точки (госпитализации по поводу ССЗ или все фатальные и нефатальные СС события).

Назначение базального инсулина не оказывало значимого влияния на риск СС смерти или развития основных СС событий, как было показано в исследовании ORIGIN [18].

Алгоритм проведения фармакоэкономического анализа предполагает моделирование определенных состояний для каждого больного в отдельности с периодичностью год. При моделировании учитываются индивидуальные характеристики больного (возраст, пол, вес, рост), факторы риска (курение в анамнезе), начальные значения лабораторных показателей (уровень общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, уровень гликированного гемоглобина, артериальное давление). При адаптации модели было принято допущение, что индивидуальные характе-

Изменяемый параметр	Схема терапии			
	Метформин + глибенкламид*	Инсулин гларгин + Метформин + глибенкламид	Дапаглифлозин + Метформин + глибенкламид	Интенсифицированная инсулинотерапия
Абсолютное изменение уровня HbA _{1c} , %	+0,1 [15]	-1,09 [28]	-0,86 [23]	-1,29 [25]
Абсолютное изменение САД, мм рт. ст.	0 [17]	+0,54 [28]	-4,0 [23]	-4,21 [25]
Абсолютное изменение уровня общего холестерина, мг/дл	-0,1 [17]	0 [28]	+6,4 [23]	-9,82 [25]
Абсолютное изменение уровня ЛПНП, мг/дл	-0,1 [17]	0 [28]	+5,6 [23]	-5,98 [25]
Абсолютное изменение веса, кг	+3,0 [17]	+1,6 [28]	-2,7 [23]	+4,0 [30]

Таблица 6. Перечень изменяемых исходных параметров математической модели в соответствии со схемами терапии.

ристики больных, факторы риска и лабораторные показатели для больных в РФ соответствуют таковым для европейской модели (Великобритания) по данным исследования UKPDS [29,30] с поправкой на показатели поначальному уровню гликированного гемоглобина, который, с учетом данных подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями» [9], составил $8,3 \pm 0,04\%$, с учетом данных эпидемиологического исследования СД 2-го типа среди взрослого населения г. Москвы по показателям роста, веса, доли женщин и доли курящих пациентов [6] и по данным Государственного регистра сахарного диабета в РФ на 2014 г. [4,5]. Исходные характеристики пациентов представлены в таблице 7.

В модель были заложены следующие базовые показатели: объем когорты – 1 000 чел., горизонт моделирования – 25 лет, количество раундов симуляции – 100 раз. Коэффициент дисконтирования для затрат – 7,05% и эффективности – 3,5% [12]. Результаты моделирования «затраты-эффективность» показывают соотношение затрат в расчете на один добавленный год жизни, соотношенный с его качеством (QALYs – quality adjusted life years) при лечении больного с СД 2-го типа и терапии возникающих осложнений на протяжении 25 лет.

Сравниваемые стратегии терапии предусматривают последовательное назначение препаратов и их комбинаций. Порог переключения на терапию второй и третьей линии определен по уровню гликированного гемоглобина в 7,5 и 8,5% соответственно, что со-

Показатель	Значение	Источник
<i>Демография</i>		
Средний возраст, лет	53,3±0,34	[29,30]
Женщин, %	70,16±0,0	[6]
Средняя длительность СД 2-го типа, лет	7,07	[8]
Средний рост, м	1,64	[6]
Курение, %	40	[6]
<i>Модифицируемые факторы риска</i>		
Средний уровень HbA _{1c} , %	8,3±0,04%	[5]
Общий холестерин, ммоль/л	5,43	[4]
ЛПВП, ммоль/л	1,51	[4]
ЛПНП, ммоль/л	2,87	[4]
САД, мм рт. ст.	135±0,52	[29,30]
Средняя масса тела, кг	85,80±0,0	[6]
Частота сердечных сокращений, уд/мин.	72±0,0	[29,30]
<i>Сопутствующие заболевания в анамнезе (%)</i>		
Стенокардия	11,5	[4]
Инфаркт миокарда	3,7	[4]
Инсульт	3,81	[5]
Ампутация	0,67	[5]
Слепота (следствие катаракты)	0,42	[5]
ХПН с СКФ<60	17	[4]

Таблица 7. Базовые характеристики пациентов с СД 2-го типа.

ответствует современным рекомендациям по интенсификации терапии пациентов с СД 2-го типа [1].

Результаты фармакоэкономического моделирования показали, что применение стратегии терапии с дапаглифлозином по сравнению со стратегией с добавлением базального инсулина приводит на интервале моделирования 25 лет к снижению частоты развития макро- и микроваскулярных осложнений СД 2-го типа (см. табл. 8).

Стратегия сопровождается меньшими затратами на лекарственную терапию сахарного диабета, а также выражается в общем ресурсосберегающем эффекте – суммарные затраты всей системы

здоровоохранения снижаются на интервале моделирования на 14738002 руб. на когорту из 1000 человек (см. табл. 9, рис. 1).

Стратегия с применением дапаглифлозина также повышает качество жизни пациентов, добавляя 0,73 QALY в расчете на одного пациента по сравнению со стратегией с добавлением базального инсулина. Таким образом, стратегия с применением дапаглифлозина доминирует над стратегией с применением базального инсулина, являясь более экономичной и более эффективной схемой (повышает качество жизни пациентов), и может быть рекомендована в качестве схемы выбора для лечения больных СД 2-го типа (см. табл. 10).

События	Терапия сравнения		Основная терапия		Различия
	Не фатальные	Фатальные	Не фатальные	Фатальные	
Макроваскулярные					
ИБС	82,87	0	83,1	0	0,23
ИМ	83,88	97,01	81,8	91,29	-7,8
ХСН	67,26	6,45	65,34	6,31	-2,06
Инсульт	48,31	11,43	47,89	11,16	-0,69
Микроваскулярные					
Слепота	45,41	0	46,35	0	0,94
Нефропатия	24,53	2,37	24,18	2,19	-0,53
Ампутации	35,76	3,65	35,58	3,47	-0,36
Фатальные					
Макроваскулярные		114,89		108,76	-6,13
Микроваскулярные		6,02		5,66	-0,36
Другие		591,17		595,78	4,61
Эпизоды гипогликемий					
	Терапия сравнения		Основная терапия		Различия
Симптоматические		9715,07		8090,674	-1624,396
Тяжелые		656,45		434,4	-222,05

Таблица 8. Общее число событий на горизонте моделирования при применении сравниваемых стратегий терапии.

События	Терапия сравнения	Основная терапия
Макроваскулярные	–	–
ИБС	178563750,9	179540089,2
Инфаркт миокарда	211299889,1	201719972,7
ХСН	12699403,72	11852703,4
Инсульт	22906760,78	22582646,61
Микроваскулярные	–	–
Слепота	1931387,598	1967096,052
Нефропатия	84945221,76	82189529,52
Ампутация	14469303,3	14355433,11
Гипогликемия	5653388,387	3973650,208
Терапия СД 2	808296668,2	807846651,3
Терапия ожирения	–	–
Непрямые затраты	–	–
Суммарно	1340765774	1326027772

Таблица 9. Суммарные затраты системы здравоохранения на когорту из 1000 человек при горизонте моделирования 25 лет при применении сравниваемых стратегий терапии.

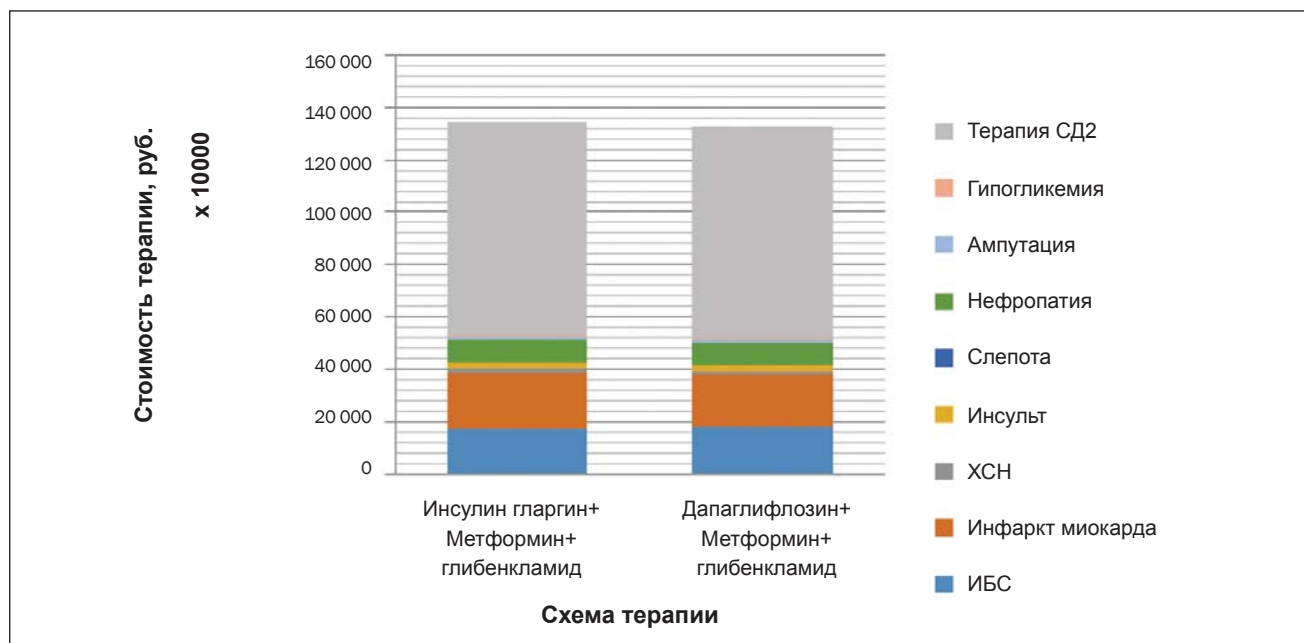


Рисунок 1. Суммарная стоимость терапии СД 2-го типа при использовании сравниваемых стратегий лечения на горизонте моделирования.

Расчет реальных затрат

При проведении анализа исходили из необходимости интенсификации лечения у 100 пациентов с СД 2-го типа. В анализе учитывалась как стоимость непосредственно препаратов, так и расходных материалов (иглы для шприц-ручек). Мы сравнивали две возможные альтернативы для интенсификации терапии СД 2-го типа у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии на комбинированной терапии метформином и ПСМ: дапаглифлозин и базальные инсулины (гларгин).

Таким образом, годовая стоимость интенсификации терапии у одного пациента с использованием дапаглифлозина на 22% меньше, чем инсулином гларгин, и при необходимости интенсификации терапии у 100 пациентов с СД 2-го типа применение дапаглифлозина приведет к экономии 682 550 руб. в год в сравнении с инсулином гларгин, что позволит дополнительно пролечить дапаглифлозином 27 пациентов (см. табл. 11).

Согласно результатам моделирования (см. рис. 2) терапия дапаглифлозином позволит отложить старт инсулинотерапии в среднем на 6,5 лет, что потенциально за указанный период позволит достичь экономии бюджетных средств в размере 44 365,75 руб. на одного пациента при назначении дапаглифлозина по сравнению с инсулином гларгин за счет разницы прямых затрат на лекарственную терапию и вспомогательные материалы.

Выводы

1. СД 2-го типа является неинфекционной пандемией и необходимость предотвращения его последствий – актуальная проблема во всем мире. Международные и российские рекомендации призывают к достижению и поддержанию контроля гликемии, определяемого по индивидуально установленному целевому уровню HbA1C. Однако большинство пациентов не достигают целевого уровня по ряду объектив-

Показатель	Терапия сравнения	Основная терапия	Различия
Дисконтированные затраты, руб.	1340766	1326028	-14738
Дисконтированные QALYs	10,43245	11,16302	0,730575
Дисконтированные годы жизни	13,9014	13,97286	0,071458
Коэффициент затраты / эффективность, руб./QALY			Н/р*

Таблица 10. Результаты анализа «затраты-эффективность» для сравниваемых стратегий терапии (показатели на одного пациента).

* Показатель ICER для стратегии с дапаглифлозином не рассчитывается, так как она является более эффективной и экономичной.

Схема терапии	Годовая стоимость лечения пациента, руб.	Стоимость терапии на 100 пациентов, руб.	Количество дополнительно пролеченных пациентов, чел.
Инсулин гларгин, 40 Ед/сут. (с учетом иглы для шприц-ручек)	31 645,5	3 164 550	–
Дапаглифлозин, 10 мг/сут.	24 820	2 482 000	27
Разница	-6 825,5	-682 550	–
Разница, %	-22%	-22%	–

Таблица 11. Стоимость интенсификации терапии 100 пациентов с использованием препаратов сравнения, руб.

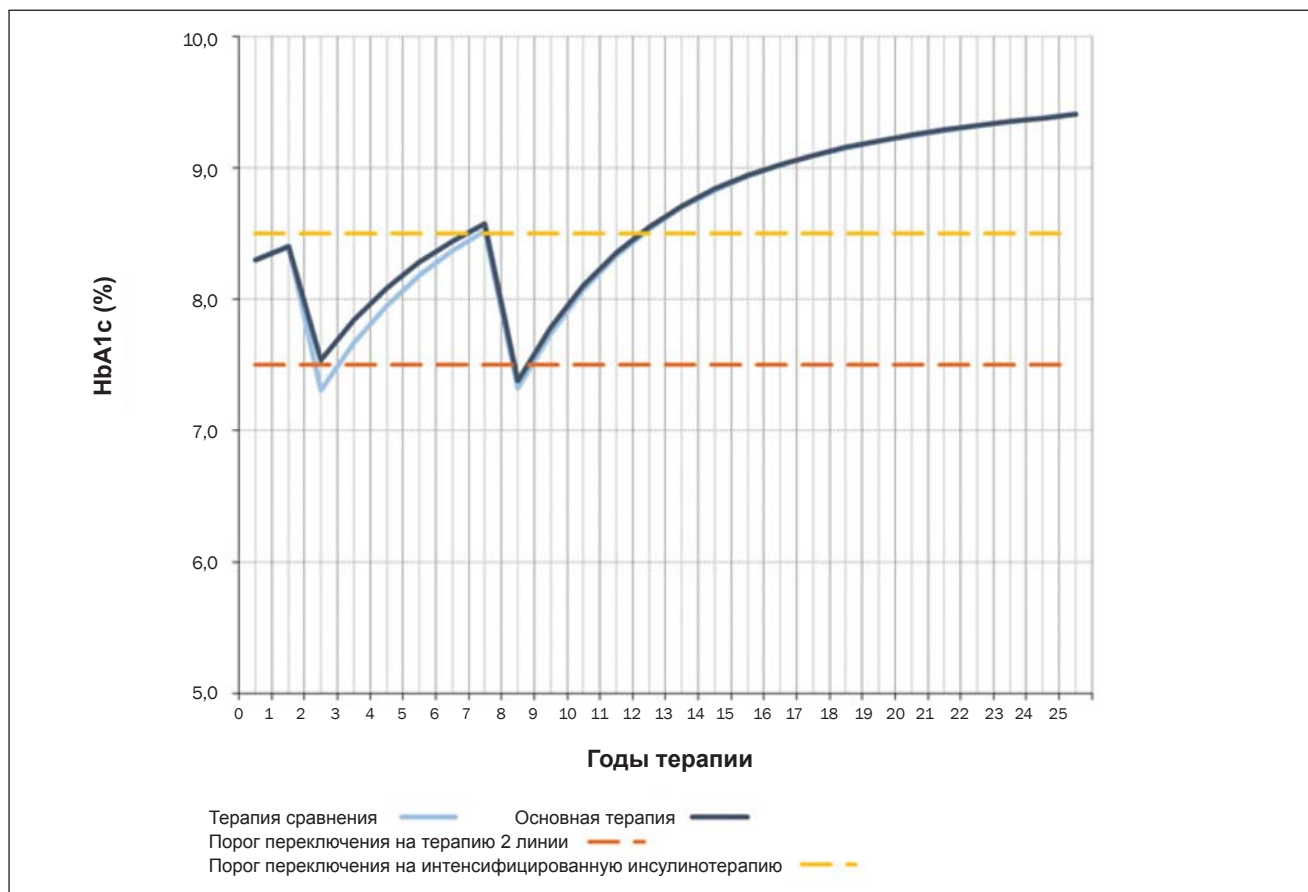


Рисунок 2. Динамика изменения гликированного гемоглобина при применении сравниваемых стратегий терапии.

- ных и субъективных причин, в т.ч. из-за ограничений имеющихся подходов к терапии. Дапаглифлозин – представитель новой группы лекарственных препаратов – селективные ингибиторы натрий-глюкозных ко-транспортёров 2-го типа – позволяет добиваться не только существенного и стойкого снижения уровня гликированного гемоглобина, но и клинически значимого устойчивого снижения массы тела, а также снижения артериального давления, не приводя к значимому увеличению частоты гипогликемий, что в долгосрочной перспективе приводит к снижению частоты развития осложнений и ассоциированных с ними затрат.
2. Применение дапаглифлозина в качестве альтернативного базальному инсулину препарата при интенсификации терапии СД 2-го типа позволяет сократить затраты системы здравоохранения. Так, разница в стоимости комбинированной терапии дапаглифлозином и инсулином гларгин/деглюдек с учетом расходных материалов и стоимости препарата составляет 6 825,5 / 41 281,5 руб. (на 22 и 117% ниже) в год соответственно. При необходимости интенсификации терапии у 100 пациентов с СД 2-го типа применение дапаглифлозина приведет к экономии 682 550 руб. в год в сравнении с инсулином гларгин, что позволит дополнительно пролечить дапаглифлозином 27 пациентов.
 3. Стратегия с применением дапаглифлозина не только дешевле стратегии с применением инсулина гларгин, но и повышает качество жизни пациентов, добавляя 0,73 QALY в расчете на одного пациента. Таким образом, стратегия с применением дапаглифлозина доминирует над стратегией с применением базального инсулина, являясь более экономичной и более эффективной схемой, и может быть рекомендована в качестве схемы выбора для лечения больных СД 2-го типа (см. табл. 9).
 4. Результаты моделирования позволяют предположить, что те-

рапия дапаглифлозином может отложить старт инсулинотерапии в среднем на 6,5 лет, что позволит достичь экономии бюджетных средств и улучшить качество жизни пациентов.

Ограничение модели

1. Моделирование проводилось с учетом, в т.ч. результатов рандомизированных клинических исследований, эффективность применяемых схем терапии в которых может отличаться от эффективности в реальной практике.
2. Данные по эффективности, безопасности и факторам риска в модели приняты аналогичными данным, заложенным в модель для европейской популяции (Великобритания) с уточнением отдельных параметров по российским данным.
3. В данной модели не учитывалась стоимость снижения массы тела на фоне терапии препаратами сравнения, поскольку в настоящий момент не опубликовано данных фармакоэпидемиологических исследований о стоимости изменения веса у пациентов на территории РФ.

Литература:

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой (7-й выпуск). Сахарный диабет. 2015; 18 (1S): 1-112.
2. Дедов И.И. и др. Фармакоэкономическое моделирование отдаленных результатов лечения сахарного диабета 2 типа у пациентов, получавших современные аналоги инсулина по сравнению с терапией пероральными сахароснижающими препаратами. Сахарный диабет. 2010; 1.
3. Дедов И.И. Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу. Вестник Российской академии медицинских наук. 2012; 1.

4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. Сахарный диабет. 2015; 18 (3): 5-22.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012 годы». Сахарный диабет. 2013; Спецвыпуск: 5-6, 10-26, 32-34.
6. Калашникова М.Ф., Сунцов Ю.И., Белоусов Д.Ю., Кантемирова М.А. Анализ эпидемиологических показателей сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения города Москвы. Сахарный диабет. 2014 ; 3: 5-16.
7. Петров В.И., Сабанов А.В. Основы фармакоэпидемиологии. Избранные лекции ученых ВолГМУ с аспектами доказательной медицины. Волгоград. 2008; 63-65.
8. Сердюкова Д.М. Влияние стоимости болезни на оптимальный выбор фармакотерапии сахарного диабета 2 типа. Автореферат дис. ... канд. мед. наук. Волгоград. 2015; 24 с.
9. Сунцов Ю.И. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007-2012 годы». Сахарный диабет. 2013; 2S.
10. Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Государственный регистр больных сахарным диабетом – основная информационная система для расчета экономических затрат государства на сахарный диабет и их прогнозирование. Сахарный диабет. 2005; 2: 2-6.
11. Шестакова М.В., Халимов Ю.Ш., Новиков В.И. Клинико-экономический анализ инсулина гларгин при сахарном диабете типа 2. Клиническая фармакология. 2009; 18 (2): 92-96.
12. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2009; 4: 10-13.
13. Clarke P., Gray A., Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). Medical Decision Making. 2002; 22 (4): 340-349.
14. Currie C.J. et al. The routine collation of health outcomes data from hospital treated subjects in the Health Outcomes Data Repository (HODaR): descriptive analysis from the first 20,000 subjects. Value in health. 2005; 8 (5): 581-590.
15. DeFronzo R.A., Eldor R., Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care. 2013; 36 (2): 127-138.
16. Del Prato S. et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2015; 17 (6): 581-590.
17. Garber A. et al. Metformin-glibenclamide versus metformin plus rosiglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2006; 8 (2): 156-163.
18. Gerstein H.C. et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. The New England journal of medicine. 2012; 367 (4): 319-328.
19. Grady S. et al. Health-related quality of life (EQ-5D) among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin over 2 years. International journal of clinical practice. 2014; 68 (4): 486-494.
20. Guariguata L. et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. Diabetes research and clinical practice. 2014; 103 (2): 137-149.
21. IMS Health (2007): Medical Ambition II – Supplement: Extension to newly diagnosed patients, Basel Switzerland; In: Novo Nordisk S/A (2007) Changing Diabetes Barometer First Report, 63
22. International Diabetes Federation. IDF Diabetes, 7 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. <http://www.diabetesatlas.org>. Дата обращения: 17.01.16.

23. Mattheaei S. et al. Dapagliflozin improves glycemic control and reduces body weight as add-on therapy to metformin plus sulphonylurea: a 24-week randomized, double-blind clinical trial. Diabetes Care. 2015; 38 (3): 365-372.
24. Oxford Outcomes. Societal and patient utilities for type 2 diabetes health states: A Canadian, Australian and United Kingdom perspective, Final Report, August 12, 2011.
25. Pfohl M. et al. Effectiveness and tolerability of treatment intensification to basal-bolus therapy in patients with type 2 diabetes on previous basal insulin-supported oral therapy with insulin glargine or supplementary insulin therapy with insulin glulisine: the PARTNER observational study. Vascular health and risk management. 2015; 11: 569.
26. Ptaszynska A. et al. Effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors. Postgraduate medicine. 2013; 125 (3): 181-189.
27. Rao A.D. et al. Is the combination of sulphonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality? A meta-analysis of observational studies. Diabetes care. 2008; 31 (8): 1672-1678.
28. Russell-Jones D. et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+ SU): a randomised controlled trial. Diabetologia. 2009; 52 (10): 2046-2055.
29. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352: 854-865.
30. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998; 352: 837-853.

References:

1. Algorithms specialized medical care to patients with diabetes mellitus. Ed. II Grandfathers MV Shestakova (7th edition) [Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovo (7-i vypusk) (In Russian)]. Sakharnyi diabet. 2015; 18 (1S): 1-112.
2. Dedov I.I. et al. Sakharnyi diabet. 2010; 1.
3. Dedov I.I. Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk. 2012; 1.
4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Sakharnyi diabet. 2015; 18 (3): 5-22.
5. Dedov I.I., Shestakova M.V. Sakharnyi diabet. 2013; special issue: 5-6, 10-26, 32-34.
6. Kalashnikova M.F., Suntsov Yu.I., Belousov D.Yu., Kantemirova M.A. Sakharnyi diabet. 2014 ; 3: 5-16.
7. Petrov V.I., Sabanov A.V. fundamentals of pharmacoepidemiology. Selected lectures of scientists Volgmu with aspects of evidence-based medicine [Osnovy farmakoepidemiologii Izbrannye lektsii uchenykh Volgmu s aspektami dokazatel'noi meditsiny (In Russian)]. Volgograd. 2008; 63-65.
8. Serdyukova D.M. Impact cost of the disease on the optimal choice of pharmacotherapy for type 2 diabetes. PhD diss. [Vliyaniye stoimosti bolezni na optimal'nyi vybor farmakoterapii sakharnogo diabeta 2 tipa. Avtoreferat dis. ... kand. med. nauk (In Russian)]. Volgograd. 2015; 24 s.
9. Suntsov Yu.I. Sakharnyi diabet. 2013; 2S.
10. Suntsov Yu.I., Dedov I.I. Sakharnyi diabet. 2005; 2: 2-6.
11. Shestakova M.V., Khalimov Yu.Sh., Novikov V.I. Klin farmakol terapiya. 2009; 18 (2): 92-96.
12. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Serpik V.G. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2009; 4: 10-13.
13. Clarke P., Gray A., Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). Medical Decision Making. 2002; 22 (4): 340-349.

14. Currie C.J. et al. The routine collation of health outcomes data from hospital treated subjects in the Health Outcomes Data Repository (HODaR): descriptive analysis from the first 20,000 subjects. *Value in health*. 2005; 8 (5): 581-590.
15. DeFronzo R.A., Eldor R., Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36 (2): 127-138.
16. Del Prato S. et al. Long-term glycaemic response and tolerability of dapagliflozin versus a sulphonylurea as add-on therapy to metformin in patients with type 2 diabetes: 4-year data. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2015; 17 (6): 581-590.
17. Garber A. et al. Metformin-glibenclamide versus metformin plus rosiglitazone in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin monotherapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2006; 8 (2): 156-163.
18. Gerstein H.C. et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *The New England journal of medicine*. 2012; 367 (4): 319-328.
19. Grandy S. et al. Health-related quality of life (EQ-5D) among type 2 diabetes mellitus patients treated with dapagliflozin over 2 years. *International journal of clinical practice*. 2014; 68 (4): 486-494.
20. Guariguata L. et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes research and clinical practice*. 2014; 103 (2): 137-149.
21. IMS Health (2007): Medical Ambition II – Supplement: Extension to newly diagnosed patients, Basel Switzerland; In: Novo Nordisk S/A (2007) Changing Diabetes Barometer First Report, 63.
22. International Diabetes Federation. IDF Diabetes, 7 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2015. <http://www.diabetes-atlas.org>. Accessed: 17.01.16.
23. Mattheaei S. et al. Dapagliflozin improves glycemic control and reduces body weight as add-on therapy to metformin plus sulphonylurea: a 24-week randomized, double-blind clinical trial. *Diabetes Care*. 2015; 38 (3): 365-372.
24. Oxford Outcomes. Societal and patient utilities for type 2 diabetes health states: A Canadian, Australian and United Kingdom perspective, Final Report, August 12, 2011.
25. Pfohl M. et al. Effectiveness and tolerability of treatment intensification to basal-bolus therapy in patients with type 2 diabetes on previous basal insulin-supported oral therapy with insulin glargine or supplementary insulin therapy with insulin glulisine: the PARTNER observational study. *Vascular health and risk management*. 2015; 11: 569.
26. Ptaszynska A. et al. Effects of dapagliflozin on cardiovascular risk factors. *Postgraduate medicine*. 2013; 125 (3): 181-189.
27. Rao A.D. et al. Is the combination of sulphonylureas and metformin associated with an increased risk of cardiovascular disease or all-cause mortality? A meta-analysis of observational studies. *Diabetes care*. 2008; 31 (8): 1672-1678.
28. Russell-Jones D. et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+ SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2009; 52 (10): 2046-2055.
29. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998; 352: 854-865.
30. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998; 352: 837-853.

Сведения об авторах:

Петров Владимир Иванович – д.м.н., профессор, академик РАН, ректор Волгоградского государственного медицинского университета, заведующий кафедрой клинической фармакологии, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения РФ – клинический фармаколог, заслуженный врач РФ. Адрес: площадь Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, Россия, 400131.

Недогода Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей Волгоградского государственного медицинского университета. Адрес: ул. Циолковского, 1, г. Волгоград, Россия, 400001. Тел.: +7(8442)974251. E-mail: nedogodasv@rambler.ru.

Фролов Максим Юрьевич – к.м.н., доцент курса ФУВ кафедры клинической фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета. Адрес: площадь Павших Борцов, д. 1, г. Волгоград, Россия, 400131.

Барыкина Ирина Николаевна – к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет». Адрес: ул. Циолковского, 1, г. Волгоград, Россия, 400001.

Саласюк Алла Сергеевна – к.м.н., ассистент кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет». Адрес: ул. Циолковского, 1, г. Волгоград, Россия, 400001.

Смирнова Виктория Олеговна – аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет». Адрес: ул. Циолковского, 1, г. Волгоград, Россия, 400001.

Хрипаева Виктория Юрьевна – аспирант кафедры терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет». Адрес: ул. Циолковского, 1, г. Волгоград, Россия, 400001.

About the authors:

Petrov Vladimir Ivanovich – MD, professor, academician, Rector of Volgograd State Medical University, Head of the Department of Clinical Pharmacology, Head Specialist of the Russian Federation Ministry of Health – Clinical Pharmacology, Honored Doctor of the Russian Federation. Address: Square Pavshikh Bortsov, 1, Volgograd, Russia, 400131.

Nedogoda Sergei Vladimirovich – MD, Professor, Head of Therapy and Endocrinology Faculty of Advanced Medical Studies, Volgograd State Medical University. Address: Str. Tsiolkovsky, 1, Volgograd, Russia, 400001. Tel.: +7(8442)974251. E-mail: nedogodasv@rambler.ru.

Frolov Maksim Yurevich – PhD, associate professor Course HFC Department of Clinical Pharmacology of Volgograd State Medical University. Location: Square Pavshikh Bortsov, 1, Volgograd, Russia, 400131.

Barykina Irina Nikolaevna – PhD, assistant chair of therapy and endocrinology Faculty of Advanced Medical, Volgograd State Medical University. Address: Str. Tsiolkovsky, 1, Volgograd, Russia, 400001.

Salasyuk Alla Sergeevna – PhD, assistant chair of therapy and endocrinology Faculty of Advanced Medical, Volgograd State Medical University. Address: Str. Tsiolkovsky, 1, Volgograd, Russia, 400001.

Smirnova Viktoriya Olegovna – graduate student of chair of therapy and endocrinology Faculty of Advanced Medical, Volgograd State Medical University. Address: Str. Tsiolkovsky, 1, Volgograd, Russia, 400001.

Khrapaeva Viktoriya Yurevna – graduate student of chair of therapy and endocrinology Faculty of Advanced Medical, Volgograd State Medical University. Address: Str. Tsiolkovsky, 1, Volgograd, Russia, 400001.

Анализ международного опыта планирования объемов и оплаты стационарной медицинской помощи

Герасимова К.В.^{1,2}, Федяев Д.В.^{1,3}, Сура М.В.^{1,3},
Тихонова А.А.¹, Омеляновский В.В.^{1,3}, Авксентьева М.В.^{1,2,3}

¹ ФГБОУ ВПО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

³ ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Министерства финансов Российской Федерации, Москва

Резюме

Цель – анализ международных методических материалов, нормативно-правовых документов, регламентирующих механизмы планирования объемов и оплаты стационарной медицинской помощи. **Материалы и методы.** Проведен литературный обзор организации систем здравоохранения, планирования объемов и финансовых затрат на оказание медицинской помощи в условиях стационара девяти зарубежных стран (Германия, Франция, Дания, Норвегия, Австрия, Великобритания, Канада, Республика Беларусь и Казахстан). **Результаты.** Во всех рассмотренных странах наблюдается рост расходов на здравоохранение как в денежном выражении, так и в процентном отношении к ВВП. Основными направлениями для снижения расходов на здравоохранение являются: регулирование фармацевтического рынка, оценка эффективности медицинских технологий и снижение объемов оказываемой стационарной помощи путем оказания помощи в дневных стационарах, амбулаторно или на дому выездными бригадами. В большинстве рассмотренных стран ответственность за организацию и планирование стационарной помощи лежит на региональных властях. Во всех рассмотренных странах постоянно проводятся мероприятия по снижению количества коек в учреждениях, оптимизации их загрузки, уменьшению времени пребывания в стационаре и увеличению оборота койки с целью снизить операционные издержки и расходы на содержание инфраструктуры. Преобладающим методом оплаты стационарной помощи является оплата за законченный случай лечения, включенного в соответствующую группу заболеваний (клинико-статистическую группу (КСГ) или diagnosis related group (DRG)). Многие из рассмотренных стран при планировании медицинской помощи исходят из финансовых возможностей, основываясь на показателях предыдущих лет. Методики планирования находятся в плоскости политических решений, часто разрабатываются на региональном или муниципальном уровнях, вследствие чего субъекты федерации и регионы могут по-разному подходить к вопросу планирования и финансирования стационарной медицинской помощи.

Ключевые слова

Стационарная медицинская помощь, планирование объемов медицинской помощи, оплата медицинской помощи, международный опыт.

Статья поступила: 11.11.2015 г.; в доработанном виде: 09.12.2015 г.; принята к печати: 11.02.2016 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

Герасимова К.В., Федяев Д.В., Сура М.В., Тихонова А.А., Омеляновский В.В., Авксентьева М.В. Анализ международного опыта планирования объемов и оплаты стационарной медицинской помощи. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2016; 1: 69-78.

REVIEW OF HEALTH SYSTEM ORGANIZATION APPROACHES TO ESTIMATING SERVICE LEVELS AND EXPENDITURES FOR INPATIENT CARE SERVICES

Gerasimova K.V.^{1,2}, Fedyaev D.V.^{1,3}, Sura M.V.^{1,3}, Tikhonova A.A.¹, Omelyanovskiy V.V.^{1,3}, Avksentyeva M.V.^{1,2,3}

¹ Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow

² First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

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

Summary

Objective. To examine approaches to organization and planning as well as expenditures of inpatient care in countries outside of Russia. **Methods.** A narrative review of published articles and legal documents was conducted. The review focused on health systems organization, planning volumes and costs associated with inpatient care in nine foreign countries (Germany, France, Denmark, Norway, Austria, Great Britain, Canada, Belarus and Kazakhstan) was conducted. **Results.** In all countries, there is a growth in health care costs both in monetary terms and as a percentage of GDP. The primary policy responses to expenditure growth have focused on outpatient pharmaceuticals, evaluation of medical technologies and reducing volumes of provided hospital care by providing assistance in day hospitals, outpatient or with home-visiting teams. In most countries, responsibility for the organization and planning of inpatient care rests with regional authorities. In all of countries, quality measures are regularly taken as a means to optimize or reduce numbers of beds, reduce hospital length of stay or increase turnover as a means to reduce transaction costs and costs of infrastructure maintenance. The main method of payment for acute care services is based on per case of treatment for a relevant group of diseases (diagnosis related group (DRG)). Planning of medical care in many of these countries is based on financial capacity and performance of previous years. Approaches to planning are typically part of political decision-making, developed at regional or municipal level, leading to variable approaches in health systems characterized by a federation of health regions.

Key words

Inpatient care, planning of inpatient care, expenditures for inpatient care, international experience.

Received: 11.11.2015; **in the revised form:** 09.12.2015; **accepted:** 11.02.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript. All authors contributed equally to this article.

For citation

Gerasimova K.V., Fedyaev D.V., Sura M.V., Tikhonova A.A., Omelyanovskiy V.V., Avksentyeva M.V. Review of health system organization approaches to estimating service levels and expenditures for inpatient care services. FARMACOECONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2016; 1: 69-78 (in Russian).

Corresponding author

Address: prosp. Vernadskogo, 82, Moscow, 119571.

E-mail address: journal@hta-rus.ru (Gerasimova K.V.).

Введение

В последние десятилетия в развитых странах мира наблюдается неуклонный рост расходов на здравоохранение и социальную политику, который по темпам опережает рост экономики. Основными причинами такого роста являются общемировая тенденция к постарению населения и научно-технический прогресс в медицинской науке [6]. В связи с этим возникает необходимость снижения нагрузки на бюджеты, эффективное перераспределение имеющихся ресурсов внутри системы, научно-обоснованное планирование объемов и финансовых затрат на оказание медицинской помощи [2,5].

Вопросам планирования объемов медицинской помощи и финансовых затрат в системе здравоохранения зарубежных стран уделяется большое внимание. С начала 1990-х гг. многие страны начали формировать многолетние планы развития здравоохранения, учитывая в них не только объемы и виды оказываемой помощи, но и направления развития политики, инфраструктуры, кадров, науки и образования. Из-за исторических особенностей организации систем здравоохранения многие национальные правительства стран в настоящее время не имеют полномочий по управлению здравоохранением [3]. Эти функции закреплены за регионами и муниципальными образованияами и вопросы планирования, администрирования и финансирования находятся под управлением их законодательных и исполнительных органов.

Планирование объемов и видов медицинской помощи, как правило, основывается на анализе потребности того или иного региона, его демографических, экономических и эпидемиологических показателях. Единицами планирования являются учреждения, отделения, койки, кабинеты врачей частной практики, медицинский персонал и медицинские услуги. В зависимости от национальных особенностей систем здравоохранения устанавливаются собственные приоритеты и целевые показатели оказания медицинской помощи [5].

Одним из основных видов медицинской помощи, вносящих наиболее ощутимый вклад в расходы системы здравоохранения, является стационарная помощь. Многие страны проводят реформы системы здравоохранения, нацеленные на сокращение стационарного сектора, путем внедрения новых методов лечения и реабилитации, сокращающих время пребывания в стационаре, и более широкого применения стационарозамещающих технологий.

Вопросы планирования стационарной помощи во многих зарубежных странах находятся в ведении региональных властей, которые ежегодно формируют планы оказания медицинской помощи с горизонтом планирования от одного до пяти лет [3]. Единицы измерения объема медицинской помощи, как правило, зависят от применяемого метода оплаты. В большинстве стран запада в качестве единицы измерения объема стационарной медицинской помощи используется законченный случай лечения заболевания, включенного в клинко-статистическую группу (КСГ).

Цель исследования – анализ международных методических материалов, нормативно-правовых документов, регламентирующих механизмы планирования объемов и оплаты стационарной медицинской помощи.

Задачи исследования:

1. Провести анализ особенностей системы здравоохранения и организационной структуры системы здравоохранения.
2. Изучить особенности организации стационарной помощи, вопросы финансирования и планирования стационарной помощи.

Материалы и методы

В работе проведен комплексный анализ международных методических материалов, регламентирующих механизмы планирования объемов и оплаты стационарной медицинской помощи. Особое внимание уделено таким вопросам, как организация системы

оказания медицинской помощи в зарубежных странах, описание уровней, регламентирования, методов планирования и финансирования стационарной медицинской помощи.

Поиск и отбор публикаций

Источники информации:

- реферативная база данных Medline <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>;
- периодическое издание ВОЗ. HiT health system reviews (HiTs) <http://www.euro.who.int/en/about-us/partners/observatory/publications/>;

Дата выполнения поиска: 04.02.2015

Поисковые запросы:

- библиографическая база данных Medline – [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealthcare financing](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealthcare%20financing) – (“healthcare financing” [MeSH Terms] OR (“healthcare”[All Fields] AND “financing” [All Fields]) OR “healthcare financing”[All Fields]) AND system [All Fields] AND (“review”[Publication Type] OR “review literature as topic” [MeSH Terms] OR “review”[All Fields])) AND (“loaattrfree full text” [sb] AND “2010/02/06”[PDat]: “2015/02/04”[PDat]) – 38 результатов;
- периодическое издание ВОЗ. HiT health system reviews (HiTs) <http://www.euro.who.int/en/about-us/partners/observatory/publications>

Healthcare financing – 60 результатов.

Критерием отбора публикаций являлись следующие: дата публикации материалов не ранее 2010 г., данные по развитым и развивающимся странам, рассматриваемые страны имеют разные системы политического и административно-территориального устройства.

Для анализа было отобрано девять стран: Германия, Франция, Дания, Норвегия, Австрия, Великобритания, Канада, Республика Беларусь и Казахстан.

Выбранные страны охватывают совокупность:

1. Территориально-административных форм деления:
 - Германия и Австрия – федеративные государства;
 - Франция, Дания, Норвегия, Великобритания, Канада, Республика Беларусь и Казахстан – унитарные государства.
2. Форм правления:
 - Германия, Австрия – парламентские республики;
 - Дания, Норвегия, Великобритания, Канада – конституционная монархия (парламентарная монархия);
 - Франция, Республика Беларусь и Казахстан – президентские республики.
3. Систем здравоохранения:
 - Дания, Великобритания, Республика Беларусь и Казахстан – бюджетная (государственная);
 - Германия, Франция, Норвегия, Австрия и Канада – страховая (социально-страховая).

На первом этапе отдельно по каждой стране анализировались особенности системы здравоохранения, организационная структура системы здравоохранения и уровень ее децентрализации. По каждой стране приводилось описание административной структуры системы здравоохранения, с выделением организаций на каждом из уровней управления, их полномочиями и правами в вопросах организации здравоохранения, регулируемыми документами и законами. При анализе уровня децентрализации системы здравоохранения описывались базовые принципы разделения прав и обязанностей различных уровней управления в каждой стране, ответственность региональных, национальных и местных властей, частного сектора, неправительственных организаций и объединений, вопросы планирования, финансирования и определения политики в области здравоохранения.

На втором этапе отдельно по каждой стране рассматривались особенности организации стационарной помощи, вопросы финан-

сирования и планирования стационарной помощи. Для каждой из стран описаны принципы организации стационарной помощи, объемы средств, затраченных на здравоохранение в целом и на стационарную помощь в частности, методы оплаты помощи, принципы перераспределения ответственности внутри системы, параметры оказания специализированной медицинской помощи и вопросы планирования и регулирования стационарной помощи.

Результаты

Рассмотренные в обзоре страны имеют различные формы политического и административного устройства. Норвегия, Дания, Франция, Великобритания, Беларусь и Казахстан являются унитарными государствами с различными формами правления. Германия, Австрия и Канада являются федеративными государствами с различной степенью независимости субъектов от центральной власти. Несмотря на различия в административно-политической модели управления, в вопросах здравоохранения региональные власти большинства из этих стран имеют достаточно независимость от центральной власти. Данная система управления в основном сложилась исторически и обусловлена высокой степенью независимости регионов в решении вопросов местного самоуправления, налогового администрирования и правового регулирования. В качестве примера можно привести достаточно высокую независимость Земель в Германии и Австрии и регионов (территорий) в Канаде, что закреплено в конституции данных стран, как федеративных государств. Исторически сложившаяся практика децентрализованного управления здравоохранением в последнее время претерпевает определенные изменения. Стремление к сокращению административных издержек и бюрократического аппарата толкает власти предоставлять некоторые обязанности регионов на государственный уровень (Дания и Канада), укрупняя сферы ответственности и тем самым централизуя системы управления и финансирования. Одновременно с этим они отдают полномочия регионов и государства «вниз» на уровень областей, муниципалитетов (Германия, Норвегия, Дания, Австрия) и квази-государственных объединений (Германия), тем самым децентрализуя механизмы управления, но оптимизируя их с точки зрения развития горизонтальных связей и привлечения дополнительного финансирования [9,11,15,16,20-24,28,32,34].

Франция, Великобритания, Беларусь и Казахстан – унитарные государства с жесткой вертикально-ориентированной административной структурой. Во Франции только с 1990-х гг. начались реформы, направленные на децентрацию системы здравоохранения, они носят локальный характер и сводились к расширению сети представительств Министерства здравоохранения в регионах, а основную роль в организации здравоохранения продолжает играть Министерство здравоохранения и Парламент Франции. Британская система здравоохранения централизована и имеет четкую вертикальную структуру. Возглавляет ее профильное министерство, которому подчинены региональные и местные управления здравоохранения [15,16,24,35].

Административное управление системы здравоохранения в Казахстане носит в высшей степени централизованный характер по сравнению с системами федерального типа или весьма децентрализованными системами стран Западной Европы. В то же время, по сравнению с большинством стран Центральной Азии или СНГ, она менее централизована, а области наделены большей степенью самостоятельности. В Беларуси Министерство здравоохранения несет полную ответственность за функционирование системы здравоохранения, несмотря на то, что финансирование секторов ПМСП и специализированной помощи передано в ведение органов областного уровня [4,24].

Отличительной чертой здравоохранения, как сектора экономики, для всех рассмотренных стран, является неуклонный рост расходов как в денежном выражении, так и в процентном отно-

шении к ВВП. При этом рост расходов на социальную сферу в некоторых странах (Дания и Норвегия) превышал рост экономики страны [8,23,31,32,36]. Данные тенденции характерны для всех западных стран и объясняются увеличением числа пожилых людей, общим улучшением благосостояния населения, внедрением новых технологий в здравоохранение. В Норвегии общие расходы на здравоохранение выросли в 4 раза с 42,6 млрд крон в 1980 г. до 167,9 млрд крон в 2004 г., расходы на одного человека выросли более чем в 5 раз, с 659 до 3807 крон за соответствующий период времени [23]. В Австрии общие расходы на здравоохранение (без учета длительного лечения) выросли с 10 млрд евро (7,4% ВВП) в 1990 г. почти до 26 млрд евро (9,2% ВВП) в 2008 г. В тот же период доля государственных расходов на здравоохранение незначительно увеличилась с 73,4% в 1990 г. до 76,9% в 2008 г. [12,22]. В Казахстане общие расходы на здравоохранение, как доля ВВП, в 2008 г. были одними из самых низких в странах Европейского региона ВОЗ. Общие государственные расходы на здравоохранение в абсолютном выражении выросли с 92,9 тенге (26,9 руб.) на душу населения в 2003 г. до 563,7 тенге (163,23 руб.) в 2010 г. [4,24]. В Канаде расходы на здравоохранение на душу населения выросли более чем в 2,5 раза, с 2 054,1 \$ в 1995 г. до 4 478,2 \$ в 2010 г. Основными драйверами роста в Канаде являлись новые дорогостоящие медицинские технологии и медикаменты. Во всех рассмотренных странах основные расходы (от 70 до 87%) несет на себе государство. В связи с наблюдаемыми тенденциями роста расходов национальные и региональные власти озаботились разработкой программ по снижению нагрузки на бюджет системы здравоохранения. Основной упор делается на регулирование фармацевтического рынка, оценку эффективности медицинских технологий и снижение объемов оказываемой стационарной помощи путем оказания помощи в дневных стационарах, амбулаторно или на дому выездными бригадами [10,16,20,25-29,33]. В Норвегии около 50% хирургических операций проводится в дневных стационарах. Также внедряются новые методы оплаты стационарной помощи, постепенно переходя от финансирования по смете и койко-дням к оплате за законченный случай лечения с применением КСГ. В случае стран с достаточно децентрализованной системой управления здравоохранением, решение о ресурсосберегающих мероприятиях принимаются на региональном или местном уровнях [9,21,23,34].

В большинстве рассмотренных стран ответственность за организацию и планирование стационарной помощи лежит на региональных властях. Примером абсолютной независимости может являться Канада, где регионы и территории сами устанавливают объемы и виды медицинских услуг, входящих в обязательную программу помощи населению. Они независимы финансово, так как финансируются за счет региональных и местных бюджетов.

Федеральная власть Канады распространяется на установление общих для всей страны порядков и рекомендаций в области здравоохранения, финансирования дополнительных программ медицинского обслуживания отдельных категорий граждан, к которым относятся военнослужащие, ветераны, коренное население Канады и т.п. [10,16,20,25-29,33].

Иная ситуация с управлением здравоохранением наблюдается в Норвегии. Норвегия – унитарное государство, состоящее из 19 фюльке (губерний), которые объединены в пять неофициальных регионов для упрощения управления территориями. Финансирование осуществляется из государственного бюджета путем перечисления субсидий в региональные бюджеты. Эти субсидии учитывают демографическую и экономическую ситуацию в регионе. В свою очередь, регионы сами определяют тарифы и методы оплаты стационарной помощи, заключают соглашения с ЛПУ, частнопрактикующими врачами и их объединениями [21,23,34].

В Германии существует отдельный уровень управления здравоохранением – корпоративный. Этот уровень состоит из объединений поставщиков и плательщиков, консолидированных по про-

фессиональному принципу. Данные структуры, выступающие в роли плательщиков, выполняют функции по сбору и перераспределению платежей от населения, оплачивают медицинскую помощь и участвуют в согласовании видов, объемов и тарифов на медицинские услуги. Организации-поставщики представлены ассоциациями врачей общей практики, врачей-специалистов, медсестер и прочих медицинских профессий. Крупные ассоциации оказывают серьезное влияние на политику в здравоохранении на всех уровнях государственной власти. Данные организации также участвуют в согласовании объемов и тарифов на медицинские услуги, выступают посредниками между плательщиками и частнопрактикующими врачами при заключении соглашений об уровне возмещения их услуг. Также данные организации отвечают за развитие медицинского образования, формируя и актуализируя потребность в видах и методах медицинской помощи [11,13,37].

В Казахстане бюджеты всех областей страны консолидируются на областном уровне, а ОУЗ выступают в качестве единых плательщиков на подведомственных территориях. Областные департаменты здравоохранения занимаются планированием бюджета, заключением договоров с медицинскими организациями, сбором счетов и финансированием медицинских организаций, используя различные методы оплаты [4,24].

В стационарном секторе во всех странах наблюдаются тенденции к росту расходов на медицинскую помощь. Основную роль в данном процессе играет рост цен на медицинские услуги, связанный с расходами на современные дорогостоящие медицинские технологии, оборудование и лекарственные препараты, а также рост зарплат [18,21,23,24,26-28,34,35]. В Германии расходы на стационарное лечение с 2000 по 2012 г. выросли с 78 млрд. евро до 110 млрд. евро. В Австрии между 2004 и 2010 гг. расходы федерального правительства, земельных и местных властей на стационарную помощь выросли почти на 40% (до 5,3 млрд евро), в то время как расходы Фондов социального обеспечения выросли почти на 30% (до 5,2 млрд евро). При этом постоянно проводятся мероприятия по снижению количества коек в учреждениях, оптимизации их загрузки, уменьшению времени пребывания в стационаре и увеличению оборота койки. Так, в Германии с 1991 по 2012 г. общее количество коек уменьшилось на 26%, продолжительность госпитализации снизилась с 14 до 7,6 дней [11,13,22,37]. В Дании снижение числа коек на 100 000 населения составило от 450 в 1990 г. до 298 в 2008 г. [32]. Начиная с 1997 г. в Беларуси отмечалось снижение показателя средней продолжительности пребывания в стационаре, который в 2011 г. составил 11,3 дней; общее количество коек с 2000 по 2010 гг. уменьшилось с 126 до 114 на 10 000 человек населения [35]. Как было отмечено выше, снижение числа коек – это общемировая тенденция. Для иллюстрации приведем данные по числу больничных коек на 10 000 человек населения в 2012 г., по данным Межгосударственного статистического комитета СНГ (см. рис. 1) [1].

Следует отметить, что, несмотря на существенное сокращение коечного фонда, Германия продолжает оставаться лидером в Европе и одной из лидеров в мире по обеспеченности населения койками в стационаре.

Еще одно направление по снижению расходов на стационарную помощь, – это снижение времени пребывания в стационаре и увеличение годового оборота койки. На рисунке 2 показана динамика изменения времени пребывания в стационаре с 1989 по 2011 г., по данным Межгосударственного статистического комитета СНГ [1].

В некоторых из рассмотренных стран достаточно много внимания уделяется оптимизации использования коечного фонда, что в первую очередь связано с включением расходов на инфраструктуру в тариф оплаты за медицинскую услугу или в бюджеты регионов и муниципалитетов. Это, в свою очередь, создает стимулы к избавлению от непрофильных активов и модернизации учреждений с целью снижения расходов на содержание инфраструктуры.

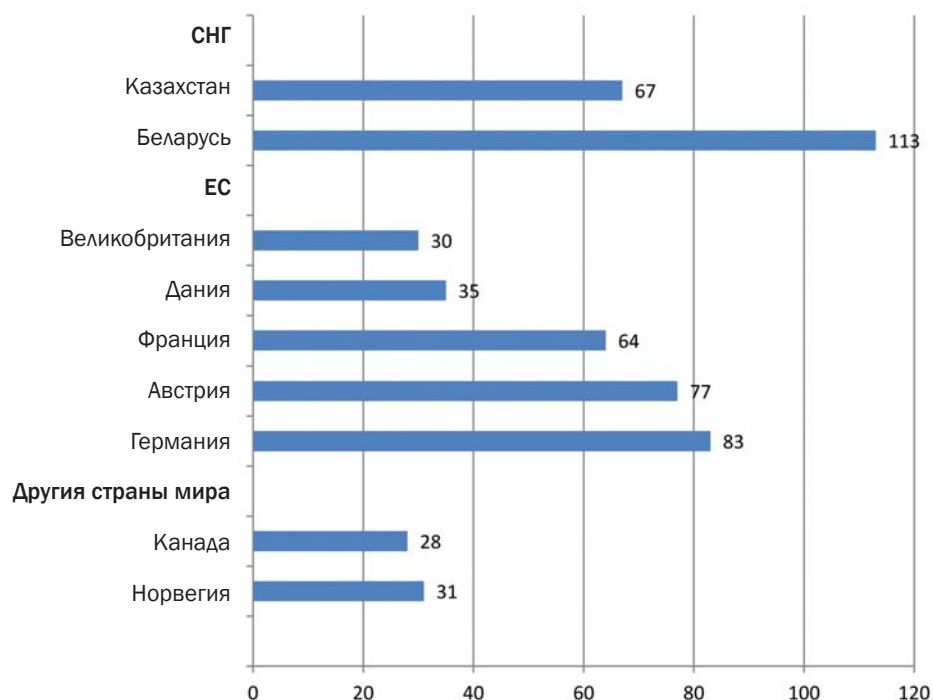


Рисунок 1. Число больничных коек на 10 000 человек населения, 2012 г.

Это также способствует развитию частного сектора здравоохранения, которому передается в управление или продается непрофильный актив.

Механизмы оплаты медицинской помощи в стационарных условиях в рассмотренных странах не сильно отличаются друг от друга. Это связано как с общими тенденциями развития здравоохранения и сдерживанием роста расходов, так и со схожим опытом

стран в вопросах реорганизации и развития своих систем здравоохранения. Так, преобладающим методом оплаты стационарной помощи является оплата за законченный случай лечения, включенного в соответствующую группу заболеваний (КСГ или DRG). В каждой стране существует своя система классификации DRG, собственные организации, разрабатывающие и поддерживающие функционирование данной системы. В зависимости от степени

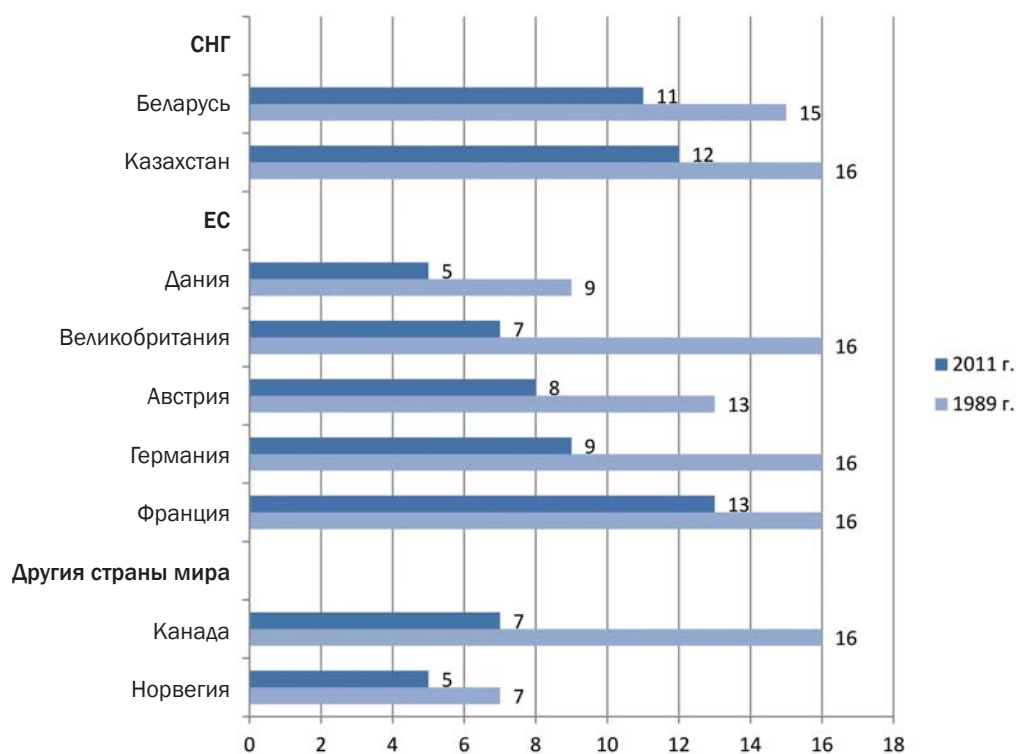


Рисунок 2. Средняя продолжительность пребывания в стационаре, дней.

независимости региональных властей в разных странах по-разному принимается решение о том или ином методе оплаты стационарной помощи. В Германии все больницы, работающие в системе обязательного медицинского страхования (SHI), обязаны работать по DRG, а в Норвегии больничная помощь оплачивается по законченному случаю (DRG) и по сметному финансированию (в 2005 г. 60% расходов оплачивалось за законченный случай лечения и 40% – по смете), при этом соотношение данных методов определяется ежегодно Норвежским парламентом. В Дании также работает схема смешанной оплаты стационарной помощи [8,11,13,31,32,36,37].

Планирование объемов и видов стационарной медицинской помощи в странах с сильно развитой децентрализацией осуществляется на региональном уровне (Канада, Германия, Норвегия), при этом подходы и конкретные методики могут отличаться в разных регионах и находятся в ведении властей регионов. Основным мето-

дом планирования является планирование объемов исходя из имеющихся финансовых средств (бюджета). К примеру, в Норвегии правительство выделяет финансовую субсидию региону на основании демографических и экономических показателей, а регион сам перераспределяет средства и формирует тарифную политику исходя из демографического состава населения, заболеваемости, территориальных особенностей и возможностей региональной инфраструктуры [9,11,13,20,23,25,33,37].

Краткая характеристика рассмотренных стран приведена в таблице 1.

Выводы

Анализ международных методических материалов, нормативно-правовых документов, регламентирующих механизмы планирования объемов и оплаты стационарной медицинской помощи Германии, Франции, Дании, Норвегии, Австрии, Великобритании,

Страна	Модель здравоохранения	Методика финансирования стационарной помощи	Характеристика системы здравоохранения	Уровень планирования стационарной помощи	Уровень принятия политических решений	Расходы на одного жителя в долл., 2011 г.
Норвегия	СТРАХОВАЯ (социально-страховая)	Глобальный бюджет (30-40%); законченный случай и КСГ (60-70%)	Децентрализованная. Региональные (неформальное объединение 19 губерний) власти являются поставщиками и плательщиками медицинских услуг	Региональный	Национальный уровень, МЗ и парламент	5674
Дания	БЮДЖЕТНАЯ (государственная)	Глобальный бюджет (30-50%); законченный случай и КСГ (50-70%)	Децентрализованная. Медицинская помощь находится в ведении региональных властей. На уровне государства принимается бюджет и нормативное регулирование. Решения принимаются в национальном совете по здравоохранению	Планирование различных областей оказания медицинской помощи осуществляется в регионах и муниципалитетах при некотором контроле со стороны центра	Национальный уровень – совет по здравоохранению, состоящий из региональных представителей	4564
Канада	СТРАХОВАЯ (социально-страховая)	Сочетание КСГ и метода глобального бюджета (заранее оговоренный объем медицинских услуг)	Децентрализованная. МЗ Канады, МЗ провинций и территорий, муниципалитеты. Начиная с 2001 г. наблюдается тенденция к увеличению централизации в плане снижения количества МЗ в регионах	Планирование осуществляется в провинциальных и территориальных МЗ	Федеральное правительство Канады определяет рамочные параметры системы. Каждое провинциальное или территориальное министерство имеет свою политику планирования	4500
Австрия	СТРАХОВАЯ (социально-страховая)	Сочетание КСГ и функционально-стоимостного финансирования («платежи по результатам»)	Федеральный, региональный (земли), муниципальный уровень	Федеральное правительство, федеральные земли и муниципалитеты	МЗ Австрии	4482
Германия	СТРАХОВАЯ (социально-страховая)	КСГ	Децентрализованная. Федеральный, региональный (земли), муниципальный уровень и корпоративный уровень (больничные кассы). Основная особенность децентрализации – делегация гос. обязательств корпоративным учреждениям	Параметры планирования определяются на корпоративном уровне, финансовое планирование на региональном уровне	Политика определяется на федеральном уровне, в соответствии с федеральным законом (SGB V)	4371

Франция	СТРАХОВАЯ (социально-страховая)	Сочетание КСГ и метода глобального бюджета	Централизованная. МЗ Франции. Муниципалитеты	Региональные госпитальные агентства планируют больничную помощь в рамках схемы, установленной на центральном уровне, при консультировании с региональными заинтересованными сторонами	МЗ Франции	4085
Великобритания	БЮДЖЕТНАЯ (государственная)	Сочетание КСГ и функционально-стоимостного финансирования («платежи по результатам»)	Централизованная. МЗ Великобритании. Стратегические управления здравоохранения (SHA). Фонды первичной медико-санитарной помощи (PCT)	Национальное и региональное планирование ведется под руководством центрального правительства с участием местных органов власти	МЗ Великобритании	3322
Белоруссия	БЮДЖЕТНАЯ (государственная)	КСГ	Централизованная. МЗ Белоруссии	Региональный	МЗ Белоруссии	794
Казахстан	БЮДЖЕТНАЯ (государственная)	КСГ	Централизованная. МЗ Казахстана	МЗ Казахстана	МЗ Казахстана	534

Таблица 1. Краткая характеристика систем здравоохранения зарубежных стран.

Канаде, Республики Беларусь и Казахстане, позволил сформулировать следующие выводы:

1. Рассмотренные в обзоре страны имеют различные формы политического и административного устройства. Несмотря на это, в вопросах здравоохранения региональные власти большинства стран (Германия, Дания, Норвегия, Австрия, Канада) имеют достаточную независимость от центральной власти. Данная система управления в основном сложилась исторически и обусловлена высокой степенью независимости регионов в решении вопросов местного самоуправления, налогового администрирования и правового регулирования.

2. Отличительной чертой здравоохранения, как сектора экономики, для всех рассмотренных стран является неуклонный рост расходов как в денежном выражении, так и в процентном отношении к ВВП. При этом рост расходов на здравоохранение в некоторых странах (Дания и Норвегия) превышал рост экономики страны. Данные тенденции характерны для всех западных стран и объясняются увеличением числа пожилых людей, общим улучшением благосостояния населения, внедрением новых технологий в здравоохранение. Основными драйверами роста явились новые дорогостоящие медицинские технологии и медикаменты. Основными направлениями для снижения расходов на здравоохранение являются: регулирование фармацевтического рынка, оценка эффективности медицинских технологий и снижение объемов оказываемой стационарной помощи путем оказания помощи в дневных стационарах, амбулаторно или на дому выездными бригадами. Также внедряются новые методы оплаты стационарной помощи, способствующие лучшему планированию и расходованию средств плательщиков.

3. В большинстве рассмотренных стран ответственность за организацию и планирование стационарной помощи лежит на региональных властях. Национальные и федеральные правительства в большинстве стран (кроме Франции, Великобритании и Казахстана) выполняют функции нормативного регулирования, устанавливают общие для всей страны порядки и рекомендации в области здравоохранения, учреждают межправительственные комиссии и ассоциации, учебные заведения, а также финансируют дополнительные программы медицинского обслуживания отдельных категорий граждан. Источники финансирования расходов на стационарную помощь напрямую не влияют на планирование и управление в региональной системе оказания стационарной помощи по причине присутствия в данной системе нескольких субъектов с четко разграниченными правами и обязанностями.

4. В стационарном секторе во всех странах наблюдаются тенденции к росту расходов на медицинскую помощь. Основную роль в данном процессе играет рост цен на медицинские услуги, связанный с расходами на современные дорогостоящие медицинские технологии, оборудование и лекарственные препараты, а также рост зарплат. Во всех рассмотренных странах постоянно проводятся мероприятия по снижению количества коек в учреждениях, оптимизации их загрузки, уменьшению времени пребывания в стационаре и увеличению оборота койки с целью снизить операционные издержки и расходы на содержание инфраструктуры.

5. Механизмы оплаты медицинской помощи в стационарных условиях в рассмотренных странах не сильно отличаются друг от

друга. Это связано как с общими тенденциями развития здравоохранения и сдерживанием роста расходов, так и со схожим опытом стран в вопросах реорганизации и развития своих систем здравоохранения. Так, преобладающим методом оплаты стационарной помощи является оплата за законченный случай лечения, включенного в соответствующую группу заболеваний (КСГ или DRG). В каждой стране существует своя система классификации DRG, собственные организации, разрабатывающие и поддерживающие функционирование данной системы. Исходя из степени независимости региональных властей, в разных странах по-разному принимается решение о том или ином методе оплаты стационарной помощи. Возможно применение как только одного метода оплаты, так и схем смешанной оплаты стационарной помощи.

6. Планирование объемов и видов стационарной медицинской помощи в странах с сильно развитой децентрализацией осуществляется на региональном уровне (Канада, Германия, Норвегия), при этом подходы и конкретные методики могут отличаться в разных регионах и находиться в ведении властей регионов. Многие из рассмотренных стран при планировании медицинской помощи исходят из финансовых возможностей, основываясь на показателях предыдущих лет. Методики планирования находятся в плоскости политических решений, часто разрабатываются на региональном или муниципальном уровнях, вследствие чего субъекты федерации и регионы могут по-разному подходить к вопросу планирования и финансирования стационарной медицинской помощи.

Заключение

В результате проведенного анализа международных методических материалов, описывающих механизмы планирования объемов и оплаты стационарной медицинской помощи в Германии, Франции, Дании, Норвегии, Австрии, Великобритании, Канаде, Казахстане и Республике Беларусь, были выявлены структурные особенности различных систем здравоохранения, влияющие на подходы к планированию и финансированию стационарной медицинской помощи в зарубежных странах.

В развитых европейских странах и Канаде ведущую роль в планировании стационарной помощи играют региональные органы власти, которые распределяют объемы стационарной помощи исходя из сложившейся на территории данных регионов потребности в специализированной медицинской помощи, мощностей больниц, структуры коечного фонда, заболеваемости и демографического состава населения. Конкретные методики и индикаторы планирования лежат в плоскости политических решений конкретных регионов и могут отличаться даже в пределах одного государства.

Приведенные в обзоре страны имеют различные системы здравоохранения, но независимо от этого, все они сталкиваются с проблемой роста расходов на здравоохранение. Основными драйверами роста расходов являются новые дорогостоящие методы лечения и фармацевтические препараты. Каждая из сторон по-своему борется с этими проблемами, но общий вектор реформ направлен на сокращение стационарного сектора за счет оптимизации коечного фонда, перевода пациентов на амбулаторное обслуживание и широкое применение специализированной медицинской помощи в условиях дневного стационара.

Еще одной из тенденций в вопросе финансирования стационарной помощи является постепенный отход от устаревших практик оплаты медицинской помощи по койко-дням или по глобальному бюджету. Внедряя оплату за законченный случай лечения, в особенности привязывая тарифы к группам заболеваний или КСГ, создаются дополнительные стимулы в системе оплаты к проведению оптимизации хозяйственных процессов внутри больничного сектора, повышению производительности медицинских учреждений и повышению качества услуг.

Литература:

1. Здравоохранение в странах Содружества Независимых Государств: краткий статистический сборник/ Межгосударственный статистический комитет СНГ. М. 2013; 40 с.
2. Лапочкин О.Л., Кагермазова С.А. Импортзамещение лекарственных средств и медицинских изделий в России: текущая ситуация, риски и перспективы. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2015; 2: 33-35.
3. Омельяновский В.В., Максимова Л.В., Татаринов А.П. Зарубежный опыт: модели финансирования и организации систем здравоохранения. Финансовый журнал. 2014; 3: 22-34.
4. Приказ Министра здравоохранения РК от 7 февраля 2012 года № 69.
5. Фаррахов А.З., Омельяновский В.В., Сисигина Н.Н. Проблемы формирования модели финансового обеспечения национальной системы здравоохранения. Финансовый журнал. 2015; 1: 5-16.
6. Федяев Д.В., Максимова Л.В., Омельяновский В.В. Финансирование инновационных технологий в здравоохранении на основе соглашений о разделении рисков. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2014; 1: 57-64.
7. Afrite A. et al. Hospital at home (HAI), a structured, individual care plan for all patients. Questions d'Economie de la Sante, 140. Paris, Institut de recherche et documentation en economie de la sante pour Eco-Sante. 2009.
8. Andreasen M.N. et al. Privat/offentligt samspil i sundhedsvasenet Private/public interaction in the health care sector. Copenhagen, Dansk Sundhedsinstitut. Danish Institute for Health Services Research. 2009.
9. Axelsson R., Marchildon G.P., Repullo-Labrador J.R. Effects of decentralization on managerial dimensions of health systems. In: Saltman R.B., Bankauskaite V., eds. Decentralization in health care. New York: McGraw-Hill for European Observatory on Health Systems and Policies. 2007; 141-166.
10. Boychuk T. The making and meaning of hospital policy in the United States and Canada. Ann Arbor, University of Michigan Press. 1999.
11. Busse R., Blümel M. Germany: health system review. Health Systems in Transition. 2014; 16 (2): 1-296.
12. Busse R., Geissler A., Quentin W., Wiley M. Diagnosis-Related Groups in Europe. Moving towards transparency, efficiency and quality in hospitals. 2011; 1-457.
13. Busse R., Riesberg A. Health care systems in transition: Germany. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies. 2004.
14. Chevreul K. et al. Le developpement des services de soins hospitaliers a domicile. Experiences australienne, canadienne et britannique. Paris, Institut de recherche et documentation en economie de la sante (IRDES rapport 1610). 2005.
15. Chevreul K., Durand-Zaleski I., Bahrami S., Hernández-Quevedo C., Mladovsky P. France: Health system review. Health Systems in Transition. 2010; 12 (6): 1-291.
16. Department of Health. Health reform in England: update and next steps. London. 2005.
17. Department of Health. Shaping the future NHS: long term planning for hospitals and related services. Consultation document on the findings of the national beds inquiry – supporting analysis. London, Department of Health. 2000.
18. Ettelt S., Nolte E., Thomson S., Mays N. The policy framework. Planning for care. Overview of international experience. 2009; 64 с.
19. Franc C., Polton D. New governance arrangements for French health insurance. Eurohealth. 2006; 12: 27-29.
20. Gregory P. Marchildon. Canada: Health system review. Health Systems in Transition. 2013; 15 (1): 1-179.
21. Hagen T.P., Iversen T., Magnussen J. Sykehusenes effektivitetsutvikling 1992-1999: Hvilke effekter ga innsatsstyrt finansiering?

(The development of hospitals towards efficiency 1992-1999). 2001.

22. Hofmarcher M., Quentin W. Austria: Health system review. *Health Systems in Transition*. 2013; 15(7): 1-291.

23. Johnsen J.R. Health Systems in Transition: Norway. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2006.

24. Katsaga A., Kulzhanov M., Karanikolos M., Rechel B. Kazakhstan: Health system review. *Health Systems in Transition*. 2012; 14 (4): 1-154.

25. Marchildon G.P. The policy history of Canadian Medicare. *Canadian Bulletin of Medical History*. 2009; 26 (20): 247-260.

26. Mackenzie H. Financing Canada's hospitals: public alternatives to P3s. Toronto, Hugh Mackenzie and Associates. 2004.

27. MacKinnon J. The arithmetic of health care. *Canadian Medical Association Journal*. 2004; 171 (6): 603-604.

28. McKillop I. Financial rules as a catalyst for change in the Canadian health care system. In: Forest PG, Marchildon GP, McIntosh T, eds. *Changing health care in Canada*. 2004.

29. Menon D., Stafinski T. Health technology assessment in Canada: 20 years strong? *Value in Health*. 2009; 12 (2): 14-19.

30. Ministère de la santé. Circulaire du 30 mai 2000 relative à l'hospitalisation à domicile. Paris. Ministère de la santé (DH/E02/2000/295). 2000.

31. National Board of Health. Antal Sengepladser på offentlige sygehuse [Number of beds in public hospitals]. Copenhagen, Sundhedsstyrelsen. 2009.

32. Olejaz M., Juul Nielsen A., Rudkjøbing A., Okkels Birk H., Krasnik A., Hernández-Quevedo C. Denmark: Health system review. *Health Systems in Transition*. 2012, 14 (2): 1-192.

33. O'Reilly P. The federal/provincial/territorial health conference system. In: Adams D, ed. *Federalism, democracy and health policy in Canada*. Montreal, McGill-Queen's University Press. 2001.

34. Rice N., Smith P. Strategic resource allocation and funding decisions. In: Mossialos E et al. (eds), *Funding Health Care: Options for Europe*. Buckingham, Open University Press. 2002.

35. Richardson E., Malakhova I., Novik I., Famenka A. Belarus: health system review. *Health Systems in Transition*. 2013; 15 (5): 1-118.

36. Vallgarda S., Krasnik A. (eds.). *Health services and health policy*. Copenhagen, Gyldendal Akademisk. 2010.

37. Wörz M. Erlöse – Kosten – Qualität: Macht die Krankenhaus-trägerschaft einen Unterschied? Eine vergleichende Untersuchung von Trägerunterschieden im akutstationären Sektor in Deutschland und den Vereinigten Staaten von Amerika. Wiesbaden, VS Verlag. 2008.

References:

1. Health care in countries of the Commonwealth of Independent States: a brief statistical digest / CIS Interstate Statistical Committee [Zdravookhraneniye v stranakh Sodruzhestva Nezavisimyykh Gosudarstv: kratkii statisticheskii sbornik/ Mezhgosudarstvennyi statisticheskii komitet SNG (in Russian)]. Moscow. 2013; 40 s.

2. Lapochkin O.L., Kagermazova S.A. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2015; 2: 33-35.

3. Omel'yanovskii V.V., Maksimova L.V., Tatarinov A.P. *Finansovyy zhurnal*. 2014; 3: 22-34.

4. The Order of the Minister of Health on February 7, 2012 № 69 [Prikaz Ministra zdravookhraneniya RK ot 7 fevralya 2012 goda № 69 (in Russian)].

5. Farrakhov A.Z., Omel'yanovskii B.V., Sisigina N.N. *Finansovyy zhurnal*. 2015; 1: 5-16.

6. Fedyaev D.V., Maksimova L.V., Omel'yanovskii V.V. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2014; 1: 57-64.

7. Afrite A. et al. Hospital at home (HAH), a structured, individual care plan for all patients. *Questions d'Economie de la Sante*, 140. Paris,

Institut de recherche et documentation en economie de la sante pour Eco-Sante. 2009.

8. Andreassen M.N. et al. Privat/offentligt samspil i sundhedsvasenet Private/public interaction in the health care sector. Copenhagen, Dansk Sundhedsinstitut. Danish Institute for Health Services Research. 2009.

9. Axelsson R., Marchildon G.P., Repullo-Labrador J.R. Effects of decentralization on managerial dimensions of health systems. In: Saltman R.B., Bankauskaite V., eds. *Decentralization in health care*. New York: McGraw-Hill for European Observatory on Health Systems and Policies. 2007; 141-166.

10. Boychuk T. The making and meaning of hospital policy in the United States and Canada. Ann Arbor, University of Michigan Press. 1999.

11. Busse R., Blümel M. Germany: health system review. *Health Systems in Transition*. 2014; 16 (2): 1-296.

12. Busse R., Geissler A., Quentin W., Wiley M. Diagnosis-Related Groups in Europe. Moving towards transparency, efficiency and quality in hospitals. 2011; 1-457.

13. Busse R., Riesberg A. Health care systems in transition: Germany. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies. 2004.

14. Chevreul K. et al. Le developpement des services de soins hospitaliers a domicile. Experiences australienne, canadienne et britannique. Paris, Institut de recherche et documentation en economie de la sante (IRDES rapport 1610). 2005.

15. Chevreul K., Durand-Zaleski I., Bahrami S., Hernández-Quevedo C., Mladovsky P. France: *Health system review. Health Systems in Transition*. 2010; 12 (6): 1-291.

16. Department of Health. Health reform in England: update and next steps. London. 2005.

17. Department of Health. Shaping the future NHS: long term planning for hospitals and related services. Consultation document on the findings of the national beds inquiry – supporting analysis. London, Department of Health. 2000.

18. Ettelt S., Nolte E., Thomson S., Mays N. The policy framework. Planning for care. Overview of international experience. 2009; 64 s.

19. Franc C., Polton D. New governance arrangements for French health insurance. *Eurohealth*. 2006; 12: 27-29.

20. Gregory P. Marchildon. Canada: Health system review. *Health Systems in Transition*. 2013; 15 (1): 1-179.

21. Hagen T.P., Iversen T., Magnussen J. Sykehusenes effektivitet-utvikling 1992-1999: Hvilke effekter ga innsatsstyrt finansiering? (The development of hospitals towards efficiency 1992-1999). 2001.

22. Hofmarcher M., Quentin W. Austria: *Health system review. Health Systems in Transition*. 2013; 15(7): 1-291.

23. Johnsen J.R. Health Systems in Transition: Norway. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies, 2006.

24. Katsaga A., Kulzhanov M., Karanikolos M., Rechel B. Kazakhstan: Health system review. *Health Systems in Transition*. 2012; 14 (4): 1-154.

25. Marchildon G.P. The policy history of Canadian Medicare. *Canadian Bulletin of Medical History*. 2009; 26 (20): 247-260.

26. Mackenzie H. Financing Canada's hospitals: public alternatives to P3s. Toronto, Hugh Mackenzie and Associates. 2004.

27. MacKinnon J. The arithmetic of health care. *Canadian Medical Association Journal*. 2004; 171 (6): 603-604.

28. McKillop I. Financial rules as a catalyst for change in the Canadian health care system. In: Forest PG, Marchildon GP, McIntosh T, eds. *Changing health care in Canada*. 2004.

29. Menon D., Stafinski T. Health technology assessment in Canada: 20 years strong? *Value in Health*. 2009; 12 (2): 14-19.

30. Ministère de la santé. Circulaire du 30 mai 2000 relative à l'hospitalisation à domicile. Paris. Ministère de la santé (DH/E02/2000/295). 2000.

31. National Board of Health. Antal Sengepladserpa offentlige sygehus [Number of beds in public hospitals]. Copenhagen, Sundhedstilsynet. 2009.

32. Olejaz M., Juul Nielsen A., Rudkjøbing A., Okkels Birk H., Krasnik A., Hernández-Quevedo C. Denmark: Health system review. *Health Systems in Transition*. 2012, 14 (2): 1-192.

33. O'Reilly P. The federal/provincial/territorial health conference system. In: Adams D, ed. Federalism, democracy and health policy in Canada. Montreal, McGill-Queen's University Press. 2001.

34. Rice N., Smith P. Strategic resource allocation and funding deci-

sions. In: Mossialos E et al. (eds), Funding Health Care: Options for Europe. Buckingham, Open University Press. 2002.

35. Richardson E., Malakhova I., Novik I., Famenka A. Belarus: health system review. *Health Systems in Transition*. 2013; 15 (5): 1-118.

36. Vallgarda S., Krasnik A. (eds.). Health services and health policy. Copenhagen, Gyldendal Akademisk. 2010.

37. Wörz M. Erlöse – Kosten – Qualität: Macht die Krankenhaus-trägerschaft einen Unterschied? Eine vergleichende Untersuchung von Trägerunterschieden im akutstationären Sektor in Deutschland und den Vereinigten Staaten von Amerika. Wiesbaden, VS Verlag. 2008.

Сведения об авторах:

Герасимова Ксения Владимировна – к.м.н., доцент Высшей школы управления здравоохранением Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, научный сотрудник Центра оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ. Адрес: ул. Александра Солженицына, д. 28, Москва, Россия, 109004. ПМГМУ им. И.М. Сеченова, ВШУЗ. Тел.: +7(499)7636802. E-mail: kvgerasimova@gmail.com

Федяев Денис Валерьевич – научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований РАНХиГС, научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ. Адрес: просп. Вернадского, д. 82, Москва, 119571. Тел.: +7(495)9211089. E-mail: denis.fedyaev@gmail.com.

Сура Мария Владимировна – к.м.н., ведущий научный сотрудник Центра оценки технологий в здравоохранении Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ. Адрес: просп. Вернадского, д. 82, Москва, 119571; старший научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ. Адрес: Настасьинский пер. д. 3 стр. 2, Москва, Россия, 127006. Тел.: +7(495)9569528. E-mail: journal@hta-rus.ru.

Тихонова Антонина Анатольевна – старший научный сотрудник, Лаборатории исследований бюджетной политики Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ. Адрес: просп. Вернадского, д. 82, Москва, 119571.

Омельяновский Виталий Владимирович – д.м.н., профессор, директор Центра оценки технологий в здравоохранении Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, руководитель Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ. Адрес: Настасьинский пер. д. 3 стр. 2, Москва, Россия, 127006. Тел.: +7(499)9569528. E-mail: vitvladom@gmail.com.

Авксентьева Мария Владимировна – д.м.н., ведущий научный сотрудник Центра оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, ведущий научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ, профессор Высшей школы управления здравоохранением Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Адрес: проспект Вернадского, д. 82 стр.1, Москва, Россия, 119571. РАНХиГС, ИПЭИ, Лаборатория оценки технологий в здравоохранении. Тел.: +7(499)9569528, +7(499)9569529. E-mail: avksent@yahoo.com

About the authors:

Gerasimova Kseniya Vladimirovna – PhD, Associate professor of High school of healthcare administration of the Sechenov First Moscow state medical university, researcher of the Centre for health technology assessment of Applied economic research Institute of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. Address: Alexander Solzhenitsyn st., 28, Moscow, Russia, 109004. Tel.: +7(499)7636802. Sechenov FMSMU, HSHA. E-mail: kvgerasimova@gmail.com

Fedyaev Denis Valeryevich – researcher at the Center for Finance Health Research Financial Institute of the Russian Federation Ministry of Finance. Researcher of the Centre for health technology assessment of Applied economic research Institute of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. Address: Vernadskogo prospect, 82-1, Moscow, Russia, 119571, RANEPa, Centre for health technology assessment. Tel.: +7(499)9569528, +7(499)9569529. E-mail: denis.fedyaev@gmail.com.

Sura Mariya Vladimirovna – PhD, a leading researcher at the Center for Health Technology Assessment of the Institute for Applied Economic Research at the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration (RANEPa). Address: prosp. Vernadskogo, 82, Moscow, 119571; a senior fellow at the Center for Finance Health Research Financial Institute of the Russian Federation Ministry of Finance. Address: Nastasyinsky per., 3-2, Moscow, Russia, 127006. Tel.: +7(495)9569528. E-mail: journal@hta-rus.ru.

Tikhonova Antonina Anatolievna – Senior Researcher of the Laboratory of budget policy studies of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration. Address: Vernadskogo prospect, 82-1, Moscow, Russia, 119571, RANEPa.

Omel'yanovskiy Vitaliy Vladimirovich – MD, Professor, Director of the Center for Technology Assessment in Health Care of the Institute of Applied Economic Research of RANEPa, Head of the Health Care Finance Center of the Research Financial Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation. Address: Nastasyinsky lane d. 3 p. 2, Moscow, Russia, 127006. Tel.: +7(499)9569528. E-mail: vitvladom@gmail.com.

Avxentyeva Maria Vladimirovna – PhD (doctor of medical sciences), leading research fellow of the Centre for health technology assessment of Applied economic research Institute of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, leading research fellow of Centre for health finance of Research Financial institution of Ministry of Finance and Professor of High school of healthcare administration of the Sechenov First Moscow state medical university. Address: Vernadskogo prospect, 82-1, Moscow, Russia, 119571, RANEPa, Centre for health technology assessment. Tel.: +7(499)9569528, +7(499)9569529. E-mail: avksent@yahoo.com.

Перспективы применения методов клинико-экономического анализа на этапе планирования и организации клинических исследований

Мусина Н.З.^{1,2}, Тарасов В.В.¹

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России

² ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской продукции» Минздрава России, Москва

Резюме

В статье описывается новый подход по применению клинико-экономического анализа на этапе планирования клинических исследований, а также приводятся примеры исследований, реализовавших данный подход. Применение методов клинико-экономического анализа на этапе планирования позволяет оценить целесообразность и необходимость проведения клинического исследования, а также дать рекомендации по оптимальному дизайну исследования для достижения максимальной экономической эффективности и снижению затрат на проведение.

Ключевые слова

Клинико-экономический анализ, планирование клинических исследований, разработка и исследование в медицине.

Статья поступила: 15.09.2015 г.; в доработанном виде: 26.11.2015 г.; принята к печати: 25.01.2016 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

Мусина Н.З., Тарасов В.В. Перспективы применения методов клинико-экономического анализа на этапе планирования и организации клинических исследований. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2016; 1: 79-83.

PROSPECTS FOR THE USE OF METHODS OF ECONOMIC EVALUATION AT THE STAGE OF PLANNING AND ORGANISATION OF CLINICAL TRIALS

Musina N.Z.^{1,2}, Tarasov V.V.¹

¹ First Moscow State Medical Sechenov University of the Ministry of Health Russian Federation

² Quality examination and control of medical products Centre of the Russian Federation Ministry of Health

Summary

The article describes a new approach to the use of economic evaluation at the stage of planning and organization of clinical trials and considers the examples of studies which undertook this approach. The use of economic evaluation before clinical trials enables to assess the necessity of undertaking of the clinical trial and formulate the recommendations regarding the appropriate trial design, increasing its cost-effectiveness.

Key words

Economic evaluation, clinical trial planning, medical research and development.

Received: 15.09.2015; in the revised form: 26.11.2015; accepted: 25.01.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Musina N.Z., Tarasov V.V. Prospects for the use of methods of economic evaluation at the stage of planning and organisation of clinical trials. FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. 2016; 1: 79-83 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119048.

E-mail address: Nuriyamusina@gmail.com (Musina N.Z.).

Клинические исследования (КИ) являются основным инструментом для доказательства эффективности и безопасности медицинских технологий. Проведение КИ требует значительных финансовых средств, а результаты исследований влияют на жизни миллионов людей, так как по результатам КИ принимается решение о регистрации лекарственных препаратов. Согласно данным информационного ресурса ClinicalTrials.gov ежегодно в мире регистрируется порядка 37 000 новых КИ. Всего к маю 2015 г. в этой базе данных было зарегистрировано 202 787 исследований, проводившихся в 190 странах мира [10]. В России, по данным Ассоциации Организаций по клиническим исследованиям, в 2014 г. проводилось 750 КИ [1].

Увеличение количества КИ, их продолжительности, сложности, а также повышение требований к их качеству ведет к неуклонному росту расходов на КИ, что является одной из причин увеличения расходов на разработку и исследование в области медицины. В исследовании Tufts Center for the Study of Drug Development (Boston) за 2014 г. говорится, что расходы на одно клиническое исследование могут достигать \$2,6 млрд. Это в два раза выше, чем в начале 2000-х гг., когда затраты в среднем составляли около \$1,2 млрд. Самыми дорогостоящими являются исследования III фазы, затраты на которые могут доходить до 90% от общих затрат на КИ [3]. В конечном счете рост расходов на исследования и разработки (R&D – Research and Development) в медицине ведут к необходимости увеличения расходов на здравоохранение.

В связи с необходимостью больших финансовых затрат на проведение КИ, а также важностью их результатов особое внимание должно уделяться разработке протокола исследования. Наличие ошибок в протоколе и неадекватность дизайна исследования ведет к неспособности исследования ответить на главный вопрос, а значит, средства в этом случае затрачиваются впустую. Инструментом, позволяющим повысить экономическую эффективность проводимых КИ, является клинко-экономический анализ.

До недавнего времени существовало два подхода к проведению клинко-экономического анализа. В одном случае клинко-экономическая оценка проводится на этапе КИ. Как правило, такие исследования ведутся параллельно с КИ III фазы или пострегистрационными КИ. Такого рода исследования характеризуются высокой внутренней валидностью, так как имеется возможность достаточно точно учесть все затраты и измерить эффективность. Недостатком является низкая обобщаемость результатов исследования. При проведении КИ некоторые лабораторные и инструментальные исследования, а также консультации специалистов, необ-

ходимы для более тщательного контроля эффективности и безопасности новой медицинской технологии, то есть в реальной клинической практике лечения данного заболевания они не назначаются. Таким образом, обусловленность некоторых условий КИ протоколом исследования ведет к низкой обобщаемости (внешней валидности) полученных результатов.

Согласно другому подходу клинко-экономический анализ проводится после КИ, базируясь на их результатах и, как правило, с применением математического моделирования. Реализация данного подхода позволяет учитывать результаты нескольких КИ, таким образом, повышая обобщаемость (внешнюю валидность) результатов клинко-экономического анализа [6].

В настоящее время возник третий подход, согласно которому клинко-экономическая оценка необходима еще на этапе планирования КИ. Реализация этого подхода позволяет повысить экономическую эффективность планируемых КИ, а также оценить необходимость их проведения, избежав неоправданных расходов финансовых средств.

Зарубежные авторы [11] приходят к мнению о том, что перед проведением каждого КИ необходимо ответить на следующие ключевые клинко-экономические вопросы:

1. Какова выгода от планируемого КИ по сравнению с другими возможностями расходования данных средств? И есть ли основания полагать, что планируемая к исследованию медицинская технология имеет экономические преимущества по сравнению с альтернативными медицинскими технологиями.
2. Если доказано, что с экономической точки зрения проведение данного исследования необходимо, то каков должен быть его размер и дизайн?

На сегодняшний день оба вопроса редко принимаются во внимание на этапе планирования КИ, хотя они являются крайне важными и позволяют более грамотно спланировать КИ. В настоящее время единственным методом клинко-экономического анализа, который используется для принятия решений о финансировании КИ, является анализ стоимости болезни. Анализ стоимости болезни – изучение экономического бремени определенного заболевания или состояния здоровья для общества через идентификацию, измерение и оценку прямых и косвенных затрат [5]. Информация о стоимости болезней способствует осознанию их социальной значимости и позволяет объективно подойти к определению приоритетов и распределению ресурсов для разработки и продвижения медицинских технологий, в т.ч. и лекарственных

препаратов [2]. Однако данный вид анализа не может обеспечить всей информацией, необходимой для принятия решения о финансировании КИ. И, конечно, эти данные никаким образом не могут оказать помощь в определении размера и дизайна планируемого исследования. Эти задачи могут быть решены с помощью методов анализа «затраты-эффективность», «затраты-полезность» и «затраты-выгода».

Примером такого рода клиничко-экономического исследования, проведенного на этапе планирования КИ, может служить исследование Parsonnet и соавт., посвященное экономической оценке скрининговой программы по профилактике рака желудка (РЖ), направленной на выявление *Helicobacter pylori* [8]. Основной предпосылкой к проведению раннего клиничко-экономического анализа послужил тот факт, что доказательство эффективности скрининговой программы требовало проведения масштабных и длительных КИ. Такие исследования, в свою очередь, требовали значительных затрат, которые могли не оправдать себя в случае отрицательного результата. В связи с этим была предпринята попытка дать предварительную экономическую оценку данной медицинской технологии. Целью исследования стала проверка гипотезы о том, что экономия средств за счет снижения заболеваемости РЖ будет достаточной для компенсации дополнительных расходов на скрининг. Для проверки этой гипотезы авторы провели клиничко-экономический анализ внедрения скрининговой программы, направленной на выявление *Helicobacter Pylori*, по сравнению с ее отсутствием. Также в ходе предварительной экономической оценки было решено определить, какая возрастная группа больных получит наибольшую пользу от данного вмешательства. В результате были получены данные, согласно которым скрининговая программа по выявлению *Helicobacter Pylori* была наиболее целесообразна с экономической точки зрения у больных в возрасте от 50 до 70 лет. Однако эти результаты были справедливы только при условии, что применение скрининговой программы позволит снизить вероятность РЖ у данной категории больных на 30%. Таким образом, полученные в предварительном клиничко-экономическом анализе данные позволили сформулировать требования к планируемому КИ. Во-первых, в КИ должны были участвовать пациенты в возрасте от 50 до 70 лет. Во-вторых, дизайн исследования должен позволять выявить статистически значимое снижение вероятности РМЖ не менее чем на 30%.

Другим примером подобного рода раннего клиничко-экономического анализа может служить исследование, проведенное Gillespie с соавт. [7]. В данном исследовании была разработана экономическая модель для принятия решения о целесообразности проведения КИ по оценке нового метода протезирования тазобедренного сустава. В результате проведенного сравнительного клиничко-экономического анализа стало ясно, что если цена нового протеза в 2 раза выше, чем существующего в данный момент на рынке, а эффективность выше, чем у старой технологии только на 20%, то разработка и внедрение в практику нового метода протезирования не имеет экономической целесообразности. При таком соотношении затрат и эффективности новая технология не сможет заместить уже существующую на рынке технологию протезирования. В этом случае затраты на КИ по оценке эффективности и безопасности будут неоправданными. Было рассчитано, что для приемлемого соотношения затрат и эффективности стоимость нового метода протезирования может быть на 20% выше, чем существующего метода, а прирост эффективности должен составлять не менее 50%. В таком случае соотношение затрат и эффективности оправдывает проведение КИ. На следующем этапе предварительного клиничко-экономического анализа был определен оптимальный дизайн планируемого КИ исходя из целевой эффективности. Было рассчитано, что для возможности выявления статистически значимой разницы в эффективности двух методов протезирования не менее 50%, КИ должно иметь продолжительность не менее

5 лет и в него должны войти не менее 5516 участников. Таким образом, клиничко-экономический анализ позволил оценить не только необходимость проведения КИ, но и определить необходимую клиническую и статистическую значимость результатов, что, в свою очередь, позволило рассчитать количество участников (объем выборки) и продолжительность планируемого КИ.

Экономическая эффективность является сама по себе фактором для определения размера выборки или числа участников исследования. Известно, что для определения объема выборок, необходимых для выявления различия или эффекта заданной величины, следует учитывать много переменных. Самой важной считается величина эффекта, желаемая или ожидаемая. Другими важными показателями являются желаемая вероятность получить в исследовании правильный исход (мощность), вариабельность анализируемых переменных, количество частей клинического испытания, включая подчиненные, величина эффекта плацебо. При определении размера выборки также учитывается, являются ли равными размеры групп лечения. Возможны различные отношения, например, 1:1, 2:1, 3:1. Считается, что преимущество формирования групп неодинакового размера заключается в том, что в больших группах исследования можно получить больше информации об эффективности лечения. Недостаток – потеря мощности исследования, однако это уменьшение обычно не существенно, если отношение не превышает 3:1 [4].

Помимо этого, существует и экономический фактор, который необходимо учитывать при определении отношения размеров групп лечения. Влияние этого фактора особенно важно в тех случаях, когда изучаемые медицинские технологии значительно отличаются по стоимости. При наличии таких различий снижение затрат на КИ возможно путем распределения большего количества больных в группу, где применяется менее затратная медицинская технология. Например, вместо отношения 1:1 возможно взять отношение размеров групп, как 2:1 или 3:2. Хотя, как уже было сказано, отношение 1:1 обладает максимальной статистической мощностью, потери мощности исследования при других соотношениях не столь значительны. Например, использование отношения 2:1 снижает мощность исследования от 80 до 75% [4].

В качестве иллюстрации рассмотрим КИ по изучению эффективности препарата паклитаксел для лечения рака яичников [9]. В данном исследовании применялось неравномерное отношение распределения больных по группам исследования по причине разности затрат на лечение. На момент проведения этого КИ затраты на лечение паклитакселем были значительно выше затрат на лечение в контрольной группе и составляли 10 000 фунтов стерлингов (см. табл. 1). По этой причине исследователи решили распределить больных в исследуемую и контрольную группу в соотношении 2:1, то есть направив большую часть больных в группу с менее затратным лечением. Если бы 814 пациенток с раком яичников были распределены на равные контрольную и исследуемую группу (по 407 человек), то общие затраты на КИ составили бы около 4,5 млн фунтов стерлингов. Применение неравномерного соотношения распределения в контрольную и исследуемую группу (примерно 3:1) позволило снизить общие затраты на КИ до 3,5 млн фунтов стерлингов, сэкономив примерно 1 млн фунтов стерлингов.

Для решения вопроса об оптимальном соотношении объемов выборки контрольной и исследуемой групп зарубежные исследователи предлагают использовать следующую формулу [4]:

$$\text{Оптимальное соотношение} = \sqrt{\text{costs1} / \text{costs2}},$$

где costs1 – затраты на лечение в первой исследуемой группе; costs2 – затраты на лечение во второй исследуемой группе (или контрольной группе).

Например, если лечение в первой группе стоит в 4 раза дороже, чем во второй группе, то оптимальное, с экономической точки

Затраты на лечение одного пациента (фунты стерлингов)	Группа А	Группа В
	10 000	1 000
Объемы выборок при одинаковом отношении 1:1	407	407
Затраты на группу (фунты стерлингов)	4 070 000	407 000
Общие затраты на КИ (фунты стерлингов)	4 477 000	
Объемы выборок при неравномерном отношении	267	850
Затраты на группу (фунты стерлингов)	2 670 000	850 000
Общие затраты на КИ (фунты стерлингов)	3 520 000	

Таблица 1. Снижение затрат на проведение КИ за счет неравномерного отношения распределения пациентов по группам исследования.

зрения, отношение объемов групп будет равно двум. То есть объем выборки в первой группе должен быть в 2 раза меньше, чем во второй или контрольной группе. Также можно вычислить, что если отношение затрат равно 9, то оптимальное отношение объемов выборок групп будет 1:3.

При применении этого метода возможно возникновение некоторых трудностей на этапе планирования КИ. В частности, основной проблемой является определение и расчет затрат на лечение по различным группам. Однако выполнение этих вычислений остается возможным, но с некоторой долей погрешности. Учет затрат на лечение по группам может внести важный вклад в повышение экономической эффективности КИ. К сожалению, на сегодняшний день такие расчеты проводятся крайне редко для определения объемов групп на этапе планирования КИ. Основным фактором, влияющим на объем выборки, остается максимизация статистической мощности исследования. В современных условиях постоянного роста затрат на разработку и исследование в области медицины, а также ограниченности бюджетов, необходимо принимать во внимание и экономические факторы. Реализация этого метода на практике позволит снизить затраты на разработку медицинских технологий, соответственно, позволит производителю предлагать более приемлемую цену при выходе на рынок.

Таким образом, высокие расходы на организацию и проведение КИ диктуют необходимость тщательной оценки целесообразности их проведения не только с клинических, но и с экономических позиций. Возникновение нового подхода к проведению клинко-экономического анализа на этапе планирования КИ позволяет обосновать целесообразность их проведения, за счет обозначения приемлемой эффективности медицинской технологии, с последующей оценкой возможности достижения данной целевой эффективности в ходе планируемого КИ. Также клинко-экономический анализ позволяет определить требуемый дизайн исследования для достижения необходимой (целевой) эффективности. В частности, определить оптимальную продолжительность наблюдения, выявить наиболее целесообразный контингент больных для участия в данном КИ. Непринятие во внимание экономических факторов на этапе планирования КИ может приводить к оценке заведомо неприемлемых, с экономической точки зрения, вмешательств, а также к необходимости проведения дополнительных исследований в связи с недостаточностью доказательств клинко-экономической эффективности. Кроме того, внедрение клинко-экономического анализа в этап планирования КИ позволяет снизить затраты и повысить эффективность непосредственно самих КИ. Повышение экономической эффективности возможно за счет определения рациональных объемов групп лечения в КИ с перераспределением участников в пользу менее затратной технологии. Снижение об-

щих затрат на КИ незначительно влияет на статистическую мощность исследования.

В условиях ограниченного бюджета здравоохранения с одной стороны, и неуклонного роста затрат на разработку лекарственных препаратов фармацевтическими компаниями – с другой, финансирование КИ по оценке заведомо неприемлемых вмешательств является не только экономически неэффективным, но и неэтичным.

Возможные ограничения в реализации данного подхода обусловлены ограничениями применения клинко-экономического анализа. В частности, проведение самого клинко-экономического исследования может быть достаточно трудоемким и высокозатратным. Другое ограничение связано с применением в процессе клинко-экономического анализа математического моделирования, которое базируется на многих допущениях и характеризуется некоторой структурной неопределенностью модели и используемых параметров. Обоснованность всех этих допущений и параметров влияет напрямую на надежность результатов клинко-экономического исследования. Таким образом, эффективность реализации подхода по применению клинко-экономического анализа на этапе планирования КИ будет зависеть от надежности методов экономической оценки и обоснованности использованных допущений.

Литература:

1. Ассоциация организаций по клиническим исследованиям (АОКИ). Информационно-аналитический бюллетень. URL: http://acto-russia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=260. Дата обращения: 10.09.2015.
2. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Деркач Е.В., Свешникова Н.Д. Анализ стоимости болезни проблемы и пути решения. Педиатрическая фармакология. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/analiz-stoimosti-bolezni-problemy-i-puti-resheniya>. Дата обращения: 10.09.2015.
3. Фонд содействия развитию науки, образования и медицины. URL: http://fsrnom.ru/analytics/detail.php?ELEMENT_ID=239. Дата обращения: 10.09.2015.
4. Altman D.G. Practical statistics for medical research. New York. 1990; 455-61.
5. Berger M L., Binglefors K., Hedblom E.C. et al. Torrance Health care cost, quality and outcomes. ISPOR book of terms. Torrance. New York. 2003.
6. Drummond M.F., Sculpher M.J., Torrance G.W., O'Brien B.J. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. Oxford. 2005.
7. Gillespie W.J., Pekarsky B., O'Connel D.L. Evaluation of new technologies for total hip replacement: economic modeling and clinical trials. J Bone Joint Surg. 1995; 77B: 528-33.

8. Parsonett J., Harris R.A., Hack H.M., Owens D.K. Modelling cost effectiveness of Helicobacter screening to prevent gastric cancer: mandate for clinical trials. *Lancet*. 1996; 348: 150-4.

9. Torgerson P.D.J., Torgerson C.J. Designing Randomised trials in health, education and the social sciences: An introduction. United Kingdom. 2008; 108-111.

10. Trends, Charts, and Maps – ClinicalTrials.gov. 2015. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>. Дата обращения: 10.09.2015.

11. Torgerson D.J., Byford S. Economic modelling before clinical trials. *BMJ*. 2002; 325: 98.

References:

1. The Association of Clinical Research Organizations (ACTO). Information-analytical bulletin. URL: http://acto-russia.org/index.php?option=com_content&task=view&id=260. Accessed: 10.09.2015.

2. Omelyanovskiy V.V., Avksentyeva M.V., Derkach E.V., Sveshnikova N.D. *Pediatriceskaya farmakologiya*. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/analiz-stoimosti-bolezni-problemy-i-puti-resheniya>. Accessed: 10.09.2015.

3. Fund for the Advancement of Science, Education and Medicine. URL: http://fsrnom.ru/analytics/detail.php?ELEMENT_ID=239.

Accessed: 10.09.2015.

4. Altman D.G. Practical statistics for medical research. New York. 1990; 455-61.

5. Berger M L., Bingefors K., Hedblom E.C. et al. Torrance Health care cost, quality and outcomes. ISPOR book of terms. Torrance. New York. 2003.

6. Drummond M.F., Sculpher M.J., Torrance G.W., O'Brien B.J. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. Oxford. 2005.

7. Gillespie W.J., Pekarsky B., O'Connell D.L. Evaluation of new technologies for total hip replacement: economic modeling and clinical trials. *J Bone Joint Surg*. 1995; 77B: 528-33.

8. Parsonett J., Harris R.A., Hack H.M., Owens D.K. Modelling cost effectiveness of Helicobacter screening to prevent gastric cancer: mandate for clinical trials. *Lancet*. 1996; 348: 150-4.

9. Torgerson P.D.J., Torgerson C.J. Designing Randomised trials in health, education and the social sciences: An introduction. United Kingdom. 2008; 108-111.

10. Trends, Charts, and Maps – ClinicalTrials.gov. 2015. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/resources/trends>. Accessed: 10.09.2015.

11. Torgerson D.J., Byford S. Economic modelling before clinical trials. *BMJ*. 2002; 325: 98.

Сведения об авторах:

Мусина Нурия Загитовна – к.ф.н., доцент кафедры фармакологии фармацевтического факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России. Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991; начальник отдела развития и внешних коммуникаций ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской продукции» Минздрава России. Адрес: Хохловский пер., д. 10, стр. 5, Москва, Россия, 109028. Тел.: +7(495)6900480. E-mail: nuriyamusina@gmail.com.

Тарасов Вадим Владимирович – к.ф.н., заведующий кафедрой фармакологии, ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России. Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. E-mail: tarasov-v-v@mail.ru.

About the authors:

Musina Nuriya Zagitovna – PhD, lecturer of the Department of Pharmacology, Pharmaceutical Faculty First Moscow Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119048; Chief of development and communications, Center of Healthcare Quality Assessment and Control, The Ministry of Health of Russian Federation. Address: Khokhlovsky per., 10-5, Moscow, Russia, 109028. E-mail: nuriyamusina@gmail.com.

Tarasov Vadim Vladimirovich – Head of the Department of Pharmacology, Pharmaceutical Faculty First Moscow Medical Sechenov University. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119048. Тел.: +7(495) 6229834. E-mail: tarasov-v-v@mail.ru.