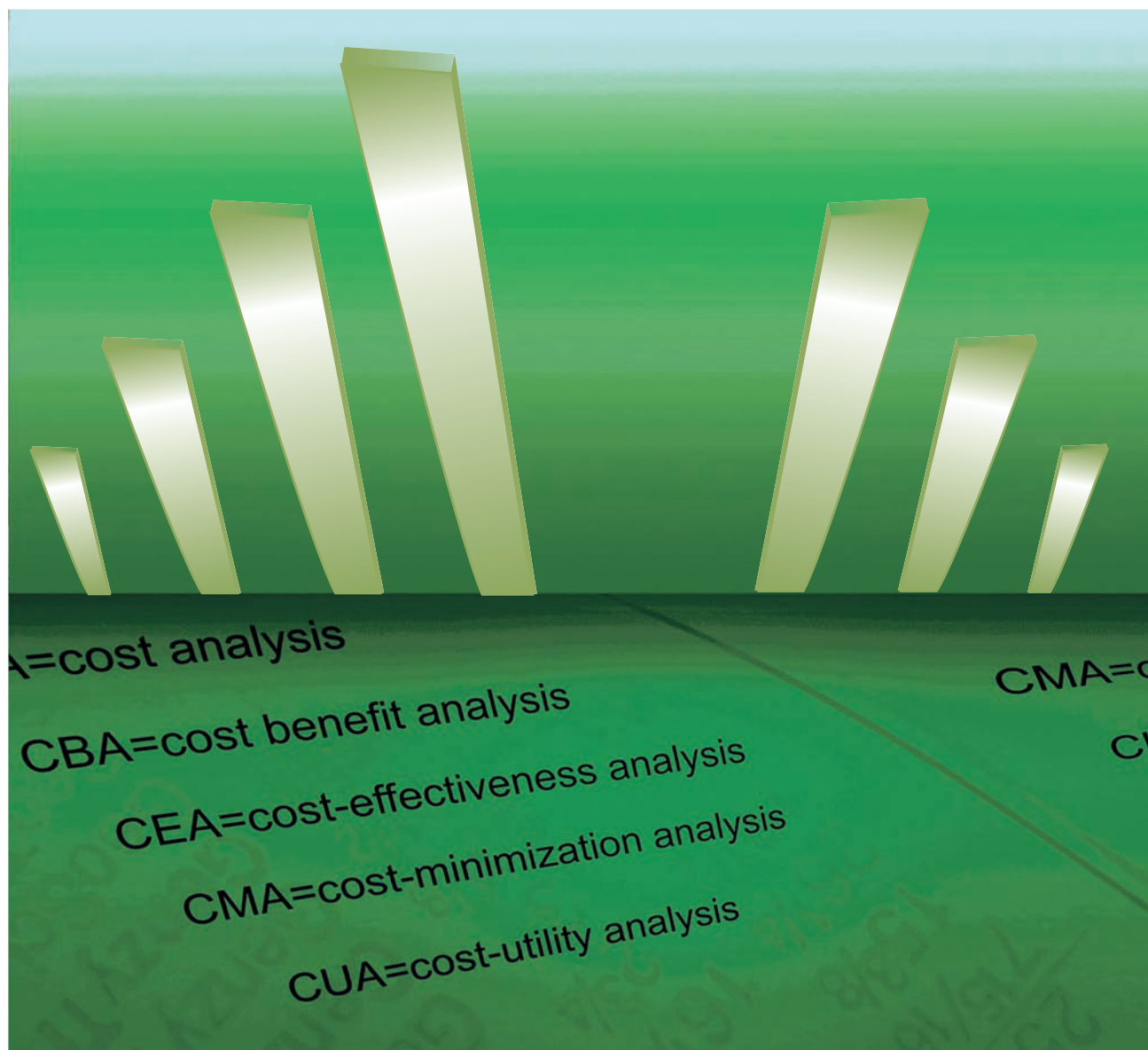


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



PHARMACOECONOMICS. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

ISSN 2070-4909

2017 Vol. 10 No2

www.pharmacoeconomics.ru

- Клинико-экономическая оценка эффективности и безопасности существующей практики проведения периоперационной антибиотикопрофилактики на основе фармакоэпидемиологического исследования в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга
- Применение метода многокритериального анализа принятия решений (MCDA) для разработки инструмента оценки уровня терапевтической ценности (инновационности) оригинальных лекарственных препаратов

№2

Том 10

2017

Редакционная коллегия

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

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

Редакционная коллегия:

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

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

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

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

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

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

Драпкина Оксана Михайловна
чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

Дятлов Иван Алексеевич
акад. РАН, д.м.н., проф. (Оболенск, Россия)

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

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

Инаки Гутierrez-Ибарруза
к.м.н. (Витория-Гастейс, Испания)

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

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

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

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

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

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

Марк Конноли
к.м.н. (Северная Каролина, США)

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

Мусина Нурия Загитовна
к.м.н. (Москва, Россия)

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

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

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

Ростова Наталья Борисовна
проф. (Пермь, Россия)

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

Свистунов Андрей Алексеевич
чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)

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

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

Хохлов Александр Леонидович
чл.-корр. РАН, д.м.н., проф. (Ярославль, Россия)

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.

Перепечатка 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

Содержание:

Оригинальные статьи

3

Гомон Ю. М., Колбин А. С., Сидоренко С. В., Кужель А. М., Репина А. В., Лобзин Ю. В., Балыкина Ю. Е.

Клинико-экономическая оценка эффективности и безопасности существующей практики проведения периоперационной антибиотикопрофилактики на основе фармакоэпидемиологического исследования в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга

11

Погудина Н. Л., Косолапов Е. Г., Коченков Ф. С., Караулов А. В., Бондаренко Н. Л., Блинов Д. В.

Сравнительный анализ минимизации затрат и влияния на бюджет фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих бета-агонистов для лечения астмы

22

Косолапов Е. Г., Коченков Ф. С., Погудина Н. Л., Блинов Д. В., Бондаренко Н. Л., Караулов А. В.

Минимизация стоимости применения комбинированных лекарственных препаратов вилантерол + умеклидиния бромид и олодатерол + тиотропия бромид для базовой поддерживающей терапии хронической обструктивной болезни легких тяжелого и крайне тяжелого течения

30

Косолапов Е. Г., Коченков Ф. С., Погудина Н. Л., Блинов Д. В.

Клинико-экономический анализ применения комбинированного препарата вилантерол + умеклидиния бромид для терапии хронической обструктивной болезни легких тяжелого и крайне тяжелого течения по сравнению с монотерапией препаратом тиотропия бромид

41

Кубаева М. Б., Гуцина Ю. Ш.

Фармакоэкономический анализ стоимости антиретровирусных препаратов, применяемых в терапии ВИЧ-инфицированных пациентов

44

Жукова О. В., Кононова С. В.

Особенности клинико-экономической оценки терапии хронических заболеваний: несоответствие результатов классического фармакоэкономического и социально-экономического анализов

53

Фролов М. Ю., Шаталова О. В.

Фармакоэкономическая оценка применения помалидомида (Имновид) для лечения больных с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой

62

Рудакова А. В., Проценко С. А., Королева И. А.

Фармакоэкономические аспекты иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого

Методология

69

Федяева В. К., Омельяновский В. В., Мусина Н. З., Хачатрян Г. Р., Ивахненко О. И.

Применение метода многокритериального анализа принятия решений (MCDA) для разработки инструмента оценки уровня терапевтической ценности (инновационности) оригинальных лекарственных препаратов

Editorial board

The editor-in-chief

Omelyanovsky V.V.

MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

The assistant managers

to the editor-in-chief

Avksenteva M.V.

MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Members of editorial board

Akimkin V.G.

Ass. Member of RAS, MD, PhD

Bitsadze V.O.

MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Briko N.I.

Acad. of RAS, MD, PhD

Burbello A.T.

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

Drapkina O.M.

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

Dyatlov I.A.

Acad. of RAS, MD, PhD, Prof. (Obolensk, Russia)

Gaykovaya L.B.

MD, PhD (Saint-Petersburg, Russia)

Gromova O.A.

MD, PhD, Prof. (Ivanovo, Russia)

Hohlov A.L.

Member of RAS, MD, PhD, Prof. (Yaroslavl, Russia)

Inaki Gutierrez-Ibarluzea

BSc, MSc, PhD (Vitoria-Gasteiz, Spain)

Isakov V.A.

MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Karpov O.I.

MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Kharit S.M.

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

Kostyuk A.V.

PhD, Prof. (Astana, Kazakhstan)

Kozlov R.S.

MD, PhD, Prof. (Smolensk, Russia)

Makatsaria A.D.

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

Malaev M.G.

PhD (Moscow, Russia)

Mark P. Connolly

PhD (NC, USA)

Morozova T.E.

MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Musina N.Z.

PhD (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)

Rostova N.B.

Prof. (Perm, Russia)

Simbirtsev A.S.

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

Svistunov A.A.

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

Terent'ev A.A.

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

Zagorodnikova K.A.

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

Gomon Yu. M., Kolbin A. S., Sidorenko S. V., Kuzhel' A. M., Repina A. V., Lobzin Yu. V., Balykina Yu. E.

Economic assessment of the effectiveness and safety of the commonly practiced perioperative antibiotic prophylaxis: (based on an earlier epidemiological survey of multidisciplinary hospitals)

12

Pogudina N. L., Kosolapov E. G., Kochenkov F. S., Karaulov A. V., Bondarenko N. L., Blinov D. V.

Comparative Cost-Minimization and Budget-Impact Analysis of Fixed-Dose Inhaled Corticosteroid / Long-acting Beta Agonist Combinations in the Treatment of Asthma

22

Kosolapov E. G., Kochenkov F. S., Pogudina N. L., Blinov D. V., Bondarenko N. L., Karaulov A. V.

Cost-minimization of vilanterol / umeclidinium versus olodaterol / tiotropium in the basic therapy of severe and very severe COPD

31

Kosolapov E. G., Kochenkov F. S., Pogudina N. L., Blinov D. V.

Cost-effectiveness of vilanterol / umeclidinium versus tiotropium in severe and very severe COPD

41

Kubaeva M. B., Guchshina Y. Sh.

Costs of antiretroviral drugs used in the therapy of HIV-infected patients: a pharmacoeconomic analysis

44

Zhukova O. V., Kononova S. V.

Clinical and economic evaluation of chronic disease treatment: a discrepancy between the traditional pharmaco-economic and socio-economic analyses

53

Frolov M. Yu., Shatalova O. V.

Pharmacoeconomic evaluation of pomalidomide (Imnovid) for the treatment of recurrent and refractory multiple myeloma

62

Rudakova A. V., Protchenko S. A., Koroleva I. A.

Pharmacoeconomic aspects of non-small cell lung cancer immunotherapy

Methodology

69

Fedyayeva V. K., Omelyanovskiy V. V., Musina N. Z., Khachatryan G. R., Ivakhnenko O. I.

The use of multi-criterial decision analysis (mcda) for estimating the therapeutic value of innovative drugs

Клинико-экономическая оценка эффективности и безопасности существующей практики проведения периоперационной антибиотикопрофилактики на основе фармакоэпидемиологического исследования в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга

Гомон Ю. М.^{1,2}, Колбин А. С.^{1,3}, Сидоренко С. В.⁴, Кужель А. М.⁵,
Репина А. В.⁵, Лобзин Ю. В.⁴, Балыкина Ю. Е.³

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

² СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

⁴ ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства России», Санкт-Петербург

⁵ ГУ «Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга», Санкт-Петербург

Резюме

Целью исследования является клинико-экономическая оценка эффективности и безопасности существующей практики назначения периоперационной антибиотикопрофилактики. **Материалы и методы.** На основании данных фармакоэпидемиологического исследования, проведенного в четырех многопрофильных стационарах г. Санкт-Петербурга, оценена реальная практика проведения периоперационной антибиотикопрофилактики (ПАП) инфекций области хирургического вмешательства (ИОХВ), которая в абсолютном большинстве случаев (88%) не соответствовала клиническим рекомендациям. Построена модель анализа решений относительно эффективности и безопасности ПАП в реальной практике в сравнении с ПАП в соответствии с клиническими рекомендациями. В качестве критериев эффективности выбраны частота ИОХВ и число случаев предотвращенной антибиотик-ассоциированной диареи (ААД). Проведен анализ «затраты-эффективность». **Результаты.** Стоимость одного случая ПАП, проведенной по протоколу, с учетом прямых и косвенных затрат меньше таковой, используемой в реальной практике, более чем в 3,5 раза (4913,67 руб. и 17837,71 руб., соответственно). Анализ «затраты-эффективность» показал, что стратегия применения ПАП по протоколу доминировала перед стратегией проведения ПАП в реальной практике: при меньших затратах она имела наибольший прирост эффективности. **Выводы.** Для оптимизации потребления АМП с целью ПАП в каждом стационаре необходим периодический фармакоэпидемиологический мониторинг существующей практики проведения ПАП. Соблюдение основных принципов ПАП наряду с мерами инфекционного контроля является одной из возможностей минимизировать затраты, связанные с ее неэффективностью.

Ключевые слова

Периоперационная антибиотикопрофилактика, инфекции области хирургического вмешательства, антибиотик-ассоциированная диарея, анализ «затраты-эффективность».

Статья поступила: 26.05.2017 г.; **в доработанном виде:** 19.06.2017 г.; **принята к печати:** 12.07.2017 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

Гомон Ю. М., Колбин А. С., Сидоренко С. В., Кужель А. М., Репина А. В., Лобзин Ю. В., Балыкина Ю. Е. Клинико-экономическая оценка эффективности и безопасности существующей практики проведения периоперационной антибиотикопрофилактики на основе фармакоэпидемиологического исследования в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2017; 10 (2): 003-011. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.003-011.

ECONOMIC ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF THE COMMONLY PRACTICED PERIOPERATIVE ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS (BASED ON AN EARLIER EPIDEMIOLOGICAL SURVEY OF MULTIDISCIPLINARY HOSPITALS)

Gomon Yu. M.^{1,2}, Kolbin A. S.^{1,3}, Sidorenko S. V.⁴, Kuzhel' A. M.⁵, Repina A. V.⁵, Lobzin Yu. V.⁴, Balykina Yu. E.³

¹ First Pavlov State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Saint-Petersburg

² St. George City Hospital, Saint-Petersburg

³ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg

⁴ Research Institute of Children's Infections, Federal Medico-Biological Agency, Saint-Petersburg

⁵ Territorial Fund of Compulsory Medical Insurance, Saint-Petersburg

Summary

A survey conducted in four hospitals located in the city of St. Petersburg revealed that the commonly used perioperative antibiotic prophylaxis (PAP) did not follow (in 88% of cases) the guidelines approved for national clinical practice. **Aim.** To perform a cost-effectiveness analysis of the commonly practiced PAP among patients with clean, clean-contaminated and contaminated surgical wounds in a multidisciplinary hospital. **Materials and methods.** The PAP cost-effectiveness analysis was performed using the data from a multicenter epidemiological survey and previously conducted studies. The Markov model was used to compare the effectiveness and safety of the commonly used PAP with that recommended by the clinical practice guidelines. The rate of surgical site infection (SSI) and antibiotic-associated diarrhea (AAD) were chosen for the endpoints. **Results.** The costs associated with a single case of PAP according to the clinical practice guidelines was 3.5 times less than that associated with the PAP used in the common practice (RUB 4913,67 and 17837,71 respectively). The present analysis demonstrates that the PAP recommended by the clinical practice guidelines was more cost-effective as compared with the commonly practiced PAP. **Conclusion.** Regular epidemiological monitoring is required to improve effectiveness and safety of the existing PAP practice.

Key words

Perioperative prophylaxis, surgical site infection, cost-effectiveness analysis.

Received: 26.05.2017; **in the revised form:** 19.06.2017; **accepted:** 12.07.2017.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Gomon Yu. M., Kolbin A. S., Sidorenko S. V., Kuzhel' A. M., Repina A. V., Lobzin Yu. V., Balykina Yu. E. Economic assessment of the effectiveness and safety of the commonly practiced perioperative antibiotic prophylaxis: (based on an earlier epidemiological survey of multidisciplinary hospitals). *PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. [FARMACOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya]. 2017; 10 (2): 003-011 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.003-011.

Corresponding author

Address: ul. L. Tolstogo, 6-8, Saint-Petersburg, Russia, 197022.

E-mail address: gomonmd@yandex.ru (Gomon Yu. M.).

Введение

Одной из важнейших причин, приводящих к формированию и распространению антибактериальной резистентности, считается необоснованное и избыточное назначение антимикробных препаратов (АМП). Так, по экспертным оценкам, в стационарных условиях до 20-30% назначений АМП могут быть необоснованными [1]. Для разработки эффективных мероприятий, направленных на оптимизацию структуры потребления АМП и снижение общего объема потребления, необходимы реальные исходные данные, характеризующие состояние проблемы как в области развивающейся антибактериальной резистентности, так и в области назначения и использования антимикробных препаратов [2]. С этой целью в 2014 г. в Санкт-Петербурге под эгидой ФОМС ФГБУ НИИДИ ФМБА совместно с кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ПСПбГМУ им. академика И. П. Павлова было

проведено ретроспективное обсервационное исследование «Повышение эффективности расходования средств обязательного медицинского страхования в медицинских организациях Санкт-Петербурга», в рамках которого в том числе оценивалась реальная практика проведения периоперационной антибиотикопрофилактики (ПАП) инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), частным случаем которых является инфекция области оперативного вмешательства (ИОХВ) [3]. Исследование проведено в четырех стационарах: в СПб ГБУЗ «Александровская больница», СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница», ГБУ «СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе». В исследовании была проанализирована медицинская документация 1978 пациентов, проходивших лечение в указанных стационарах в 2014 г. и получавших антибиотикотерапию. В случае указаний в истории болезни на факт проведения ПАП в инди-

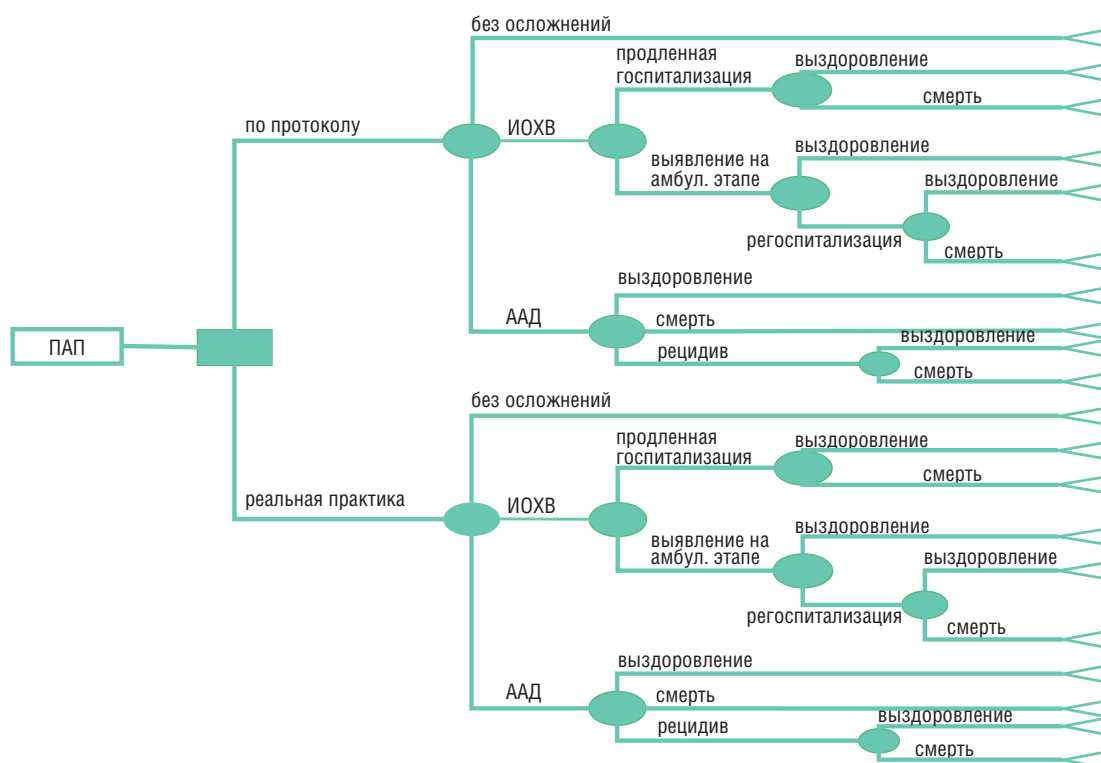


Рисунок 1. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки эффективности и безопасности применения ПАП в реальной практике в сравнении с применением ее по протоколу.

Примечание. Здесь и в других рисунках: ПАП – периоперационная антибиотикопрофилактика; ИОХВ – инфекция области оперативного вмешательства; ААД – антибиотик-ассоциированная диарея.

Figure 1. The mathematical model for the pharmacoeconomic evaluation of the effectiveness and safety of PAP in current practice as compared with the guidelines.

Note. Here and in the following figures: ПАП – perioperative antibiotic prophylaxis; ИОХВ – infection in the area of surgical intervention; ААД – antibiotic-associated diarrhea.

видуальные регистрационные карты пациентов вносились данные касательно диагноза, названия оперативного вмешательства, его длительности, предоперационной оценки состояния пациента по шкале Американской Ассоциации анестезиологов (ASA) [4], класса операционной раны, срочности вмешательства, времени начала и окончания ПАП, названия использовавшихся препаратов и их дозировки. На основании указанных данных рассчитывался индекс риска NNIS (Национальная программа эпидемиологического наблюдения за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи) [5].

Целью исследования является клиничко-экономическая оценка эффективности и безопасности существующей практики назначения ПАП.

Материалы и методы

При методологии клиничко-экономического анализа были использованы отраслевые стандарты «Клиничко-экономического исследования», применяемые в Российской Федерации (РФ) [6-9]. Применяли следующую методологическую схему: обозначение цели исследования; выбор альтернатив; выбор методов анализа; определение затрат (издержки); определение критериев эффективности; выбор исходов; проведение анализа чувствительности; альтернативного сценариев; проведение анализа чувствительности; формирование выводов и рекомендаций [10-12]. При проведении собственно фармакоэкономического анализа был использован анализ эффективности затрат с расчетом соответственного коэффициента (cost-effectiveness – CER). Данные по затратам и эффективности получены в результате применения метода моделирования по Маркову. Формула $CER = \frac{ПЗ}{ЭФ}$ (прямые затраты, деленные на эффективность – ЭФ).

Характеристика затрат и показателей эффективности. При проведении клиничко-экономической оценки ПАП при чистых оперативных вмешательствах использовали модель анализа решений. При построении модели анализа решений были использованы рекомендации международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [9]. Модель анализа решений основана на Федеральных клинических рекомендациях «Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения», МАКМАХ, НАСКИ, 2014 г. [13], сведениях о реальной клинической практике применения ПАП при «чистых» операциях, полученных в рамках кросс-секционного исследования «Повышение эффективности расходования средств обязательного медицинского страхования в медицинских организациях Санкт-Петербурга» [3], а также данных литературных источников.

Стоимость лечения. Был составлен перечень прямых затрат (ПЗ): стоимость ПАП согласно стандартному режиму (далее – по протоколу); стоимость реально применяемых режимов ПАП (далее – в реальной практике); дополнительные затраты, связанные с развитием гнойно-септических осложнений на стационарном этапе; стоимость амбулаторного ведения пациентов в случае выявления инфекции области хирургического вмешательства (ИОХВ) на амбулаторном этапе; стоимость 30-дневных регоспитализаций вследствие развития ИОХВ; дополнительные затраты, связанные с развитием антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) на стационарном этапе; стоимость амбулаторного ведения пациентов в случае рецидива ААД (условия дневного стационара). К косвенным затратам (НПЗ) относили: выплаты по временной утрате трудоспособности; недополученный внутренний валовой продукт (ВВП) вследствие развития временной нетрудоспособности.

Эффективность лечения. Был проведен анализ литературных данных по эффективности и безопасности ПАП. В качестве критерия эффективности выбраны: частота ИОХВ – кумулятивная инцидентность (заболеваемость) ИОХВ среди прооперированных пациентов за период наблюдения; число случаев предотвращенной ААД среди прооперированных пациентов за период наблюдения.

Структура модели. В исследование включены 848 пациентов хирургического, травматологического, урологического, гинекологического профиля обоего пола (415 мужчин и 433 женщины) в возрасте 26-70 лет, которым проводилась ПАП при чистых, условно-чистых и контаминированных операциях. Из них 45,9% были прооперированы в плановом порядке, 54,1% – экстренно. Доля «чистых» операций составила – 28,25%, «условно-чистых» – 65,5%, «контаминированных» – 6,25%. Индекс рисков NNIS (Национальная программа эпидемиологического наблюдения за инфекциями области хирургического вмешательства) составил 0 баллов у 51,9%; 1 балл – у 28,6%; 2 балла – у 16,5%; 3 балла – у 4,8%. При анализе соответствия реальной практике проведения ПАП клиническим рекомендациям выявлено, что 12% случаев проведения ПАП полностью соответствовали клиническим рекомендациям, 19,8% – не соответствовали по срокам, 68,2% – не соответствовали ни по срокам проведения, ни по выбору антимикробных препаратов (АМП). При построении модели (рис. 1) учитывались данные клинических исследований по сравнительной частоте ИОХВ, а также развитию нежелательных явлений (НЯ) в виде антибиотик-ассоциированной диареи у пациентов, получавших ПАП при «чистых», «условно-чистых» и «контаминированных» операциях в виде одной дозы предоперационно (по протоколу) и продленной (более 24 часов) ПАП (в реальной практике).

Источники данных для математического моделирования. Литературные данные о частоте развития антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) у пациентов при назначении АМП в качестве ПАП крайне ограничены. Так, в исследование Carignan A. et al. было включено 7657 пациентов, подвергшихся 8367 хирургическим вмешательствам. Было показано, что в группе пациентов, получавших только одну дозу АМП в качестве ПАП, ААД развилась в 0,73%, у пациентов, получавших продленную ПАП – в 3,41% [14]. Частота рецидивов составляет до 25% [15]. Смертность при ААД у пациентов в возрасте до 70 лет составляет 5,1% [16]. В исследовании Kreisel D. et al. (1995), было показано, что на фоне продленной ПАП при плановых вмешательствах вследствие развития ААД длительность госпитализации удлиняется с 10,2 до 16,5 дней [17]. При расчете прямых затрат на терапию ААД учитывали, что примерно в 25% случаев для купирования симптомов ААД достаточно отмены антибактериальной терапии, вызвавшей НЯ, либо смены на АМП другой группы, а также восполнение дефицита жидкости и электролитов в течение 1-2 дней [15]. В случае отсутствия ответа на проводимую терапию назначается ванкомицин внутрь. Практически у всех пациентов при таком режиме ведения симптомы диареи купируются в течение 5 дней. Альтернативой ванкомицину является прием метронидазола внутрь. Что касается расчета случаев ИОХВ, то в ряде рандомизированных исследований было показано, что введение АМП продолжительностью менее 1 сут. достаточно, и нет оснований для дальнейшего продолжения профилактического введения АМП в плане снижения рисков ИОХВ [18]. Тем не менее в реальной клинической практике часто имеет место продление профилактического введения АМП. В то же время продление профилактического введения АМП увеличивает риски ИОХВ [19-23]. В исследовании De Chiara S. et al. изучалась эффективность пролонгации ПАП у пациентов, прооперированных по поводу чистых и условно-чистых операций [24]. Было показано, что во время стационарного лечения продление ПАП более 24 часов всегда ассоциировано с более высокими рисками ИОХВ вне зависимости от наличия или отсутствия факторов риска (отношение шансов (ОШ) = 3,39; 95% доверительный интер-

вал (ДИ) = 1,11-10,35; $P=0,032$) (16,1% внутригоспитально и 10,5% после выписки в сравнении с 0,6% и 4,3% при проведении ПАП в виде одной инъекции АМП за 30 мин. до разреза, соответственно). Смертность при развитии ИОХВ составляет около 3% [25]. Расчет стоимости режима ПАП, лекарственной терапии ААД, ИОХВ производили, исходя из максимальной зарегистрированной цены АМП с учетом 10% НДС и 10% торговой надбавки. Стоимость дополнительных диагностических процедур, оперативных вмешательств, дополнительных койко-дней в случае развития ИОХВ и ААД рассчитывали, исходя из действующего прейскуранта на оказание платных медицинских услуг ГБУ НИИ СП им. И. И. Джanelидзе в 2017 г. [26]. Случаи регоспитализации пациентов при выявлении глубокой ИОХВ на амбулаторном этапе, а также ведение пациентов амбулаторно (случаи рецидива ААД, а также случаи поверхностной ИОХВ) рассчитывались, исходя из тарифов ФОМС [27].

Непрямые затраты в связи с временной нетрудоспособностью. Согласно п. 1 ч. 1 ст. 7 Федерального закона от 29.12.2006 N 255-ФЗ (ред. от 03.12.2011) «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством», пособие по временной нетрудоспособности при утрате трудоспособности вследствие заболевания или травмы лицу, имеющему страховой стаж 8 и более лет, выплачивается в размере 100% среднего заработка, при этом размер среднего дневного заработка составляет 1632,88 руб. [28-30]. При учете страхового стажа 8 лет и возраста пациентов было сделано допущение о том, что выплаты по временной нетрудоспособности рассчитывались в размере 100% среднего заработка. Среднемесячная заработная плата работников предприятий, учреждений и организаций всех форм собственности в г. Москве [29] составляет 66 562,30 руб./мес.

Недополученный ВВП. При оценке недополученного ВВП исходили из того, что в течение периода временной нетрудоспособности все пациенты (28-70 лет) не вносят вклад в ВВП страны. Подушевой ВВП за 2015 г. – 1505,85 руб./день [29]. Для расчета не прямых затрат, связанных с временной утратой трудоспособности, длительность повторной госпитализации рассчитывали, исходя из средней длительности тарифа ОМС для госпитализированных пациентов с поверхностной инфекцией кожи и мягких тканей (25,8 дня) и глубокой инфекцией (20,21 дня). Длительность временной нетрудоспособности при амбулаторном лечении по поводу поверхностной инфекции кожи и мягких тканей не определена тарифом ОМС и рассчитана как половина от длительности госпитализации по тому же поводу (12,9 дня). Длительность амбулаторного лечения пациентов ААД не определена тарифом ОМС и принята равной длительности госпитализации с КСГ «Хронический колит» (12 дней) [27].

Анализ

Основной сценарий. Стоимость болезни оценена для каждой стратегии лечения пациента целевой группы. Если менее дорогостоящая стратегия оказывалась более эффективной, то она становилась «доминирующей» альтернативой. Если более дорогая альтернатива была более эффективна, то проводился инкрементальный анализ.

Результаты

Основной сценарий. В основном сценарии была оценена стоимость каждой стратегии лечения пациента целевой группы. Были рассчитаны суммарные затраты при применении сравниваемых стратегий. Для всех стратегий горизонт моделирования составил 1 год.

Как видно из данных рисунка 2, при горизонте моделирования 1 год затраты на проведение ПАП в соответствии с протоколом составили 4913,67 руб., для стратегии применения в реальной практике – 17837,71 руб., что превышает расходы при проведении

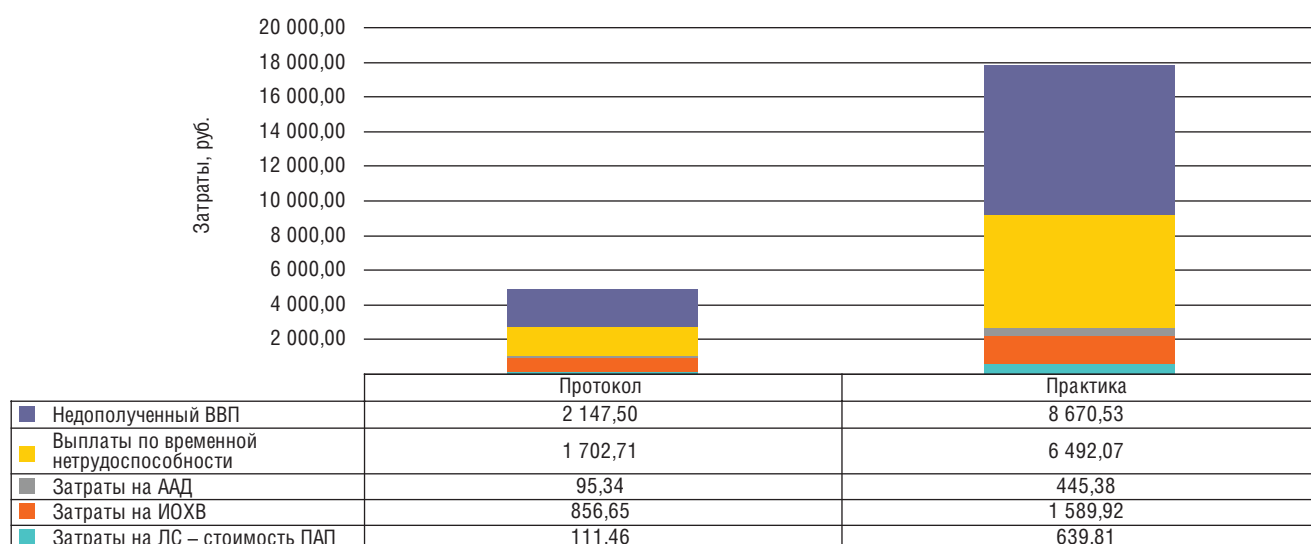


Рисунок 2. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчете на один случай ПАП в год.

Figure 2. Total treatment costs (per case of PAP per year) of using either of the two compared strategies.

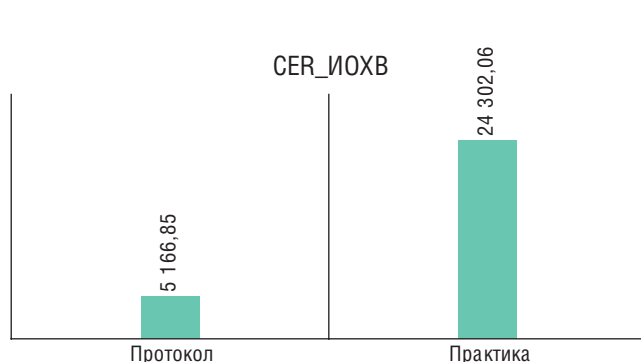


Рисунок 3. Показатель CER (вероятность развития ИОХВ) в группах сравнения, горизонт моделирования – 1 год.

Figure 3. The CER (the probability of SSI) in the compared groups, the modeling horizon is 1 year.

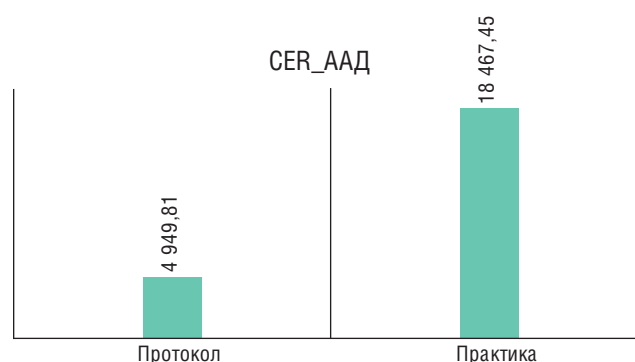


Рисунок 4. Показатель CER (число случаев предотвращенной ААД) в группах сравнения, горизонт моделирования – 1 год.

Figure 4. The CER (the cases of prevented antibiotic-associated diarrhea) in the compared groups, the modeling horizon is 1 year.

ПАП по протоколу. При этом разница возникала вследствие различных затрат на АМП для проведения ПАП, затрат на лечение случаев ИОХВ и ААД, а также выплат по временной утрате трудоспособности и недополученному ВВП. Прямые затраты при проведении ПАП в реальной практике превышали затраты при проведении ПАП по протоколу в 2,5 раза. Следует также отметить разницу в непрямах затратах в группах сравнения. Непрямые затраты при проведении ПАП в реальной практике превышали затраты при проведении ПАП по протоколу в 3,9 раза. В качестве критерия эффективности рассматривали частоту развития ИОХВ и ААД на один случай ПАП. При оценке эффективности относительно показателя «частота ИОХВ» наибольшей эффективностью обладала стратегия проведения ПАП по протоколу: соответствующий показатель эффективности при использовании данной стратегии составлял 4,9% в сравнении со стратегией ПАП в реальной практике 26,6%. Что касается оценки эффективности относительно показателя «число случаев предотвращенной ААД», наибольшей эффективностью также обладала стратегия проведения ПАП по протоколу: количество предотвращенных случаев ААД составляет 22,7 случая (2,68% от всех проведенных ПАП) в сравнении со стратегией применения ПАП в клинической практике. При оценке эффективности, оцениваемой как вероятность развития ИОХВ на один случай ПАП, коэффициенты CER (cost-effectiveness ratio), характеризующие эффективность суммарных общих затрат на терапию одного пациента, для стратегии назначения ПАП по протоколу и в реаль-

ной практике составили 5166,85 и 24302,06, соответственно (рис. 3). При оценке эффективности как предотвращения случая ААД на один случай ПАП коэффициенты CER (cost-effectiveness ratio), характеризующие эффективность суммарных общих затрат на терапию одного пациента, для стратегии назначения ПАП по протоколу и в реальной практике составили 4949,81 и 18467,45, соответственно (рис. 4).

В случае рассмотрения стратегий применения ПАП по протоколу и в реальной практике разница в затратах составила 12924,04 руб. в пользу ПАП в соответствии с клиническими рекомендациями, при этом данная стратегия показала и более высокую эффективность (прирост эффективности был равен 21,7%). При сравнении данных стратегий относительно показателя «частота развития ИОХВ на один случай ПАП», а также показателя «число предотвращенных случаев ААД» можно заключить, что применение в качестве профилактики режима ПАП по протоколу является абсолютно экономически целесообразным с точки зрения соотношения стоимости и эффективности.

Обсуждение

В российских экономических условиях был проведен фармакоэкономический анализ существующей практики применения ПАП в сравнении со стандартами, описанными в федеральных клинических рекомендациях (МАКМАХ, НАСКИ, 2014) [13]. В качестве критерия эффективности использовали частоту развития

ИОХВ, а также число случаев предотвращенной ААД. В расчет входили как прямые, так и непрямые затраты. Проведенный анализ «затраты-эффективность» показал, что с учетом всех затрат стоимость одного случая ПАП по протоколу меньше стоимости ПАП, проводимой в реальной практике в 3,6 раза (4913,67 руб. и 17837,71 руб., соответственно). При этом стратегия применения ПАП по протоколу доминировала над стратегией применения ПАП в реальной практике: при меньших затратах она имела наибольший прирост эффективности. Сопоставление данных о ФЭ оценке стратегий применения ПАП в ранее проведенных исследованиях (Беденков А. В., 2005; Писаренко Д. В., 2013; Елисе-ев А. В., 2016) затруднительно, так как, во-первых, они включали стратегии ПАП только при определенных видах вмешательств (абдоминальная хирургия, урология, офтальмология), во-вторых, на момент проведения двух из трех исследований отсутствовали российские клинические рекомендации по политике применения ПАП (Беденков А. В., 2005; Писаренко Д. В., 2013) [31–33]. Тем не менее общие выводы проведенных исследований сходны: широко распространенная практика проведения prolonged ПАП приводит к значимому повышению как минимум прямых медицинских затрат в аспекте дополнительных расходов на АМП для проведения ПАП.

Что касается зарубежных исследований, посвященных экономическим последствиям развития ИОХВ, сопоставимые данные получены в исследовании Coello R. et al. (Великобритания, 2005), включавшем 67410 оперативных вмешательств. При этом было зарегистрировано 2832 ИОХВ (4,2%), преимущественно за счет поверхностных инфекций. Пролонгация госпитализации достигала 21 дня. Дополнительные расходы в связи с развитием ИОХВ составляли от 959 фунтов (68041,05 руб.) при гистерэктомии до 6103 фунта (433007,85 руб.) при ампутации конечности [34]. В исследовании Janks P. J. et al. (Великобритания, 2014) показано, что каждый случай развития ИОХВ обуславливает дополнительные расходы в размере £5239 (385695 руб.), а койко-день удлинялся с 5 до 17 дней. Предполагаемая финансовая выгода от полной элиминации ИОХВ для всех категорий оперативных вмешательств в 1200-кочном стационаре за 2 года могла бы составить £694007 (51092795,30 руб.) [35].

Особое место в структуре ИОХВ занимают инфекции в травматологической практике. По разным данным, развитие ИОХВ в этой группе пациентов связано с увеличением койко-дня в среднем на две недели, практически вдвое большей частотой регоспитализаций и увеличением прямых медицинских затрат более чем на 300%. Более того, пациенты травматологического профиля имеют большие нарушения двигательной активности в сравнении с пациентами других профилей, что влечет значимое снижение качества жизни этих пациентов [36].

Таким образом, экономические последствия нерационального применения ПАП являются огромным бременем для систем здравоохранения во всем мире. Соблюдение основных принципов ПАП наряду с мерами инфекционного контроля является одной из возможностей минимизировать затраты, связанные с ее неэффективностью.

Выводы:

1. Реальная практика проведения ПАП не соответствует описанной таковой в Федеральных клинических рекомендациях «Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения», МАКМАХ, НАСКИ, 2014 г.) в 88% случаев, по крайней мере, по критерию длительности.

2. Стоимость одного случая ПАП, проведенной по протоколу, с учетом прямых и не прямых затрат меньше таковой, используемой в реальной практике, более чем в 3,5 раза (4913,67 руб. и 17837,71 руб. соответственно).

3. Анализ «затраты-эффективность» показал, что стратегия применения ПАП по протоколу доминировала стратегию проведения ПАП в реальной практике: при меньших затратах она имела наибольший прирост эффективности.

4. Соблюдение основных принципов ПАП наряду с мерами инфекционного контроля является одной из возможностей минимизировать затраты, связанные с ее неэффективностью.

Рекомендации:

1. Выявленные отклонения от федеральных рекомендаций в части выбора АМП для проведения ПАП, а также длительности ПАП требуют проведения дополнительных образовательных программ для хирургов стационаров.

2. Для оптимизации потребления АМП с целью ПАП в каждом стационаре необходим периодический фармакоэпидемиологический мониторинг существующей практики проведения ПАП.

Литература:

1. Насер Н. Р. Принципы оптимизации эмпирической антибактериальной терапии больных с неотложной хирургической патологией в многопрофильном стационаре. Дисс. ... докт. мед. наук, 2015.
2. Голуб А. В., Козлов Р. С. Рациональная антибиотикотерапия – путь к сохранению активности антибиотиков. Врач. Спецвыпуск «Инфекционные болезни». 2015; 1: 4–9.
3. Сидоренко С. В., Колбин А. С., Шляпников С. А. Фармакоэпидемиологическое исследование использования антибактериальных средств в многопрофильном стационаре. Антибиотики и химиотерапия. 2017; 5 (6).
4. Culver et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. Am J Med. 1991; 91: (3B).
5. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. Am J Infect Control. 2003; 31: 481–498.
6. Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения». Приказ №163 Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 27.05.2011.
7. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы Государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. No 145-од. М. 2016.
8. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки Лекарственного препарата. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от «23» декабря 2016 г. No 145-од. М. 2016.
9. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. пособие. Под. ред. А. С. Колбина, С. К., Зырянова, Д. Ю., Белоусова. М. 2013; 42 с.
10. Авксентьев М. А., Герасимов Б. В., Сура М. В. Клинико-экономический анализ (оценка выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи). Под общ. ред. П. А. Воробьева. М. 2004; 404 с.
11. Белоусов Ю. Б. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных Средств. М. 2000; 579 с.
12. Walley T., Haycox A., Boland A. Pharmacoconomics. 2004; 216.
13. Федеральные клинические рекомендации «Принципы организации периоперационной антибиотикопрофилактики в учреждениях здравоохранения», МАКМАХ, НАСКИ, 2014 г.) URL: http://nasci.ru/_resources/directory/198/common/2014_9_PAP_new.pdf (дата обращения 22.05.2017)
14. Carignan A., Allard C., Pépin J. et al. Risk of Clostridium difficile Infection after Perioperative Antibacterial Prophylaxis before and during an Outbreak of Infection due to a Hypervirulent Strain. Clinical Infectious Diseases. 2008; 46: 1838–43.

15. Vaishnavi C. Established and potential riskfactors for Clostridium difficile infection. *Indian J Med Microbiol.* 2009; 27 (4): 289-300.

16. Loo V.G., Poirier L., Miller M.A. et al. A predominantly clonal multiinstitutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2442-9.

17. Kreisel D., Savel T.G., Silver A.L. et al. Surgical antibiotic prophylaxis and Clostridium difficile toxin positivity. *Arch Surg.* 1995; 130: 989-993.

18. McDonald A.H., Cleland H.J., Leung M. et al. Slattery PG. Ring avulsion injuries. *Aust N Z J Surg.* 1999; 69: 514-6.

19. Castella A., Charrier L., Di Legami V. et al. Surgical site infection surveillance: analysis of adherence to recommendations for routine infection control practices. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006; 27: 835-40.

20. Tourmousoglou C.E., Yiannakopoulou E.Ch., Kalapothaki V. et al. Adherence to guidelines for antibiotic prophylaxis in general surgery: a critical appraisal. *J Antimicrob Chemother.* 2008; 61: 214-8.

21. Heineck I., Ferreira M.B., Schenkel E.P. Prescribing practice for antibiotic prophylaxis for 3 commonly performed surgeries in a teaching hospital in Brazil. *Am J Infect Control* 1999; 27: 296-300.

22. Hosoglu S., Sunbul M., Erol S. et al. A national survey of surgical antibiotic prophylaxis in Turkey. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003; 24: 758-61.

23. van Kasteren M.E., Manniën J., Ott A. et al. Antibiotic Prophylaxis and the Risk of Surgical Site Infections following Total Hip Arthroplasty: Timely Administration Is the Most Important Factor. *Clinical Infectious Diseases.* 2007; 44: 921-7.

24. Chiara S. et al. Prolongation of antibiotic prophylaxis after clean and clean-contaminated surgery and surgical site infection. *Minerva Anestesiologica.* 2010; 76 (6): 413-19.

25. Kleven R.M. et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep.* 2007; 122 (2): 160-6.

26. Прейскурант цен на оказание платных медицинских услуг, НИИ СП, 2017. URL: <http://www.emergency.spb.ru/services/paid/328-price/> (дата обращения: 22.05.2017).

27. Генеральное тарифное соглашение, СПб, 2017. URL: <http://www.spboms.ru/> (дата обращения 22.05.2017).

28. Федеральный закон от 29.12.2006 N 255-ФЗ (ред. от 03.12.2011) «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_64871/ (дата обращения 22.05.2017).

29. Федеральная служба государственной статистики. URL: <http://www.gsk.ru/> (дата обращения 22.05.2017).

30. Постановление Правительства РФ от 04.12.2014 №1316 «О предельной величине базы для начисления страховых взносов в Фонд социального страхования Российской Федерации и Пенсионный фонд Российской Федерации с 01 января 2015 года». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_171922/ (дата обращения 22.05.2017).

31. Беденков А.В. Фармакоэпидемиологическая и фармакоэкономическая оценка периоперационной ПАП в абдоминальной хирургии. Дисс. ... канд. мед. наук. М. 2005.

32. Писаренко Д.В. с соавт. Экономическая оценка периоперационной антибиотикопрофилактики у пациентов урологического профиля. *Медицинский альманах.* 2013; 2 (26): 191-194.

33. Елисеев А.В. с соавт. Сравнительный фармакоэкономический анализ и качественная оценка способов ПАП при проведении хирургического лечения катаракты. *Качественная клиническая практика.* 2016; 2: 24-28.

34. Coello R., Charlett A., Wilson J. et al. Adverse impact of surgical site infections in English hospitals. *J Hosp Infect.* 2005; 60 (2): 93-103.

35. Janks P.J. et al. Clinical and economic burden of surgical site infection (SSI) and predicted financial consequences of elimination of SSI from an English hospital. *The journal of hospital infection.* Jan 2014; 86 (1): 24-33.

36. Whitehouse J.D. et al. The impact of surgical-site infections following orthopedic surgery at a community hospital and a university hospital: adverse quality of life, excess length of stay, and extra cost. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002; 23 (4):183-9.

References:

1. Naser N.R. Principles of optimization of empirical antibiotic therapy in patients with urgent surgical pathology in a multidisciplinary hospital. MD diss. [*Printsipy optimizatsii empiricheskoi antibakterial'noi terapii bol'nykh s neotlozhnoi khirurgicheskoi patologiei v mnogoprofil'nom statsionare. Diss. ... dokt. med. nauk. (in Russian)*]. 2015.
2. Golub A.V., Kozlov R.S. *Vrach. Spetsvypusk «Infektsionnye bolezni».* 2015; 1: 4-9.
3. Sidorenko S.V., Kolbin A.S., Shlyapnikov S.A. Farmakoepidemiologicheskoe issledovanie ispol'zovaniya antibakterial'nykh sredstv v mnogoprofil'nom statsionare. *Antibiot Khimioter.* 2017; 5 (6).
4. Culver et al. Surgical wound infection rates by wound class, operative procedure, and patient risk index. *Am J Med.* 1991; 91: (3B).
5. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2003, issued August 2003. *Am J Infect Control.* 2003; 31: 481-498.
6. On approval of the branch standard "Clinico-economic studies. General provisions". Order No. 163 Of The Ministry Of Health Of The Russian Federation of 27.05.2011 [*Ob utverzhdenii otraslevogo standarta «Kliniko-ekonomicheskoe issledovaniya Obshchie polozeniya».* Prikaz №163 Ministerstva Zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 27.05.2011 (in Russian)].
7. Guidelines for the assessment of the impact of the budget in the framework of the program of State guarantees of free rendering to citizens of medical aid. FSBI "ZECKE" Ministry of health of Russia. Approved by order of the fgbi "ZECKE" Ministry of health of Russia from 23 December 2016 No 145-od. [*Metodicheskie rekomendatsii po otsenke vliyaniya na byudzhety v ramkakh realizatsii programmy Gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoi pomoshchi.* FGBU «TsEKKMP» Minzdrava Rossii. Utverzhdeny prikazom FGBU «TsEKKMP» Minzdrava Rossii ot «23» dekabrya 2016 g. No 145-od (in Russian)]. Moscow. 2016.
8. Methodological recommendations for comparative clinical and economic evaluation of a drug. FSBI "ZECKE" Ministry of health of Russia. Approved by order of the fgbi "ZECKE" Ministry of health of Russia from 23 December 2016 No 145-od. [*Metodicheskie rekomendatsii po provedeniyu sravnitel'noi kliniko-ekonomicheskoi otsenki Lekarstvennogo preparata.* FGBU «TsEKKMP» Minzdrava Rossii. Utverzhdeny prikazom FGBU «TsEKKMP» Minzdrava Rossii ot «23» dekabrya 2016 g. No 145-od (in Russian)]. Moscow. 2016.
9. Basic concepts in health technology assessment: method. allowance. Under. edited by A. S. Kolbin, S. K. Zyryanov, D. Yu. Belousov [*Osnovnye ponyatiya v otsenke meditsinskikh tekhnologii: metod. posobie. Pod. red. A.S. Kolbina, S.K. Zyryanova, D.Yu. Belousova (in Russian)*]. Moscow. 2013; 42 s.
10. Avksent'ev M.A., Gerasimov B.V., Sura M.V. Clinical and economic analysis (assessment of the choice of medical technologies and quality management of medical care). Under the General editorship of P.A. Vorobyov [*Kliniko-ekonomicheskii analiz (otsenka vybor meditsinskikh tekhnologii i upravleniya kachestvom meditsinskoi pomoshchi).* Pod obshch. red. P.A. Vorob'eva (in Russian)]. Moscow. 2004; 404 s.
11. Belousov Yu.B. Planning and conduct of clinical trials of medicines [*Planirovaniye i provedeniye klinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv (in Russian)*]. Moscow. 2000; 579 s.

12. Walley T., Haycox A., Boland A. *Pharmacoeconomics*. 2004; 216.
13. Federal clinical recommendations "the Principles of organization of perioperative antibiotic prophylaxis in health care", МАККАН, NAZCA, 2014. URL: http://nasci.ru/_resources/directory/198/common/2014_9_PAP_new.pdf/ (Accessed: 22.05.2017)
14. Carignan A., Allard C., Pépin J. et al. Risk of *Clostridium difficile* Infection after Perioperative Antibacterial Prophylaxis before and during an Outbreak of Infection due to a Hypervirulent Strain. *Clinical Infectious Diseases*. 2008; 46: 1838-43.
15. Vaishnavi C. Established and potential riskfactors for *Clostridium difficile* infection. *Indian J Med Microbiol*. 2009; 27 (4): 289-300.
16. Loo V. G., Poirier L., Miller M. A. et al. A predominantly clonal multiinstitutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2442-9.
17. Kreisel D., Savel T. G., Silver A. L. et al. Surgical antibiotic prophylaxis and *Clostridium difficile* toxin positivity. *Arch Surg*. 1995; 130: 989-993.
18. McDonald A. H., Cleland H. J., Leung M. et al. Slattery PG. Ring avulsion injuries. *Aust N Z J Surg*. 1999; 69: 514-6.
19. Castella A., Charrier L., Di Legami V. et al. Surgical site infection surveillance: analysis of adherence to recommendations for routine infection control practices. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006; 27: 835-40.
20. Tourmousoglou C. E., Yiannakopoulou E. Ch., Kalapothaki V. et al. Adherence to guidelines for antibiotic prophylaxis in general surgery: a critical appraisal. *J Antimicrob Chemother*. 2008; 61: 214-8.
21. Heineck I., Ferreira M. B., Schenkel E. P. Prescribing practice for antibiotic prophylaxis for 3 commonly performed surgeries in a teaching hospital in Brazil. *Am J Infect Control*. 1999; 27: 296-300.
22. Hosoglu S., Sunbul M., Erol S., et al. A national survey of surgical antibiotic prophylaxis in Turkey. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003; 24: 758-61.
23. van Kasteren M. E., Manniën J., Ott A. et al. Antibiotic Prophylaxis and the Risk of Surgical Site Infections following Total Hip Arthroplasty: Timely Administration Is the Most Important Factor. *Clinical Infectious Diseases*. 2007; 44: 921-7.
24. Chiara S. et al. Prolongation of antibiotic prophylaxis after clean and clean-contaminated surgery and surgical site infection. *Minerva Anestesiologica*. 2010; 76 (6): 413-19.
25. Kleven R. M. et al. Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep*. 2007; 122 (2): 160-6.
26. Price list for the provision of paid medical services, research institutes SP, 2017. URL: <http://www.emergency.spb.ru/services/paid/328-price/> (Accessed: 22.05.2017).
27. The General tariff agreement, SPb, 2017. URL: <http://www.spboms.ru/> (Accessed: 22.05.2017).
28. Federal law of 29.12.2006 N 255-FZ (as amended on 03.12.2011) "On compulsory social insurance against temporary disability and in connection with motherhood" URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_64871/ (Accessed: 22.05.2017).
29. Federal state statistics service URL: <http://www.gsk.ru/> (Accessed: 22.05.2017).
30. The decree of the RF Government dated 04.12.2014 No. 1316 "On the limit value base for calculating insurance contributions to the social insurance Fund of the Russian Federation and the Pension Fund of the Russian Federation from January 01, 2015." URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_171922/ (Accessed: 22.05.2017).
31. Bedenkov A. V. Pharmacoepidemiological and pharmacoeconomic evaluation of perioperative DAD in abdominal surgery. PhD diss. [*Farmakoepidemiologicheskaya i farmakoekonomicheskaya otsenka perioperatsionnoi PAP v abdominal'noi khirurgii*. Diss. ...kand. med. Nauk (in Russian)]. Moscow. 2005.
32. Pisarenko D. V. et al. *Meditsinskii al'manakh*. 2013; 2 (26): 191-194.
33. Eliseev A. V. et al. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2016; 2: 24-28.
34. Coello R., Charlett A., Wilson J. et al. Adverse impact of surgical site infections in English hospitals. *J Hosp Infect*. 2005; 60 (2): 93-103.
35. Janks P. J. et al. Clinical and economic burden of surgical site infection (SSI) and predicted financial consequences of elimination of SSI from an English hospital. *The journal of hospital infection*. Jan 2014; 86 (1): 24-33.
36. Whitehouse J. D. et al. The impact of surgical-site infections following orthopedic surgery at a community hospital and a university hospital: adverse quality of life, excess length of stay, and extra cost. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002; 23 (4): 183-9.

Сведения об авторах:

Гомон Юлия Михайловна – к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ; врач-клинический фармаколог СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия». Адрес: ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022. E-mail: gomonmd@yandex.ru.

Колбин Алексей Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ. Адрес: ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург, Россия, 197022; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «СПбГУ». Адрес: 21-я линия, д. 8, В.О., Санкт-Петербург, Россия, 199106. Тел.: +7(812)3386685. E-mail: alex.kolbin@mail.ru.

Сидоренко Сергей Владимирович – д.м.н., профессор, руководитель отдела, ведущий научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГБУ «НИИДИ ФМБА России». Адрес: ул. Профессора Попова, д. 9. Санкт-Петербург, Россия, 197022. Тел./Факс: +7 (812) 2349691. E-mail: niidi@niidi.ru.

Кужель Александр Михайлович – директор ГУ «Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга». Адрес: ул. Коли Томчака, д. 9, лит. А. Санкт-Петербург, Россия, 196084. Тел.: +7(812)7037310. E-mail: tfoms@tfoms.spb.ru.

Репина Александра Валерьевна – заместитель директора ГУ «Территориальный фонд обязательного медицинского страхования Санкт-Петербурга». Адрес: ул. Коли Томчака, д. 9, лит. А. Санкт-Петербург, Россия, 196084. Тел.: +7 (812)7037310. E-mail: tfoms@tfoms.spb.ru.

Лобзин Юрий Владимирович – Заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, директор ФГБУ «НИИДИ ФМБА России». Адрес: ул. Профессора Попова, д. 9. Санкт-Петербург, Россия, 197022. Тел./Факс: +7(812)2349691. E-mail: niidi@niidi.ru.

Балькина Юлия Ефимовна – к.м.н., доцент кафедры математического моделирования энергетических систем ФГБОУ ВО «СПбГУ». Адрес: Университетский пр., 35, Петергоф, Санкт-Петербург, Россия, 198504. Тел.: +7 (812)4287159. E-mail: j.balkina@spbu.ru.

About the authors:

Gomon Yuliya Mikhailovna – PhD, Assistant Professor, Department of clinical pharmacology and evidence-based medicine, First Pavlov State Medical University; clinical pharmacologist, St. George City Hospital. Address: ul. L. Tolstogo, 6-8, Saint-Petersburg, Russia, 197022. E-mail: gomonmd@yandex.ru.

Kolbin Aleksei Sergeevich – MD, Professor, Head of Department of clinical pharmacology and evidence-based medicine, First Pavlov State Medical University. Address: ul. L. Tolstogo, 6-8, Saint-Petersburg, Russia, 197022. Professor, Department of Pharmacology, Saint-Petersburg State University. Address: 21-Line, 8, VO, Saint-Petersburg, Russia, 199106. Tel.: +7(812)3386685. E-mail: alex.kolbin@mail.ru.

Sidorenko Sergei Vladimirovich – MD, Professor, Head of Department of molecular microbiology and epidemiology, Research Institute of Children's Infections, Federal Medico-Biological Agency. Address: ul. Professora Popova, 9, Saint-Petersburg, Russia, 197022. Phone: +7(812)2349691. E-mail: niidi@niidi.ru.

Kuzhel Alexandr Mikhailovich – Head of Territorial Fund of Compulsory Medical Insurance. Address: ul. Koli Tomchaka, 9 A, Saint-Petersburg, Russia, 196084. Phone: +7(812)7037310. E-mail: tfoms@tfoms.spb.ru.

Repina Alexandra Valerievna – Assistant Director, Territorial Fund of Compulsory Medical Insurance. Address: ul. Koli Tomchaka, 9 A, Saint-Petersburg, Russia, 196084. Phone: (812) 703-73-10. E-mail: tfoms@tfoms.spb.ru.

Lobzin Yuri Vladimirovich – MD, Member of the Russian Academy of Science, Professor, Head of Research Institute of Children's Infections, Federal Medico-Biological Agency. Address: ul. Professora Popova, 9, Saint-Petersburg, Russia, 197022. Phone: +7(812)2349691. E-mail: niidi@niidi.ru.

Balykina Yulia Efimovna – PhD, Associate Professor, Department of mathematic simulation, Saint-Petersburg State University. Address: Universitetskiy pr., 35, Peterhof, Saint-Petersburg, Russia, 198504. Tel.: +7(812)4287159. E-mail: j.balykina@spbu.ru.

Сравнительный анализ минимизации затрат и влияния на бюджет фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих бета-агонистов для лечения астмы

Погудина Н. Л.¹, Косолапов Е. Г.¹, Коченков Ф. С.¹,
Караулов А. В.², Бондаренко Н. Л.^{2,3}, Блинов Д. В.⁴

¹ ООО «Независимая исследовательская компания «Разумный выбор», Москва

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва

³ ФГБУЗ «Клиническая больница № 85» Федерального медико-биологического агентства России, Москва

⁴ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Резюме

Практический интерес представляет сравнение фиксированных комбинаций вилантерол + флутиказона фуруат и будесонид + формотерол для определения наиболее предпочтительной комбинации с целью контроля бронхиальной астмы с позиции фармакоэкономики. Цель исследования – определить, какая комбинация фиксированных ингаляционных кортикостероидов и длительно действующих бета-агонистов для лечения астмы является экономически преимущественной в России для лечения бронхиальной астмы средней или тяжелой степени персистирующего течения. **Материалы и методы.** Ретроспективное сравнительное фармакоэкономическое исследование, анализ минимизации затрат и анализ влияния на бюджет. **Результаты.** Сумма прямых медицинских затрат при использовании фиксированных комбинаций вилантерол + флутиказона фуруат и будесонид + формотерол на одного пациента в год составила 29 276 и 40 447 руб., соответственно. Применение фиксированной комбинации вилантерол + флутиказона фуруат приводит к снижению суммы прямых медицинских затрат на 28% по сравнению с препаратом сравнения. При замене фиксированной комбинации будесонид + формотерол на вилантерол + флутиказона фуруат у 100 000 пациентов с бронхиальной астмой в РФ экономия бюджета здравоохранения составит примерно 1 151 512 731 руб. **Заключение.** Результаты нашего анализа показали, что фиксированная комбинация вилантерол + флутиказона фуруат является предпочтительной (строго доминирует) по сравнению с комбинацией будесонид + формотерол.

Ключевые слова

Астма, ингаляционные глюкокортикостероиды, ИГКС, длительно действующие бета-агонисты, ДДБА, вилантерол, флутиказона фуруат, будесонид, формотерол, фиксированная комбинация, анализ минимизации затрат, анализ влияния на бюджет.

Статья поступила: 22.03.2017 г.; в доработанном виде: 28.04.2017 г.; принята к печати: 14.06.2017 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

Погудина Н. Л., Косолапов Е. Г., Коченков Ф. С., Караулов А. В., Бондаренко Н. Л., Блинов Д. В. Сравнительный анализ минимизации затрат и влияния на бюджет фиксированных комбинаций ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих бета-агонистов для лечения астмы. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2017; 10 (2): 12-21. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.012-021.

COMPARATIVE COST-MINIMIZATION AND BUDGET-IMPACT ANALYSIS OF FIXED-DOSE INHALED CORTICOSTEROID / LONG-ACTING BETA-AGONIST COMBINATIONS IN THE TREATMENT OF ASTHMA

Pogudina N. L.¹, Kosolapov E. G.¹, Kochenkov F. S.¹, Karaulov A. V.², Bondarenko N. L.^{2,3}, Blinov D. V.⁴¹ LLC «Independent Research Company «Smart Choice», Moscow² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Moscow³ Clinical Hospital № 85, Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow⁴ Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Health Ministry of Russian Federation, Moscow**Summary**

*Comparative pharmacoeconomic analysis of fixed-dose combinations (FDC) vilanterol / fluticasone furoate vs budesonide / formoterol was needed to identify the preferable FDC for asthma management. **Study objective:** to identify the preferable FDC of inhaled corticosteroid/ long-acting beta agonist combinations (ICS/LABA) for the treatment of moderate or severe asthma in Russia. **Materials and Methods.** Retrospective comparative pharmacoeconomic study; cost-minimization analysis and budget-impact analysis. **Results.** The present analysis shows that the 12-month direct medical costs for the treatment of asthma using vilanterol / fluticasone furoate and budesonide / formoterol are 29,276 and 40,447 RUR per patient, respectively. The direct costs of treatment with vilanterol / fluticasone furoate are less than those for budesonide / formoterol by 28%. The annual health budget savings that result from replacing budesonide / formoterol by vilanterol / fluticasone furoate are 1,151,512,731 RUR per 100,000 patients. **Conclusion.** The present results indicate that the vilanterol / fluticasone furoate FDC is preferable (more beneficial) as compared with the budesonide / formoterol FDC.*

Key words

Asthma, inhaled corticosteroids, ICS, long-acting beta agonists, LABA, vilanterol, fluticasone furoate, budesonide, formoterol, fixed-dose combination, cost-minimization analysis, budget impact analysis.

Received: 22.03.2017; **in the revised form:** 28.04.2017; **accepted:** 14.06.2017.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Pogudina N. L., Kosolapov E. G., Kochenkov F. S., Karaulov A. V., Bondarenko N. L., Blinov D. V. Comparative Cost-Minimization and Budget-Impact Analysis of Fixed-Dose Inhaled Corticosteroid / Long-acting Beta Agonist Combinations in the Treatment of Asthma. PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya]. 2017; 10 (2): 12-21 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.012-021.

Corresponding author

Address: Otkrytoe shosse, 23/6, Moscow, Russia, 107143.

E-mail address: kj78soulpower@yandex.ru (Kosolapov E. G.).

Введение

Согласно определению, принятому международной группой экспертов GINA в 2017 г., бронхиальная астма является гетерогенным заболеванием, обычно характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [1,2]. Бронхиальной астмой страдают по меньшей мере 300 млн пациентов по всему миру (1-18% всего населения в различных странах), поэтому данное заболевание является глобальной медико-социальной проблемой. В 2010-2011 гг. было проведено масштабное эпидемиологическое исследование распространенности хронических респираторных заболеваний в 12 регионах России с участием 7164 взрослых пациентов [3]. Согласно данным этого исследования, распространенность симптомов астмы составила 25,7%, при этом об установленном диагнозе бронхиальной астмы сообщили 6,9% пациентов. Эксперты Российского респираторного общества сообщают, что распространенность бронхиальной астмы среди взрослой популяции в России составляет 5,6-7,3% [4]. Это указывает на возможную гиподиагностику бронхиальной астмы в России.

Заболеваемость бронхиальной астмой имеет устойчивую тенденцию к росту. Так, значительный рост заболеваемости наблюдался во 2-й половине прошлого века [5]. В России заболеваемость бронхиальной астмой прогрессивно возрастает и с 2002 по 2014 г. увеличилась на 20% по первичной обращаемости и на 39% – по показателю общей заболеваемости (рис. 1) [6].

Устойчивому росту заболеваемости бронхиальной астмой могут способствовать аллергизация населения из-за загрязнения окружающей среды, внутридомового воздуха, продуктов питания, широкого распространения курения среди взрослых, что свидетельствует о еще не реализованных мерах борьбы с этим заболеванием [6].

Согласно данным федерального государственного статистического наблюдения, бронхиальная астма является причиной более 2 млн дней временной нетрудоспособности работающего населения России и 4 млн дней госпитализации [7]. В соответствии с международными прогнозами, в 2025 г. в мире будет насчитываться 400 млн пациентов с бронхиальной астмой. Таким образом, бремя бронхиальной астмы является существенным как для пациента, так и для системы здравоохранения.

При этом бронхиальная астма представляет собой управляемую болезнь, поскольку применение современных методов терапии

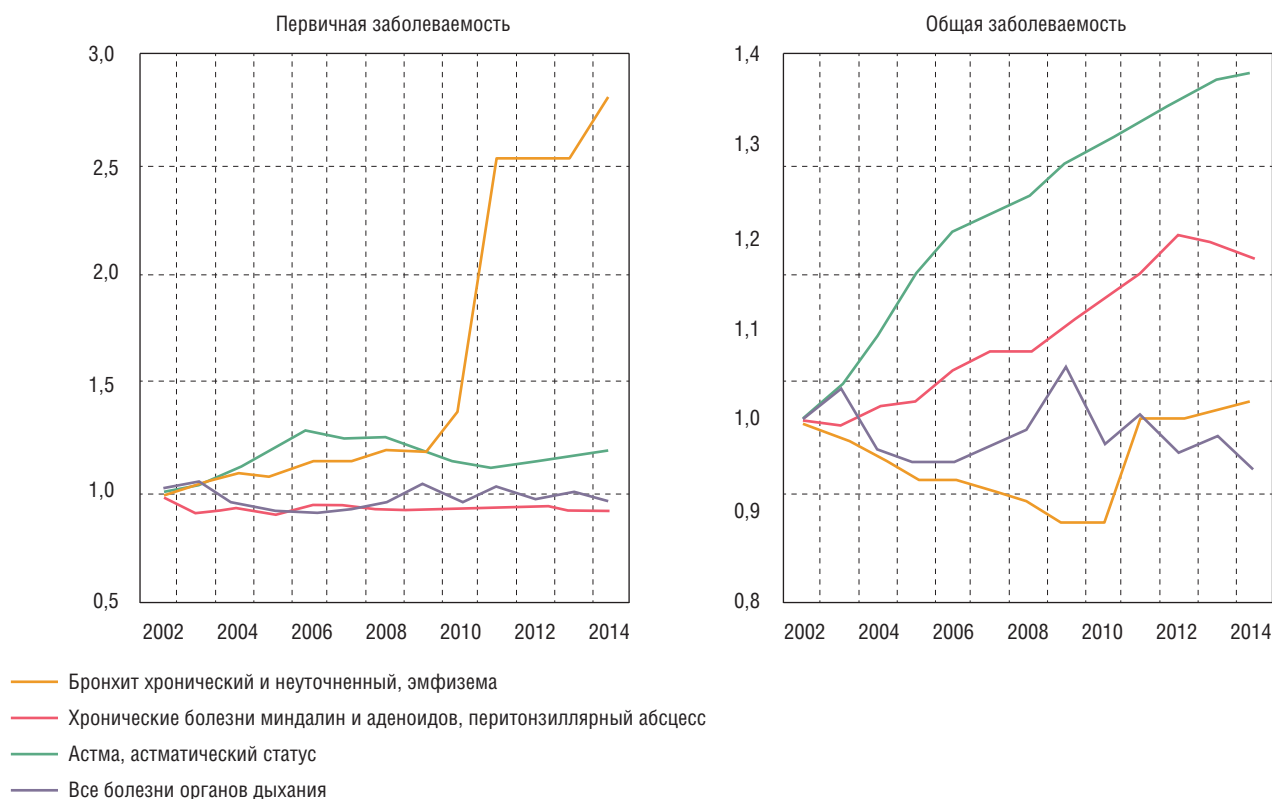


Рисунок 1. Динамика заболеваемости болезнями органов дыхания взрослого населения России.

Примечание: относительные единицы измерения, 2002 год = 1.

Fig. 1. Incidence of respiratory diseases among grown-ups in Russia.

Note: relative unit, 2002 year = 1.

позволяет в полной мере контролировать ее течение, предотвращать снижение качества жизни, а также сокращать количество дней временной нетрудоспособности и госпитализации, что, в свою очередь, ведет к сокращению медицинских и немедицинских затрат [8].

Для лечения бронхиальной астмы широко используются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), доказавшие свою высокую эффективность и безопасность. «Золотым стандартом» лечения персистирующей бронхиальной астмы средней и тяжелой степени тяжести, контроль над которой не удастся достичь применением монотерапии ингаляционными глюкокортикостероидами в низкой дозе, является использование фиксированных комбинаций ИГКС и длительно действующих бета-агонистов (ДДБА) [2,9].

Федеральные клинические рекомендации по бронхиальной астме были пересмотрены в 2016 г. вследствие регулярного обновления международного руководства GINA (Global Initiative for Asthma – Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы) [2]. Согласно пересмотренным рекомендациям, целями терапии бронхиальной астмы являются достижение и поддержание хорошего контроля симптомов бронхиальной астмы в течение длительного времени, а также минимизация рисков будущих обострений бронхиальной астмы, фиксированной обструкции дыхательных путей и нежелательных побочных эффектов терапии. Основным принципом лечения бронхиальной астмы является ступенчатый подход с увеличением объема терапии при отсутствии контроля и/или наличии факторов риска и снижении объема терапии при достижении и сохранении стабильного контроля и отсутствии факторов риска (рис. 2). Каждая ступень включает варианты терапии, которые могут служить альтернативами при выборе поддерживающей терапии бронхиальной астмы, хотя и не являются одинаковыми по эффективности. Выбор объема терапии, соответствующего той

или иной ступени, зависит от выраженности клинических проявлений. В Рекомендации внесено определение тяжести бронхиальной астмы у пациентов, получающих лечение. Она оценивается ретроспективно, исходя из необходимого для контроля бронхиальной астмы объема терапии. Легкая бронхиальная астма – это бронхиальная астма, которая хорошо контролируется терапией ступеней 1 и 2, то есть только изолированным применением короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) по потребности или совместно с низкими дозами ИГКС, или антилейкотриеновыми препаратами, или кромоны (педиатрическая практика и особые показания). Среднетяжелая бронхиальная астма – это бронхиальная астма, которая хорошо контролируется терапией ступени 3, то есть низкими дозами ИГКС/ДДБА. Тяжелая бронхиальная астма – это бронхиальная астма, требующая терапии ступеней 4 и 5, то есть высокими дозами ИГКС + ДДБА (ступень 4) с добавлением и/или таргетной терапии (анти-IgE-терапия), и/или низких доз системных глюкокортикостероидов (СГКС), и/или других препаратов для того, чтобы сохранить контроль (ступень 5), или же это бронхиальная астма, которая остается неконтролируемой, несмотря на перечисленную терапию [2,10].

Также существует несколько фенотипов бронхиальной астмы, при которых с большой вероятностью будет иметь место сниженный ответ на монотерапию ИГКС: бронхиальная астма курильщика; бронхиальная астма в сочетании с ожирением; сочетание бронхиальной астмы с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и др. Для этих пациентов лучшей стратегией длительной терапии бронхиальной астмы является назначение комбинированных препаратов ИГКС + ДДБА или в качестве альтернативы ИГКС + антилейкотриеновые препараты [10].

Фармакоэкономические особенности фиксированных комбинаций ИГКС + ДДБА, зарегистрированных ранее, хорошо изу-

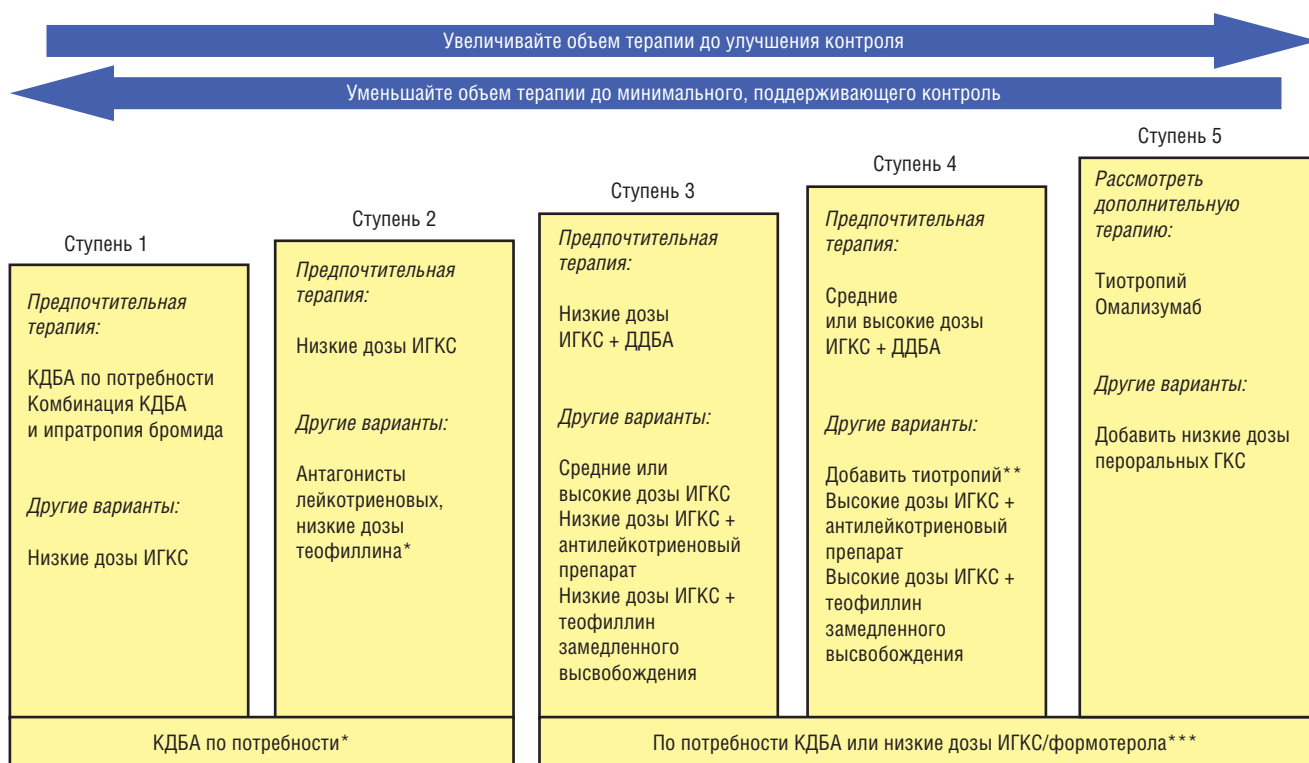


Рисунок 2. Ступенчатая терапия бронхиальной астмы: место комбинации ИГКС + ДДБА.

Примечания:

* Регулярное назначение β_2 -агонистов как короткого, так и длительного действия не рекомендуется в отсутствие регулярной терапии ИГКС;

** Тиотропий в ингаляторе, содержащем раствор, зарегистрирован в РФ для лечения пациентов старше 18 лет с сохраняющимися симптомами на фоне приема ИГКС или ИГКС + ДДБА;

*** Если пациент получает терапию фиксированными комбинациями будесонид + формотерол или беклометазон + формотерол в низких дозах, возможно применение тех же препаратов для купирования симптомов, то есть в режиме единого ингалятора (только для пациентов старше 18 лет);

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды;

ДДБА – длительно-действующие бета-агонисты.

Fig. 2. Stepwise therapy of bronchial asthma: indications for ICS + LABA.

Notes:

* Regular use of β_2 -agonists of short or long-term action is not recommended in the absence of regular therapy with ICS;

** Tiotropium in the form of a solution containing inhaler is registered in the Russian Federation for the treatment of patients older than 18 years with persistent symptoms on the background of ICS or ICS / LABA therapy;

*** If the patient receives fixed combinations of budesonide / formoterol or beclomethasone / formoterol in low doses, the same medications can be used to relieve symptoms, i.e. in a single inhaler mode (only for patients over 18 years old);

ИГКС – inhaled glucocorticosteroids;

ДДБА – long-acting beta-agonists.

чен. В частности, в 2010 г. была разработана фармакоэкономическая модель ОПТИМА, позволяющая производить сравнение основных ингаляционных противоастматических препаратов при изменении переменных исходных данных [7]. Однако с того времени были разработаны и зарегистрированы инновационные комбинированные препараты. Так, в 2014 г. в России зарегистрирован лекарственный препарат вилантерол + флутиказона фураат (Релвар Эллипта®) – фиксированная комбинация ДДБА + ИГКС. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики действующих веществ этого препарата позволяют использовать препарат в режиме один раз (одна ингаляция) в сутки [11].

Наибольшую долю в структуре потребления (по доле рынка) комбинированных противоастматических препаратов ИГКС + ДДБА занимает фиксированная комбинация будесонид + формотерол. В связи с этим практический интерес представляет сравнение данных комбинаций для определения наиболее предпочтительной терапии для контроля бронхиальной астмы с позиции фармакоэкономики.

Цель исследования – определить, какой из сравниваемых препаратов – вилантерол + флутиказона фураат или будесонид +

формотерол, является экономически преимущественным в России препаратом для лечения бронхиальной астмы средней или тяжелой степени персистирующего течения.

Рабочая гипотеза исследования: при сопоставимой эффективности стоимость фиксированной комбинации вилантерол + флутиказона фураат в расчете на курс терапии меньше, чем средневзвешенная стоимость препарата будесонид + формотерол, что приводит сокращению (экономии) суммы прямых медицинских затрат по сравнению с применением препарата будесонид + формотерол.

Материалы и методы

Фармакоэкономический анализ проводился в рамках ретроспективного сравнительного фармакоэкономического исследования. Анализ минимизации затрат и влияния на бюджет включал три основных этапа:

1. Оценка эффективности;
2. Расчет и сравнение прямых медицинских затрат;
3. Представление полученных результатов в виде анализа минимизации затрат, влияния на бюджет и соотношения «затраты-эффективность».

Лекарственная форма, дозировка	Средняя цена упаковки, руб./уп.	Стоимость ингаляции, руб./инг.	%	Стоимость в сутки, руб./сут.
Ингалятор дозированный 160 мкг 120 доз	2 244	19	48	61
Ингалятор дозированный 160 мкг 60 доз	1 266	21	38	69
Капсулы с порошком для ингаляций 200 мкг + 12 мкг 120 доз	1 078	9	7	29
Порошок для ингаляций 160+4,5 мкг 60 доз	1 055	18	4	57
Порошок для ингаляций 160+4,5 мкг 120 доз	2 139	18	3	58
Средневзвешенная стоимость: в сутки, руб.				61
в год, руб.				22 340

Таблица 1. Результаты расчета средневзвешенной стоимости комбинированного препарата будесонид + формотерол, используемого в средних дозах.

Table. 1. Calculation of the weighted average costs of the budesonide / formoterol combination used in medium doses.

Сведения о клинической эффективности были получены на основании анализа данных опубликованных клинических исследований и мета-анализов. Целенаправленный поиск мета-анализов и рандомизированных клинических исследований (РКИ) проводили в базах данных PubMed, Scopus, Cochrane Database и elibrary.ru по ключевым терминам “asthma”, “vilanterol”, “fluticasone furoate”, “budesonide”, “formoterol”, “inhaled corticosteroid”, “ICS”, “long-lasting beta-agonist”, “LABA”, “combination”, “ICS + LABA”, “ICS + LABA combination”, “Mixed treatment comparison”. Поиск ограничили научными статьями, опубликованными на английском и русском языках. Кроме того, проводили поиск резюме и тезисов, представленных на международных конгрессах.

Для анализа прямых медицинских затрат использовали данные о режиме применения препаратов, их стоимости, а также данные о частоте и стоимости тяжелых обострений бронхиальной астмы. Режим применения сравниваемых препаратов определяли в соответствии с их инструкциями по медицинскому применению, а также на основании опубликованных клинических и наблюдательных исследований и клинических рекомендаций. Стоимость определяли на основании цены сравниваемых препаратов и их доли в рамках объявленных в 2016 г. аукционов. Также использовали данные о стоимости других препаратов, применяемых для лечения бронхиальной астмы в анализируемой популяции пациентов.

Полученные результаты представляли в виде минимизации затрат на одного пациента в год, а также влияния на бюджет системы здравоохранения при замене препарата будесонид + формотерол на вилантерол + флутиказона фуроат в целевой популяции пациентов с бронхиальной астмой.

Результаты и обсуждение

Оценка эффективности

В результате целенаправленного научного информационного поиска был обнаружен мета-анализ клинических исследований Svedsater H. et al. (2016), в котором сопоставлены анализируемый препарат и препарат сравнения [12]. Также было найдено проведенное в Японии прямое сравнительное клиническое исследование Hozawa S. et al. (2016) фиксированных комбинаций будесонид + формотерол и вилантерол + флутиказона фуроат [13]. Однако данное клиническое исследование было исключено из рассмотрения на предмет оценки эффективности из-за ограничения количества пациентов (по 15 пациентов в группе сравнения) и продолжительности наблюдения (4 недели).

Согласно данным мета-анализа Svedsater H. et al., эффективность комбинации вилантерол + флутиказона фуроат в режиме один раз в сутки сопоставима с эффективностью комбинации будесонид + формотерол дважды в сутки [12]. В частности, по таким критериям эффективности, как пиковая скорость выдоха (ПСВ, англ. Peak Expiratory Flow, PEF), объем форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ1, англ. Forced Expiratory Volume in 1 s, FEV₁) и результатам заполнения опросника качества жизни при астме (ОЖЖА, англ. Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ) фиксированная комбинация вилантерол + флутиказона фуроат в дозировке

22/92 мкг продемонстрировала не меньшую эффективность (non-inferiority) с вероятностью $\geq 94\%$, $\geq 98\%$ и 90% , соответственно. В дозировке комбинации вилантерол + флутиказона фуроат 22 + 184 мкг также была продемонстрирована не меньшая эффективность в сравнении с комбинацией будесонид + формотерол с вероятностью $>99\%$ по показателям ПСВ и ОФВ1 (показатель AQLQ не оценивался вследствие отсутствия данных). Данных о количестве обострений было недостаточно для сопоставления комбинаций.

Исходя из этого, ввиду ограниченного количества иных доказательств наличия различий в эффективности, с целью проведения фармакоэкономического анализа влияния на бюджет предполагали, что сравниваемые комбинированные препараты сопоставимы между собой по таким критериям эффективности, как балл AQLQ, частота обострений, частота достижения полного продолжительного контроля симптомов и воспалительного процесса при бронхиальной астме.

Расчет и сравнение прямых медицинских затрат

Была определена стоимость суточных доз фиксированных комбинаций вилантерол + флутиказона фуроат. Поскольку в РФ на момент проведения исследования был зарегистрирован только один комбинированный препарат вилантерол + флутиказона фуроат (Релвар Эллипта®), использовались данные по этому лекарственному средству. Средняя доза по флутиказона фуроату составляет 92 мкг. Стоимость суточной дозы при цене упаковки Релвара Эллипта 22/92 мкг №30 в 1580,36 руб. составляет 53 руб./сут. Высокая доза по флутиказона фуроату составляет 184 мкг. В этом случае стоимость суточной дозы при цене упаковки Релвара Эллипта 22/184 мкг №30 в 1896,73 руб. составляет 66 руб./сут.

Будесонид + формотерол может применяться как в качестве только поддерживающей терапии, так и в качестве поддерживающей терапии с купированием симптомов («единый ингалятор»). В базовом сценарии расчетов соотношение количества пациентов, которые в текущей практике получают будесонид + формотерол в режиме «единого ингалятора», количества пациентов, получающих препарат в режиме стабильных средних доз, и количества пациентов, использующих данную комбинацию в режиме стабильных высоких доз, принимали равным 2:1:2, соответственно.

Расчет средних доз для поддерживающей терапии основывался на данных клинических руководств. В соответствии с клиническими руководствами по лечению бронхиальной астмы средняя суточная доза по будесониду составляет от 500 до 800 мкг [14]. Для расчетов базового сценария фармакоэкономического анализа использовали среднюю суточную дозу 650 мкг. Таким образом, с учетом среднего количества ингаляций в сутки, которые необходимы для достижения средней суточной дозы, а также с учетом того, что средние дозы достигаются ингалятором с количеством будесонида в одной ингаляции 160 или 200 мкг (среднее количество ингаляций в сутки составило 3,3), стоимость лекарственного препарата в сутки составила 61 руб. (табл. 1). При расчете высоких доз будесонида в составе фиксированной комбинации будесонид

Лекарственная форма, дозировка	Средняя цена упаковки, руб./уп.	Стоимость ингаляции, руб./инг.	%	Стоимость в сутки, руб./сут.
Ингалятор дозированный 160 мкг 120 доз	2 244	19	38	122
Ингалятор дозированный 160 мкг 60 доз	1 266	21	30	137
Капсулы с порошком для ингаляций 400 мкг + 12 мкг 120 доз	1 265	11	14	34
Капсулы с порошком для ингаляций 200 мкг + 12 мкг 120 доз	1 078	9	6	58
Ингалятор дозированный 320+9 мкг 60 доз	1 843	31	5	100
Порошок для ингаляций 160+4,5 мкг 60 доз	1 055	18	3	114
Порошок для ингаляций 160+4,5 мкг 120 доз	2 139	18	3	116
Порошок для ингаляций 320 мкг + 9 мкг 60 доз	1 930	32	1	105
Средневзвешенная стоимость в сутки, руб.				109
в год, руб.				39 704

Таблица 2. Результаты расчета средневзвешенной стоимости комбинированного препарата будесонид + формотерол, используемого в высоких дозах.

Table 2. Calculation of the weighted average costs of the budesonide / formoterol combination used in high doses.

Лекарственная форма, дозировка	Средняя цена упаковки, руб./уп.	Стоимость ингаляции, руб./инг.	%	Стоимость в сутки, руб./сут.
Ингалятор дозированный 160 мкг 120 доз	2 244	19	48	81
Ингалятор дозированный 160 мкг 60 доз	1 266	21	38	91
Порошок для ингаляций 160+4,5 мкг 60 доз	1 055	18	4	76
Порошок для ингаляций 160+4,5 мкг 120 доз	2 139	18	3	77
Средневзвешенная стоимость в сутки, руб.				84
в год, руб.				30 797

Таблица 3. Результаты расчета средневзвешенной стоимости препарата будесонид + формотерол, применяемого в режиме «единого ингалятора».

Table 3. Calculation of the weighted average costs of the budesonide / formoterol combination used as a “single inhaler”.

+ формотерол для поддерживающей терапии бронхиальной астмы также руководствовались клиническим руководством [14]. Согласно данному документу, средняя суточная доза по будесониду составляет от 800 до 1600 мкг. Установлено, что при применении фиксированных высоких доз комбинированного препарата будесонид + формотерол имеется склонность к более частому применению более высоких доз (1600 мкг), в т.ч. в клинических исследованиях [15]. Поэтому для расчетов базового сценария использовали ориентировочную суточную дозу 1300 мкг будесонида. С учетом того, что высокую суточную дозу можно достигнуть с применением лекарственных препаратов, содержащих как 160 мкг (200 мкг), так и 320 мкг (400 мкг), средневзвешенная стоимость составила 109 руб. При этом среднее количество ингаляций в сутки составило 6,5 для дозы 160 мкг и 3,3 для дозы 320 мкг на одну ингаляцию (**табл. 2**).

Режим использования комбинации будесонида и формотерола для поддерживающей терапии и купирования симптомов (режим «единый ингалятор») был изучен в ряде клинических исследований. Результаты клинических исследований, в которых применялись низкие дозы будесонида в комбинации с формотеролом, во внимание не принимались. Средняя суточная доза по будесониду, применяемая в вошедших в анализ клинических исследованиях, колебалась от 580 до 760 мкг [16,17]. При этом среднее количество дополнительных ингаляций комбинации будесонид + формотерол в сутки в исследованиях STAY (n=925), STEAM (n=355), STEP (n=947), COSMOS (n=1067), SMILE (n=1113), COMPASS (n=1107), AHEAD (n=1154), EuroSMART (n=8424) составило 1,0; 1,03; 0,91; 0,6; 1,0; 0,6; 0,5; 0,6-0,9, соответственно [18-20,22-25].

Для базового сценария использовали среднюю суточную дозу в режиме «единого ингалятора» 689 мкг. Именно эта средняя доза комбинированного препарата будесонид + формотерол была по-

лучена пациентами, включенными в сравнение с препаратом ви-лантерол + флутиказона фураат в дозе 25 мкг + 100 мкг по номинальной дозе или 22 мкг + 92 мкг по доставленной [13]. Средневзвешенная стоимость терапии в сутки составила 81 руб. Для достижения средней суточной дозы могут быть использованы препараты с дозой по будесониду 160 мкг или 200 мкг, а количество ингаляций в сутки составляет 4,3 (**табл. 3**).

Также были оценены другие компоненты прямых медицинских затрат, такие как затраты на препараты для купирования приступов, госпитализации, другие препараты. При ведении пациентов с персистирующей бронхиальной астмой средней и тяжелой степени тяжести, помимо затрат на сравниваемые препараты, могут иметь место затраты, связанные с вызовом скорой медицинской помощи (СМП) и госпитализацией по причине тяжелого обострения бронхиальной астмы, а также с применением препаратов для купирования симптомов при возникновении приступов астмы. Кроме этого, пациенты должны регулярно посещать лечащего врача с целью динамического амбулаторного наблюдения, оценки состояния, а также выписки рецептов. Для расчета затрат, связанных с амбулаторными посещениями врача, делали предположение, что количество таких посещений вне зависимости от причин составляло шесть в год.

Эти затраты являлись константными в сравниваемых практиках лечения пациентов с применением комбинированных препаратов будесонид + формотерол и вилантерол + флутиказона фураат. При рассмотрении этих постоянных видов затрат, ввиду отсутствия достоверных данных, делали допущения. В частности, частота тяжелых обострений бронхиальной астмы, по данным разных исследований, может достигать 15% в год, при этом количество вызовов СМП обычно больше, так как госпитализацией заканчиваются не все вызовы СМП. Количество амбулаторных посещений в среднем на одного пациента в год принимали рав-

Категория затрат	Частота	Стоимость	Стоимость на одного пациента в среднем, руб.
Обострения БА	15%	26 944 руб. за законченный случай (по КСГ № 170 КЗ = 1,11)	4 042
СМП	20%	1 820 руб. за один вызов	364
Амбулаторные посещения врача	6 посещений в год	376 за одно посещение	2 257
Сальбутамол	4 ингаляции в сутки	~1 руб. за одну ингаляцию (исходя из цены упаковки по 200 ингаляций – 202 руб.)	1 460
Сумма			8 123

Таблица 4. Прямые медицинские затраты на одного пациента в год.

Примечание. БА – бронхиальная астма; СМП – скорая медицинская помощь; КСГ – клинко-статистическая группа.

Table 4. Direct annual medical costs per patient.

Note. БА – bronchial asthma; СМП – emergency service; КСГ – clinical-statistical group.

МНН, уровень доз	Доля пациентов, %	Стоимость
Комбинация будесонид + формотерол		
«Единый ингалятор»	40	84 руб./сут.
Средние дозы	20	61 руб./сут.
Высокие дозы	40	109 руб./сут.
Средневзвешенная в сутки		90 руб.
– в год		32 668 руб.
– с учетом постоянных затрат:		40 791 руб.
Комбинация вилантерол + флутиказона фураат		
Средние дозы	60	53 руб./сут.
Высокие дозы	40	66 руб./сут.
Средневзвешенная в сутки		58 руб.
– в год		21 153 руб.
– с учетом постоянных затрат		29 276 руб.
Экономия при использовании комбинации вилантерол + флутиказона фураат, руб.		11 515 руб.
Экономия при использовании комбинации вилантерол + флутиказона фураат, %		28%

Таблица 5. Результаты анализа минимизации стоимости и влияния на бюджет сравниваемых препаратов.

Table 5. Cost minimization and budget impact analysis for the two compared drug combinations.

ным 6, то есть один раз в 2 месяца. Количество ингаляций сальбутамола в сутки преднамеренно завышали, так как его влияние на общую стоимость является малозначительным. При рассмотрении практики использования режима «единого ингалятора» затраты на сальбутамол вычитали из суммы общих затрат. Суммируя затраты на одного пациента, в среднем получили 8 123 руб. в год (табл. 4).

Анализ минимизации стоимости влияния на бюджет

Расчет производили с учетом константных затрат, значение которых при применении сравниваемых препаратов не различается, но увеличивает общую сумму затрат, снижая тем самым относительную разницу (экономия затрат в %). Стоимость терапии с использованием комбинации фиксированных доз будесонида и формотерола на пациента в год составила 40 791 руб., в то время как с использованием комбинации фиксированных доз вилантерол и флутиказона фураата – 29 276 руб. (табл. 5). Экономия при использовании комбинированного препарата вилантерол + флутиказона фураат составила 11 515 руб. на пациента в год, что на 28% ниже суммы годовых затрат при использовании комбинированного препарата будесонид + формотерол.

Для того, чтобы оценить масштабы экономии затрат бюджета от включения препарата в перечень ЖНВЛП и ОНЛС и при применении комбинированного препарата вилантерол + флутиказона

фураат у той части больных бронхиальной астмой, которым он может быть назначен вместо комбинации будесонид + формотерол, провели оценку количества соответствующих пациентов.

При пересчете количества закупленных в 2016 г. упаковок комбинированного препарата будесонид + формотерол, с учетом количества ингаляций и допущения о полной комплаентности (то есть все пациенты получают терапию постоянно без прерывания курса лечения), количество пациентов составляло от 130 000 до 170 000 (в среднем ~150 000). Предполагали, что в течение первого года 20% пациентов от общего количества, которым в настоящее время предписывается комбинация будесонид + формотерол, станут получать комбинацию вилантерол + флутиказона фураат. В абсолютных цифрах их количество составит 30 000 пациентов. При этом большей частью это будут пациенты, которым впервые будет назначена комбинированная терапия ИГКС + ДДБА, в то время как те пациенты, которые уже получают комбинацию будесонид + формотерол, и ее применение их удовлетворяет, будут продолжать ее использование. Таким образом, в течение первого года после включения комбинированного препарата вилантерол + флутиказона фураат (Релвар Эллипта®) в перечни ЖНВЛП и ОНЛС, экономия бюджета на обеспечение пациентов с бронхиальной астмой необходимыми противоастматическими лекарственными препаратами составит 345 453 819 руб., что, в свою очередь, составляет 35% от затрат на лекарственные препараты

и 28% от суммы затрат на ведение пациентов с бронхиальной астмой, включая затраты, связанные с обострениями бронхиальной астмы.

Таким образом, в ходе данного исследования показаны фармакоэкономические преимущества комбинации вилантерол + флутиказона фуруат в дозированном порошковом ингаляторе в ведении пациентов с бронхиальной астмой. Следует отметить, что данный препарат (Релвар Эллипта®) является первым представителем поколения комбинированных препаратов ИГКС + ДДБА с 24-часовым действием. Препарат выпускается в форме инновационного дозированного порошкового ингаляционного устройства Эллипта®, содержащего в 1 дозе 22 мкг вилантерола и 92 или 184 мкг флутиказона фуруата [11]. Вилантерол демонстрирует высокую селективность в отношении β_2 -адренорецепторов, сопоставимую с таковой сальметерола, и вместе с тем превосходит сальметерол по времени начала действия ($5,8 \pm 0,5$ и $15,2 \pm 0,6$ мин., соответственно) [26]. Флутиказона фуруат является синтетическим фторсодержащим глюкокортикостероидом с выраженным противовоспалительным действием. Аффинность флутиказона фуруата к глюкокортикостероидным рецепторам выше, чем у флутиказона пропионата и мометазона фуруата [27]. Пероральная биодоступность нового ИГКС низкая и составляет 1,26% [28]. Как уже было указано выше, вилантерол и флутиказона фуруат сохраняют активность в течение 24 часов, что определяет возможность их однократного приема и выгодно отличает данный препарат от других комбинаций ИГКС + ДДБА [28,29].

С учетом сопоставимого профиля эффективности с другими комбинациями ИГКС + ДДБА в рамках данного исследования препарат подтвердил свои фармакоэкономические преимущества в терапии пациентов с бронхиальной астмой в России.

Полученные результаты соответствуют таковым в других странах. Так, анализ минимизации затрат и влияния на бюджет подтвердил преимущества фиксированной комбинации вилантерола и флутиказона фуруата в лечении бронхиальной астмы и ХОБЛ в Словении. Сравнение проводили с комбинациями флутиказона пропионат + сальметерол, будесонид + формотерол и беклометазона дипропионат + формотерол. Авторы исследования сделали вывод, что внедрение новой комбинации вилантерола и флутиказона фуруата, применяемой 1 раз в сутки, может снизить затраты на лечение астмы в течение первых трех лет после начала использования, а также может снизить общие затраты на лечение ХОБЛ [30,31].

Заключение

С позиции фармакоэкономики комбинированный препарат вилантерол + флутиказона фуруат порошок для ингаляций дозированный 22 мкг + 92 мкг/доза, 22 мкг + 184 мкг/доза является предпочтительным (строго доминирует) по сравнению с фиксированной комбинацией будесонида и формотерола. Замена комбинации будесонид + формотерол на комбинацию вилантерол + флутиказона фуруат у тех пациентов с бронхиальной астмой, у которых может быть достигнут сопоставимый уровень контроля бронхиальной астмы, приведет к значительному сокращению (экономии) прямых медицинских затрат бюджета системы здравоохранения в рамках обеспечения государственных гарантий бесплатной медицинской помощи населению РФ.

Литература:

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017. URL: www.ginasthma.org. Дата обращения: 12.04.2017.
2. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации. МОО Российское респираторное общество, ММО Педиатрическое респираторное общество. 2016; 76 с.
3. Chuchalin A.G. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. International Journal of

Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2014; 9: 963-974.

4. Зайцев А. А. Бронхиальная астма у взрослых: ключевые вопросы диагностики и фармакотерапии. РМЖ. 2015; 18: 1096-1100.
5. Федеральная целевая программа «Бронхиальная астма» (2011-2015 годы). М. 2009.
6. Ревич Б. А., Харьков Т. Л. Чем болеют и от чего гибнут россияне трудоспособного возраста. Демоскоп Weekly. 2016; 691-692. URL: <http://demoscope.ru/weekly/2016/0691/tema01.php>. Дата обращения: 16.02.2017.
7. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Огородова Л. М., Демко И. В., Толкушин А. Г., Кобякова О. С., Чучалин А. Г. Оптимизация поддерживающей терапии с использованием фармакоэкономической модели бронхиальной астмы (ОПТИМА). ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2010; 3 (1): 40-46.
8. Accordini S., Bugiani M., Arossa W. et al. Poor control increases the economic cost of asthma. A multicentre population-based study. Int Arch Allergy Immunol. 2006; 141 (2): 189-198.
9. Назарова Е. В., Латышева Е. А. Новые горизонты в лечении бронхиальной астмы: Релвар Эллипта® – инновационный препарат в усовершенствованном средстве доставки. РАЖ. 2015; 5: 82-89.
10. Ненашева Н. М. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и терапии бронхиальной астмы 2016: что нового? Практическая Пульмонология. 2016; 3: 3-10.
11. Релвар Эллипта. Инструкция по медицинскому применению. Государственный реестр лекарственных средств. URL: [www.grls.rosminzdrav.ru](http://grls.rosminzdrav.ru). Дата обращения: 26.12.2016.
12. Svedater H., Styne G., Wex J. et al. Once-daily fluticasone furoate/vilanterol versus twice daily combination therapies in asthma-mixed treatment comparisons of clinical efficacy. Asthma Res Pract. 2016; 8 (2): 4. DOI: 10.1186/s40733-015-0016-0.
13. Hozawa S., Terada M., Haruta Y., Hozawa M. Comparison of early effects of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy with fluticasone furoate/vilanterol for asthma patients requiring step-up from inhaled corticosteroid monotherapy. Pulm Pharmacol Ther. 2016; 37: 15-23.
14. National Asthma Handbook. Version 1.1. National Asthma Council Australia, Melbourne – 2015.
15. Pavord I. D., Jeffery P. K., Qiu Y. et al. Airway inflammation in patients with asthma with high-fixed or low-fixed plus as-needed budesonide/formoterol. J Allergy Clin Immunol. 2009; 123 (5): 1083-1089, 1089. e7.
16. Scicchitano R., Aalbers R., Ukena D. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. Curr Med Res Opin. 2004; 20: 1403-1418.
17. Rabe K. F., Atienza T., Magyar P., Larsson P., Jorup C., Lalloo U. G. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. Lancet. 2006; 368: 744.
18. Aubier M., Buhl R., Ekstrom T. et al. Comparison of two twice-daily doses of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy. Eur. Respir. J. 2010; 36: 524-530.
19. Demoly P., Louis R., Soes-Petersen U. et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus conventional best practice. Respir. Med. 2009; 103: 1623-1632.
20. Vogelmeier C., D'Urzo A., Pauwels R. et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? Eur. Respir. J. 2005; 26: 819-828.
21. Stallberg B., Naya I., Ekelund J. et al. Follow-up programme for patients using Symbicort® Turbuhaler® maintenance and reliever therapy in real-world clinical practice. Prim. Care Respir. J. 2013; 22: A11.
22. Stållberg B., Naya I., Ekelund J., Eckerwall G. Real-life use of budesonide/formoterol in clinical practice: a 12-month follow-

up assessment in a multi-national study of asthma patients established on single-inhaler maintenance and reliever therapy. *International J of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2015; 53 (6): 447-455.

23. Patel M., Pichler P., Pritchard A. et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Resp Med*. 2013; 1 (1): 32-42.

24. O'Byrne P.M., Bisgaard H., Godard P.P. et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 129-36.

25. Фассахов Р.С. Будесонид/формотерол в режиме SMART в терапии бронхиальной астмы: от влияния на воспаление до терапии фенотипов. *PMЖ*. 2016; 16: 1059-1064.

26. Slack R.J., Barrett V.J., Morrison V.S. et al. In vitro pharmacological characterization of vilanterol, a novel long-acting β_2 -adrenoceptor agonist with 24-hour duration of action. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2013; 344: 218-230.

27. Valotis A., Högger P. Human receptor kinetics and lung tissue retention of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate. *Respiratory Research*. 2007; 8: 54-62.

28. European Medicines Agency. Summary of product characteristics: Relvar Ellipta inhalation powder. 2013. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002673/WC500157633.pdf. Дата обращения: 22.12.2016.

29. Романовских А.Г., Белоцерковская Ю.Г., Стырт Е.А. Современные подходы к фармакотерапии хронической обструктивной болезни легких: место фиксированных комбинированных препаратов. *Клин. мед.* 2015; 93 (12): 38-43.

30. Hren R., Styne G. Cost-Minimization and Budget-Impact Analysis of Fixed-Dose Combination Inhalers in Treatment of COPD in Slovenia. *Value Health*. 2014; 17 (7): A592. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.2032.

31. Hren R., Trkman M., Styne G. Cost-Minimization and Budget-Impact Analysis of Fixed-Dose ICS/LABA Combination Inhalers in the Treatment of Asthma in Slovenia. *Value Health*. 2014; 17 (7): A592. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.2031.

References:

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2017. URL: www.ginasthma.org. Accessed: 12.04.2017.

2. Bronchial asthma. Clinical guidelines. MOO Russian respiratory society, IMO Paediatric respiratory society [Bronkhial'naya astma. Klinicheskie rekomendatsii. MOO Rossiiskoe respiratornoe obshchestvo, MMO Pediatricheskoe respiratornoe obshchestvo (in Russian)]. 2016; 76 s.

3. Chuchalin A.G. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014; 9: 963-974.

4. Zaitsev A.A. Bronkhial'naya astma u vzroslykh: klyuchevye voprosy diagnostiki i farmakoterapii. *RMZh*. 2015; 18: 1096-1100.

5. The Federal target program "Bronchial asthma" (2011-2015) [Federal'naya tselevaya programma «Bronkhial'naya astma» (2011-2015 gody) (in Russian)]. Moscow. 2009.

6. Revich B.A., Khar'kova T.L. Chem bolelyut i ot chego gibnut rossiyanе trudospobnogo vozrasta. *Demoskop Weekly*. 2016; 691-692. URL: <http://demoscope.ru/weekly/2016/0691/tema01.php>. Accessed: 16.02.2017.

7. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Ogorodova L.M., Demko I.V., Tolrushin A.G., Kobayakova O.S., Chuchalin A.G. *FARMAKOONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoconomics and*

pharmacoepidemiology. 2010; 3 (1): 40-46.

8. Accordini S., Bugiani M., Arossa W. et al. Poor control increases the economic cost of asthma. A multicentre population-based study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006; 141 (2): 189-198.

9. Nazarova E.V., Latysheva E.A. *RAZh*. 2015; 5: 82-89.

10. Nenasheva N.M. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2016; 3: 3-10.

11. Relvar Of Ellipta. Instruction for medical use. State registry of Medicines [Relvar Ellipta. Instruksiya po meditsinskomu primeneniyyu. Gosudarstvennyi reestr Lekarsvennykh Sredstv (in Russian)]. URL: www.grls.rosminzdrav.ru. Accessed: 26.12.2016.

12. Svedater H., Styne G., Wex J. et al. Once-daily fluticasone furoate/vilanterol versus twice daily combination therapies in asthma-mixed treatment comparisons of clinical efficacy. *Asthma Res Pract*. 2016; 8 (2): 4. DOI: 10.1186/s40733-015-0016-0.

13. Hozawa S., Terada M., Haruta Y., Hozawa M. Comparison of early effects of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy with fluticasone furoate/vilanterol for asthma patients requiring step-up from inhaled corticosteroid monotherapy. *Pulm Pharmacol Ther*. 2016; 37: 15-23.

14. National Asthma Handbook. Version 1.1. National Asthma Council Australia, Melbourne – 2015.

15. Pavord I.D., Jeffery P.K., Qiu Y. et al. Airway inflammation in patients with asthma with high-fixed or low-fixed plus as-needed budesonide/formoterol. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123 (5): 1083-1089, 1089. e7.

16. Scicchitano R., Aalbers R., Ukena D. et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol single inhaler therapy versus a higher dose of budesonide in moderate to severe asthma. *Curr Med Res Opin*. 2004; 20: 1403-1418.

17. Rabe K.F., Atienza T., Magyar P., Larsson P., Jorup C., Lalloo U.G. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet*. 2006; 368: 744.

18. Aubier M., Buhl R., Ekstrom T. et al. Comparison of two twice-daily doses of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy. *Eur. Respir. J*. 2010; 36: 524-530.

19. Demoly P., Louis R., Soes-Petersen U. et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus conventional best practice. *Respir. Med*. 2009; 103: 1623-1632.

20. Vogelmeier C., D'Urzo A., Pauwels R. et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur. Respir. J*. 2005; 26: 819-828.

21. Stallberg B., Naya I., Ekelund J. et al. Follow-up programme for patients using Symbicort® Turbuhaler® maintenance and reliever therapy in real-world clinical practice. *Prim. Care Respir. J*. 2013; 22: A11.

22. Stållberg B., Naya I., Ekelund J., Eckerwall G. Real-life use of budesonide/formoterol in clinical practice: a 12-month follow-up assessment in a multi-national study of asthma patients established on single-inhaler maintenance and reliever therapy. *International J of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2015; 53 (6): 447-455.

23. Patel M., Pichler P., Pritchard A. et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *Lancet Resp Med*. 2013; 1 (1): 32-42.

24. O'Byrne P.M., Bisgaard H., Godard P.P. et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 129-36.

25. Fassakhov R.S. Будесонид/формотерол в режиме SMART в терапии бронхиальной астмы: от влияния на воспаление до терапии фенотипов. *RMZh*. 2016; 16: 1059-1064.

26. Slack R.J., Barrett V.J., Morrison V.S. et al. In vitro pharmacological characterization of vilanterol, a novel long-acting β_2 -adrenoceptor agonist with 24-hour duration of action. *J. Pharmacol.*

Exp. Ther. 2013; 344: 218-230.

27. Valotis A., Högger P. Human receptor kinetics and lung tissue retention of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate. *Respiratory Research*. 2007; 8: 54-62.

28. European Medicines Agency. Summary of product characteristics: Relvar Ellipta inhalation powder. 2013. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002673/WC500157633.pdf. Accessed: 22.12.2016.

29. Romanovskikh A. G., Belotserkovskaya Yu. G., Styrt E. A. *Klin.*

med. 2015; 93 (12): 38-43.

30. Hren R., Stynes G. Cost-Minimization and Budget-Impact Analysis of Fixed-Dose Combination Inhalers in Treatment of COPD in Slovenia. *Value Health*. 2014; 17 (7): A592. DOI: 10.1016/j.jval.2014.08.2032.

31. Hren R., Trkman M., Stynes G. Cost-Minimization and Budget-Impact Analysis of Fixed-Dose ICS/LABA Combination Inhalers in the Treatment of Asthma in Slovenia. *Value Health*. 2014; 17 (7): A592. DOI: 10.1016/j.jval.2014.08.2031.

Сведения об авторах:

Погудина Наталья Леонидовна – к.э.н., ООО «НИК «Разумный выбор». Адрес: Открытое шоссе, д 23, корп. 6, Москва, Россия, 107143. E-mail: Pogoudina@ya.ru.

Косолапов Евгений Геннадиевич – ООО «НИК «Разумный выбор». Адрес: Открытое шоссе, д 23, корп. 6, Москва, Россия, 107143. E-mail: kj78soulpower@yandex.ru.

Коченков Филипп Сергеевич – к.ф.н., ООО «НИК «Разумный выбор». Адрес: Открытое шоссе, д 23, корп. 6, Москва, Россия, 107143. E-mail: Kochenkov_filipp@hotmail.com.

Караулов Александр Викторович – акад. РАН, проф., д.м.н., заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, ФГАОВ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет). Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)609-14-00. E-mail: expedition@mma.ru.

Бондаренко Наталья Леонидовна – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии, ФГАОВ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет). Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Главный врач ФГБУЗ «Клиническая больница № 85» ФМБА России. Адрес: Каширское шоссе, д. 13Г, Москва, Россия, 115230. Тел.: +7(499)506-69-69. E-mail: info@cmsch165.ru.

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: blinov2010@gmail.com.

Authors' information:

Pogudina Natalia Leonidovna – PhD, Independent Research Company «Smart Choice». Address: Otkrytoe shosse, 23/6, Moscow, Russia, 107143. E-mail: Pogoudina@ya.ru.

Kosolapov Evgeniy Gennadievich – Independent Research Company «Smart Choice». Address: Otkrytoe shosse, 23/6, Moscow, Russia, 107143. E-mail: kj78soulpower@yandex.ru.

Kochenkov Filipp Sergeevich – PhD, Independent Research Company «Smart Choice». Address: Otkrytoe shosse, 23/6, Moscow, Russia, 107143. E-mail: Kochenkov_filipp@hotmail.com.

Karauov Aleksandr Viktorovich – Acad. RAS, Prof., MD, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119048. Tel.: +7(495)609-14-00. E-mail: expedition@mma.ru.

Bondarenko Natal'ya Leonidovna – PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation. Chief Physician of Clinical Hospital № 85, FMBA of Russia. Address: Kashirskoe shosse, d. 13G, Moscow, Russia, 115230. Tel.: +7(499)506-69-69. E-mail: info@cmsch165.ru.

Blinov Dmitry Vladislavovich – PhD, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: blinov2010@gmail.com.

Минимизация стоимости применения комбинированных лекарственных препаратов вилантерол + умеклидиния бромид и олодатерол + тиотропия бромид для базовой поддерживающей терапии хронической обструктивной болезни легких тяжелого и крайне тяжелого течения

Косолапов Е. Г.¹, Коченков Ф. С.¹, Погудина Н. Л.¹, Блинов Д. В.²,
Бондаренко Н. Л.^{3,4}, Караулов А. В.³

¹ ООО «Независимая исследовательская компания «Разумный выбор», Москва

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва

⁴ ФГБУЗ «Клиническая больница № 85» Федерального медико-биологического агентства России, Москва

Резюме

В практику вошли современные комбинированные лекарственные препараты (ЛП) для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на основе длительно действующих бета агонистов (ДДБА) и длительно действующих антихолинергиков (ДДАХ): вилантерол + умеклидиния бромид и олодатерол + тиотропия бромид. Их применение приводит к улучшению исходов ХОБЛ, но также оказывает влияние на бюджет. Минимизация стоимости высокоэффективных ЛП является перспективным направлением совершенствования лекарственного обеспечения. **Цель** – определить ключевые различия комбинированных ЛП вилантерол + умеклидиния бромид и олодатерол + тиотропия бромид, а также направления и ожидаемые объемы минимизации затрат бюджета здравоохранения. **Материалы и методы.** Научный информационный поиск и анализ результатов клинических исследований, сведений из инструкций по медицинскому применению, анализ стоимости на основе информации о ценах ЛП на разных уровнях лекарственного обеспечения. Определяли размер экономии бюджета системы здравоохранения при выборе наименее затратного ЛП, а также при включении ЛП вилантерол + умеклидиния бромид в перечень ЖНВЛП. **Результаты.** По данным сетевого мета-анализа при сравнении с монокомпонентными ЛП применение вилантерола + умеклидиния бромид имело тенденцию к более благоприятному профилю сердечно-сосудистых событий, а также к более выраженному влиянию на объем форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ1); для комбинации олодатерол + тиотропия бромид такой тенденции выявлено не было. Стоимость годового курса терапии ЛП умеклидиния бромид + вилантерол и ЛП олодатерол + тиотропия бромид составила 27541 и 36120 руб. соответственно (разница в 24%). Сумма прямых медицинских затрат составила 32753 и 41333 руб. в среднем на одного пациента в год при использовании умеклидиния бромида + вилантерол или олодатерол + тиотропия бромида соответственно. При включении комбинации вилантерол + умеклидиния бромид в перечень ЖНВЛП и последующей регистрации предельной отпускной цены производителя импортного лекарственного препарата на уровне референтных стран экономия может составить 3-5%. **Заключение.** В группе пациентов ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения, а также когда монотерапия ХОБЛ у пациентов без выраженных симптомов (ОФВ1 $\geq 50\%$; САТ < 10 баллов; mMRC < 2) и/или с легким и среднетяжелым течением (ОФВ1 $\geq 50\%$) не является достаточно эффективной, использование ЛП вилантерол + умеклидиния бромид вместо ЛП олодатерол + тиотропия бромид является более перспективным направлением минимизации затрат бюджета здравоохранения.

Ключевые слова

Хроническая обструктивная болезнь легких, ХОБЛ, длительно действующие бета-агонисты, ДДБА, длительно действующие антихолинергики, ДДАХ, вилантерол, умеклидиния бромид, олодатерол, тиотропия бромид, фиксированная комбинация, анализ минимизации затрат, анализ «затраты-эффективность», анализ влияния на бюджет.

Статья поступила: 20.03.2017 г.; в доработанном виде: 24.04.2017 г.; принята к печати: 16.06.2017 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

Косолапов Е. Г., Коченков Ф. С., Погудина Н. Л., Блинов Д. В., Бондаренко Н. Л., Караулов А. В. Минимизация стоимости применения комбинированных лекарственных препаратов вилантерол + умеклидиния бромид и олодатерол + тиотропия бромид для базовой поддерживающей терапии хронической обструктивной болезни легких тяжелого и крайне тяжелого течения. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2017; 10 (2): 22-30. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.022-030.

COST-MINIMIZATION OF VILANTEROL / UMECLIDINIUM VERSUS OLODATEROL / TIOTROPIUM IN THE BASIC THERAPY OF SEVERE AND VERY SEVERE COPD

Kosolapov E. G.¹, Kochenkov F. S.¹, Pogudina N. L.¹, Blinov D. V.², Bondarenko N. L.^{3,4}, Karaulov A. V.³

¹ LLC «Independent Research Company «Smart Choice», Moscow

² Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Health Ministry of Russian Federation, Moscow

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Moscow

⁴ Clinical Hospital № 85, Federal Medico-Biological Agency of Russia, Moscow

Summary

The recently introduced novel drug combinations for the treatment of COPD are based on long-acting beta-agonists (vilanterol / umeclidinium bromide) and long-acting anticholinergics (olodaterol / tiotropium bromide). In addition to their beneficial clinical effects, these medications have an impact on COPD treatment costs. Minimizing the costs of highly effective medications is necessary to improve the public medical care and drug supply. **Objective:** to identify the key differences between vilanterol / umeclidinium bromide and olodaterol / tiotropium bromide, and evaluate the ways of minimizing health budget expenditures. **Materials and methods.** We used the available information from research, clinical trials, and instructions for medical use to conduct a cost analysis that was based on the prices for these medications at different levels of drug supply. As a result, the impact on the healthcare budget was determined under conditions of choosing the least expansive medication and adding vilanterol / umeclidinium bromide in the list of VED. **Results.** According to the network meta-analysis, when compared with mono-component drugs, vilanterol / umeclidinium bromide showed a more favorable effect on cardiovascular events, as well as a more pronounced effect on the volume of forced exhalation in the first second (FEV1). For the olodaterol / tiotropium bromide combination, no such trend was seen. The costs of 12-month therapy with vilanterol / umeclidinium bromide and with olodaterol / tiotropium bromide were 27,541 and 36,120 rubles, respectively (a difference of 24%). The average direct medical costs were 32,753 and 41,333 rubles per patient per year, respectively. If the vilanterol / umeclidinium bromide combination is added to the VED list and the manufacturer's maximum selling price is registered at the level of the reference countries, the savings can reach 3-5%. **Conclusion.** In patients with severe and extremely severe COPD, and also when COPD monotherapy in patients without severe symptoms (FEV1 ≥ 50%, CAT < 10 scores, mMRC < 2) or with mild to moderate symptoms (FEV1 ≥ 50%) is not effective, the use of vilanterol / umeclidinium bromide in place of olodaterol / tiotropium bromide is more promising in terms of minimizing health budget spending.

Key words

Chronic obstructive pulmonary disease, COPD, long-acting beta-agonists, LABA, long-acting anticholinergics, LAAC, vilanterol, umeclidinium bromide, olodaterol, tiotropium bromide, fixed combination, cost minimization analysis, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis.

Received: 20.03.2017; **in the revised form:** 24.04.2017; **accepted:** 16.06.2017.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Kosolapov E. G., Kochenkov F. S., Pogudina N. L., Blinov D. V., Bondarenko N. L., Karaulov A. V. Cost-minimization of vilanterol / umeclidinium versus olodaterol / tiotropium in the basic therapy of severe and very severe COPD. *PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya]. 2017; 10 (2): 22-30 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.022-030.

Corresponding author

Address: Otkrytoe shosse, 23/6, Moscow, Russia, 117997.

E-mail address: kj78soulpower@yandex.ru (Kosolapov E. G.).

Введение

Диагностика и лечение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на современном этапе развития медицины претерпевает значительные изменения.

Действующими федеральными клиническими рекомендациями по ведению пациентов с ХОБЛ в настоящее время являются созданные Российским респираторным обществом «Федеральные

клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких» в 2014 г. [1]. В конце 2016 г. был представлен Проект обновленных национальных клинических рекомендаций [2]. Согласно данным рекомендациям, для лечения ХОБЛ показано применение лекарственных препаратов как с бронходилатирующим (длительно действующие бета-агонисты – ДДБА и длительно действующие антихолинергики – ДДАХ),

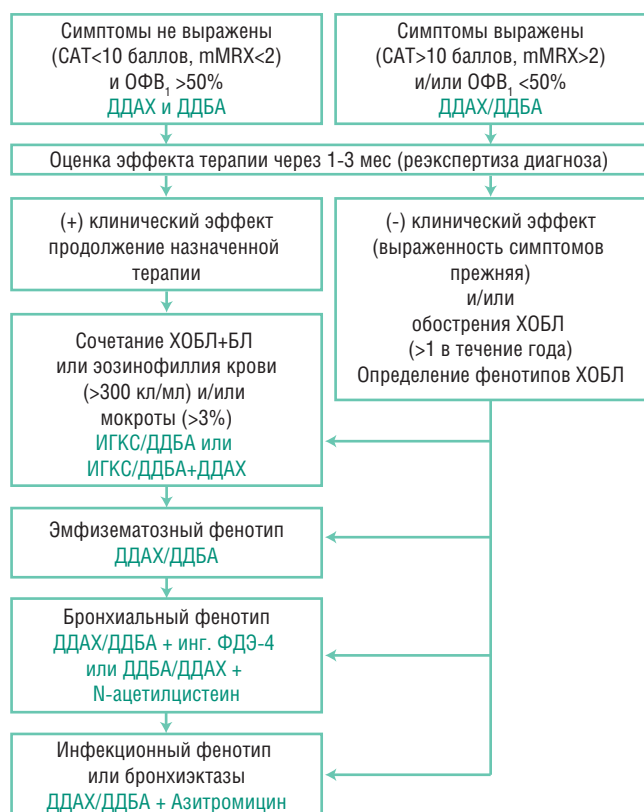


Рисунок 1. Поэтапная медикаментозная терапия ХОБЛ [3].

Примечание. ДДАХ – длительно действующие антихолинергетики; ДДБА – длительно действующие бета-агонисты; ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; инг. ФДЭ-4 – ингибиторы фосфодиэстеразы 4-го типа; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Figure 1. Stage-by-stage drug therapy of COPD [3].

Note. ДДАХ – long-acting anticholinergics; ДДБА – long-acting beta-agonists; ИГКС – inhaled glucocorticosteroids; инг. ФДЭ-4 – inhibitors of phosphodiesterase type 4; ХОБЛ – chronic obstructive pulmonary disease.

так и с противовоспалительным (ингаляционные глюкокортикостероиды – ИГКС, ингибиторы фосфодиэстеразы-4) и антибактериальным действием. Рекомендованные экспертами подходы к поэтапной медикаментозной терапии ХОБЛ представлены на рисунке 1 [3].

Пересмотр Международных рекомендаций по диагностике и лечению ХОБЛ Глобальной Инициативы по ХОБЛ (GOLD) в 2017 г. в большей степени, чем ранее, сфокусирован на персонализированном подходе, который отражает продолжающийся прогресс в терапии, ориентированной на пациента [4].

В частности, обновленные рекомендации подчеркивают необходимость оценки техники ингаляции и индивидуального подбора типа ингалятора для каждого конкретного пациента. Это продиктовано опубликованными в 2016 г. сведениями о том, что лишь 6% пациентов имеют оптимальные навыки владения ингалятором и высокий уровень приверженности [5,6]. Алгоритмы терапии, которые были детализированы и уточнены в современном руководстве, теперь включают возможность увеличения (эскалации) и сокращения объема терапии (деэскалации) на основе индивидуализированных данных о симптомах и риске обострений. Возможность деэскалации, в частности, в отношении отмены ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС) основана на результатах исследования, в котором было показано отсутствие влияния отмены ИГКС на частоту обострений, одышку и состояние здоровья, несмотря на сокращение показателя «объем форсированного выдоха в первую секунду» (ОФВ1) [7]. При этом обновления коснулись возможности на-

значения комбинированной терапии ДДБА+ДДАХ на первом этапе стартовой терапии у пациентов с более выраженными симптомами ХОБЛ, что подтверждается данными о превосходстве комбинации над монотерапией ДДАХ или ДДБА у пациентов с выраженными симптомами и невысоким уровнем риска обострений ХОБЛ [8]. На передний план выдвинута роль комбинаций ДДАХ+ДДБА, а роль ИГКС, напротив, уменьшена, в т.ч. по причине достоверно подтвержденного риска развития пневмонии [9-12].

По мнению ведущих российских экспертов, монотерапия ДДАХ может быть использована для лечения ХОБЛ без выраженных симптомов (ОФВ1 ≥ 50%; CAT < 10 баллов; mMRC < 2), а также для лечения ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения (ОФВ1 ≥ 50%) с редкими обострениями и выраженными симптомами в качестве первой схемы, в то время как комбинация ДДБА + ДДАХ – для лечения ХОБЛ с выраженными симптомами (ОФВ1 < 50%; CAT ≥ 10 баллов; mMRC ≥ 2), а также для лечения ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения с частыми обострениями. При неэффективности монотерапии для лечения ХОБЛ без выраженных симптомов (ОФВ1 ≥ 50%; CAT < 10 баллов; mMRC < 2), а также для лечения ХОБЛ легкого и среднетяжелого течения (ОФВ1 ≥ 50%) рекомендован перевод пациента на прием комбинации бронхолитиков. Кроме этого, комбинация ДДБА+ДДАХ рекомендована пациентам с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ, когда монотерапия ДДАХ не эффективна [1,3,13].

Таким образом, несмотря на то, что комбинации ДДБА+ДДАХ в настоящее время не включены в перечни ЖНВЛП и ОНЛС, они известны и рекомендованы российскими и зарубежными экспертами-пульмонологами, а в ряде клинических ситуаций – не имеют терапевтической альтернативы.

Для принятия взвешенного научно-обоснованного решения о выборе комбинации ДДАХ+ДДБА необходимо детальное изучение особенностей, а также сравнение и минимизация стоимости ЛП, которая будет способствовать оптимизации бюджета здравоохранения и сделает современные инновационные комбинированные препараты более доступными для пациентов с ХОБЛ.

Цель исследования: определить ключевые различия комбинированных ЛП вилантерол + умеклидиния бромид и олодатерол + тиотропия бромид, а также направления и ожидаемые объемы минимизации затрат бюджета здравоохранения.

Материалы и методы

Выполнен анализ инструкций по медицинскому применению препаратов сравнения. Также оценили сведения, полученные в ходе информационного поиска в базах данных MedLine/PubMed и ClinicalTrials.com. Рассматривали как собственно комбинированные ЛП и их составные компоненты в отдельности (ДДБА вилантерол и олодатерол, ДДАХ умеклидиния бромид и тиотропия бромид), так и инновационные формы доставки, которые значительно превосходят ранее доступные формы доставки по эффективности и удобству ингаляции, что подтверждается результатами специальных клинических исследований [14]. Особое внимание при сравнительной оценке исследуемых комбинаций уделяли фармакокинетическим исследованиям, исследованиям *in vitro*.

Также в рамках анализа минимизации затрат выполнялся анализ стоимости сравниваемых ЛП на основе информации о ценах ЛП на разных уровнях лекарственного обеспечения, включая ожидаемые предельные отпускные цены производителей, цены госзакупок, оптовые и розничные цены на фармацевтическом рынке РФ. Определяли размер экономии бюджета системы здравоохранения при выборе наименее затратного ЛП, а также при включении ЛП вилантерол + умеклидиния бромид в перечень ЖНВЛП.

Анор® Эллипта®	Спиолто® Респимат®
При первом использовании ингалятора Эллипта нет необходимости в проверке правильности его работы или специальной подготовке ингалятора к эксплуатации. Просто последовательно соблюдайте рекомендации по применению, указанные ниже. Ингалятор Эллипта упакован в контейнер, содержащий влагопоглощающий пакетик с силикагелем, который не предназначен для еды или ингаляций. Данный пакетик следует утилизировать. Когда Вы достаете ингалятор из контейнера, его крышка находится в закрытом положении. Не открывайте ее до тех пор, пока Вы не будете готовы к приему препарата. Ниже приведены подробные инструкции использования ингалятора Эллипта: I. Прочитайте следующую информацию перед использованием При открытии и закрытии крышки ингалятора Эллипта без приема лекарственного препарата происходит потеря одной дозы. Эта доза остается закрытой внутри ингалятора, но она будет недоступна для приема. Невозможно случайно получить большую дозу или двойную дозу за одну ингаляцию. II. Подготовка дозы Не открывайте крышку, пока Вы не будете готовы к приему препарата. Не встряхивайте ингалятор. Опустите крышку вниз до щелчка. Доза препарата готова к ингаляции, и в подтверждение этого счетчик доз уменьшает число доз на единицу. Если счетчик доз не уменьшил число доз после того, как Вы услышали щелчок, то ингалятор не готов к подаче дозы лекарственного препарата. В этом случае следует обратиться по телефону или адресу, указанному в подразделе «За дополнительной информацией обращаться». Никогда не встряхивайте ингалятор. III. Ингаляция лекарственного препарата Удерживая ингалятор на некотором расстоянии от рта, сделайте выдох максимальной глубины. Не выдыхайте в ингалятор. Поместите мундштук между губами и плотно обхватите его губами. Не закрывайте пальцами вентиляционное отверстие. Сделайте один долгий, равномерный, глубокий вдох через рот. Задержите дыхание насколько возможно (по крайней мере, на 3-4 секунды). Уберите ингалятор изо рта. Медленно и спокойно выдохните. Даже при правильном использовании ингалятора Вы можете не почувствовать вкус или не ощутить поступление лекарственного препарата. IV. Закрытие ингалятора Если Вы хотите протереть мундштук перед закрытием крышки, используйте сухую бумажную салфетку. Поднимите крышку до упора, добившись полного закрытия мундштука.	Ингалятор Спиолто® Респимат® необходимо использовать только один раз в день. Каждый раз при применении его делайте две ингаляции. Как ухаживать за ингалятором Спиолто® Респимат® Очищайте мундштук, включая его металлическую часть, влажной тряпочкой или тканью, по меньшей мере, один раз в неделю. Любое незначительное изменение цвета мундштука не влияет на работу Вашего ингалятора Спиолто® Респимат®. Как определить, когда нужен новый ингалятор Спиолто® Респимат® Ваш ингалятор Спиолто® Респимат® содержит 60 ингаляционных доз (то есть 30 терапевтических доз) при условии применения в соответствии с указаниями (две ингаляционные дозы один раз в день). Индикатор доз показывает, сколько примерно доз еще осталось: – когда индикатор доз достигнет красной области шкалы, это значит, что лекарства осталось примерно на 7 дней (14 ингаляционных доз); – когда индикатор доз ингалятора достигнет конца красной шкалы, это значит, что ингалятор Спиолто® Респимат® пуст и он автоматически заблокируется (поворот прозрачной гильзы будет невозможен). – через три месяца после первого использования Спиолто® Респимат® следует выбросить, даже если он полностью не использован. Подготовка к первому использованию 1. Снимите прозрачную гильзу – держите колпачок закрытым; – нажмите стопорную кнопку и сильно потяните при этом другой рукой за прозрачную гильзу. 2. Вставьте картридж – вставьте картридж узким концом в ингалятор; – поставьте ингалятор дном картриджа на твердую поверхность и сильно нажмите на него, пока картридж не встанет на место со щелчком. 3. Установите на место прозрачную гильзу – установите прозрачную гильзу на место до щелчка. 4. Поверните гильзу – держите колпачок закрытым; – поверните прозрачную гильзу в направлении, указанном стрелками на этикетке, пока не раздастся щелчок (пол-оборота). 5. Откройте колпачок – откройте колпачок до упора. 6. Нажмите на кнопку – направьте ингалятор вниз; – нажмите кнопку подачи дозы; – закройте колпачок. Повторите шаги 4-6 до появления облачка аэрозоля. Затем повторите шаги 4-6 еще три раза. Ежедневное применение – держите колпачок закрытым. Поверните прозрачную гильзу в направлении, указанном стрелками на этикетке, до щелчка (пол-оборота). Откройте колпачок – откройте колпачок до упора. Нажмите на кнопку – сделайте медленный полный выдох; – обхватите мундштук губами, не перекрывая воздухозаборники; – делая медленный, глубокий вдох через рот, нажмите кнопку подачи дозы и продолжайте делать вдох; – задержите дыхание примерно на 10 секунд; – для получения второй ингаляционной дозы повторите операции: поверните, откройте, нажмите.

Таблица 1. Сравнение инструкций по медицинскому применению ингаляторов [15, 16].

Table 1. Comparison of instructions for the medical use of inhalers [15, 16].

Результаты и обсуждение

Отличительные особенности препаратов вилантерол + умеклидиния бромид и олодатерол + тиотропия бромид

Непосредственного сравнения форм доставки Эллипта и Респимат в рамках клинических исследований идентифицировано не было. Однако при рассмотрении инструкций по применению препаратов Анор® Эллипта® [15] и Спиолто® Респимат® [16]

заметны следующие особенности (табл. 1): при использовании ингалятора Эллипта отсутствует необходимость синхронизации вдоха с нажатием кнопки подачи дозы, отсутствуют такие детали механизма ингалятора как гильза, колпачок, кнопка подачи дозы, а также не требуется специальных действий по уходу за ингалятором или по подготовке ингалятора к первому использованию, что может быть причиной возникновения оши-

Лекарственная форма	Олодатерол + тиотропия бромид (раствор для ингаляций дозированный)		Вилантерол + умеклидиния бромид (порошок для ингаляций дозированный)	
Торговое наименование	Спиолто® Респимат®		Аноро® Эллипта®	
Молекулы	Олодатерол	Тиотропия бромид	Вилантерол	Умеклидиния бромид
Время достижения максимальной концентрации в плазме крови после ингаляции	10-20 мин.	5-7 мин.	5-15 мин.	5-15 мин
Абсолютная биодоступность после ингаляции	30%	33%	27%	13%
Период полувыведения после ингаляции	45 ч.	27-45 ч.	11 ч.	19 ч.
Путь выведения	Почки в виде метаболитов	Почки, кишечник, преимущественно в неизменном виде	Почки, кишечник, в виде метаболитов	Печень, почки, в виде метаболитов

Таблица 2. Сравнительная характеристика некоторых фармакокинетических характеристик лекарственных препаратов на основании зарегистрированных инструкций по медицинскому применению.

Table 2. Comparative pharmacokinetic characteristics of the drugs of interest (from the registered instructions for medical use).

ЛП	β_1 рЭК50	β_2 рЭК50	β_3 рЭК50	Соотношение β_1/β_2	Соотношение β_3/β_2	Ссылка
Олодатерол	7,55±0,08	9,93±0,07	6,57±0,08	240	1698	[17]
Вилантерол	6,98±0,03	10,37±0,05	7,36±0,03	2400	1000	[18]

Таблица 3. Селективность длительно действующих бета-агонистов олодатерол и вилантерол к различным β -адренорецепторам (по данным разных исследований *in vitro*); рЭК50 — отрицательный логарифм медианы эффективной концентрации лекарственных препаратов (ЛП).

Table 3. Selectivity of long-acting beta-agonists, olodaterol and vilanterol, towards various β -adrenergic receptors (according to *in vitro* studies); рЭК50 — the negative logarithm of the median effective drug concentration.

Критерий	Олодатерол + тиотропия бромид против монокомпонентов	Вилантерол + умеклидиния бромид против монокомпонентов	Пояснения
Изменение пикового ОФВ1, мл	64,90 (от 47,12 до 82,67)	95,04 (от 74,23 до 116,54)	Отсчет в большую сторону от нуля
Изменение оценки SGRQ	-1,35 (от -1,84 до -0,86)	-1,45 (от -2,6 до -0,50)	Отсчет в меньшую сторону от нуля
Нежелательные сердечно-сосудистые события (отношение рисков)	1,12 (от 0,58 до 1,42)	0,59 (от 0,35 до 1,02)	При значении более 1,00 превосходство монокомпонентов

Таблица 4. Результаты сетевого мета-анализа Calzetta et al. (2016).

Примечание. В скобках указано стандартное отклонение при 95% доверительном интервале [20].

Table 4. Results of network meta-analysis, Calzetta et al. (2016).

Note. The standard deviation is indicated in parentheses at 95% confidence interval [20].

бок при применении ингалятора и снижения приверженности к лечению.

Механизм действия препаратов принципиально не различается. Ингаляционные β -агонисты расслабляют гладкую мускулатуру посредством стимулирования аденилатциклазы, повышения уровня цАМФ, активации цАМФ-зависимой протеинкиназы А с последующим разобщением цепей миозина и актина и уменьшением концентрации цитоплазматического Ca^{2+} в гладкомышечных клетках; а ингаляционные антихолинергетики блокируют мускариновые рецепторы, устраняя эффекты парасимпатикотонии на постсинаптические мембраны бронхов.

При сравнении некоторых фармакокинетических характеристик (табл. 2) были отмечены следующие различия между препаратами, которые определяют системную экспозицию ЛП: несколько меньшая биодоступность и более быстрое выведение из организма компонентов препарата Аноро® Эллипта® [17].

В исследованиях *in vitro* было показано высокое сродство ДДБА олодатерол и вилантерол к β_2 -адренорецепторам, а также высокая селективность (табл. 3), что может являться причиной отсутствия таких побочных эффектов как усиление силы и частоты сердечных сокращений и увеличение секреции ренина почками за счет активации β_1 -адренорецепторов, а также

липолиза в жировых клетках, который обусловлен влиянием на β_3 -адренорецепторы [18].

В целом отмеченные фармакокинетические особенности выгодно отличают препарат вилантерол + умеклидиния бромид. Однако для того, чтобы оценить влияние ЛП на клинически значимые последствия их применения, необходимо детально рассмотреть имеющиеся сведения об эффективности и безопасности.

Прямые сравнительные клинические исследования комбинаций вилантерол + умеклидиния бромид и олодатерол + тиотропия бромид не были идентифицированы в результате целенаправленного научного поиска. Результаты многочисленных не прямых сравнений и сетевых мета-анализов свидетельствуют о сопоставимой эффективности и безопасности данных препаратов по таким критериям эффективности как функция легких (ОФВ1), частота обострений ХОБЛ и качество жизни пациентов [19,20]. При этом оба препарата значительно превосходили по эффективности препараты, применяемые в моно-режиме (тиотропия бромид, олодатерол вилантерол, умеклидиния бромид), а также комбинации ДДБА с ИГКС (сальметерол + флутиказона пропионат) [21-23].

При более детальном рассмотрении тенденций, отраженных в сетевом мета-анализе ДДБА+ДДАХ Calzetta et al. (2016), выявлено, что несмотря на отсутствие статистической достоверности,

Критерий эффективности (изменения от исходного уровня)	Умеклидиния бромид	Тиотропия бромид	Разница
ОФВ1, мл.	147 (10)	94 (10)	53 (25, 81); P=0,001
ФЖЕЛ, мл.	192 (17)	112 (17)	80 (34, 127); P=0,001
Балл по SGRQ	-6,03 (0,57)	-5,57 (0,57)	-0,46 (-2,04, 1,13); P=0,571
Балл CAT-теста	-1,83 (0,25)	1,62 (0,25)	-0,21 (-0,91, 0,48); P=0,547
Количество ингаляций скоропомощных препаратов в сутки	-0,9 (0,1)	-0,8 (0,1)	0,0 (-0,2; 0,1); P=0,557

Таблица 5. Результаты клинического исследования Feldman et al. (2016) [25].

Примечание. В скобках указано стандартное отклонение при 95% ДИ.

Table 5. Results of the clinical study by Feldman et al. (2016) [25].

Note. The standard deviation at 95% CI is indicated in parentheses.

Лекарственный препарат	Предельная отпускная цена производителя	Цены аукционов	Цены, которые использовали для анализа	Аптечные цены		Оптовые цены
				минимум	максимум	
Умеклидиния бромид + вилантерол (Анорол® Эллипта®)	1898	1989	2295	2000	2500	2358
Олодатерол + тиотропия бромид (Спиолто® Респимат®)	Нет данных	3010	3010	2400	4400	3016
Разница	руб.	Нет данных	1021	400	1900	658
	%	Нет данных	34%	17%	43%	22%

Таблица 6. Исходные данные о ценах препаратов, полученные из разных источников.

Примечания:

- для комбинированного препарата вилантерол + умеклидиния бромид – ожидаемые цены при включении в ЖНВЛП;
- для АБВ использовали цену реестра с прибавлением НДС 10% и оптовой надбавки 12%;
- упаковки каждого из сравниваемых препаратов содержат по 30 доз препарата, применяемого один раз в сутки, то есть цена упаковки полностью отражает стоимость терапии в течение 30 сут.;
- за цены аукционов приняли начальные цены объявленных аукционов в среднем по России за 2016 г.

Table 6. The entry data on the drug prices as obtained from different sources.

Notes:

- the expected prices for the combined drug vilanterol / umecclidinium bromide when included in the VED list;
- the registered price for АБВ with the addition of VAT 10% and wholesale premium 12%;
- Packages of each of the compared preparations contain 30 daily doses, that is, the price of the package fully reflects the cost of 30-day therapy;
- the indicated auction prices reflect the average initial prices at the announced auctions in Russia in 2016.

вилантерол + умеклидиния бромид более благоприятно по сравнению с монокомпонентами влияет на изменение ОФВ1 и предотвращает нежелательные сердечно-сосудистые события (табл. 4) [20].

Для того чтобы более полно представить вероятно-ожидаемые клинические исходы, отдельно рассматривали результаты рандомизированных клинических исследований и сетевых мета-анализов ДДБА олодатерол и вилантерол, а также ДДАХ тиотропия бромид и умеклидиния бромид.

Сетевой мета-анализ разных ДДБА Donohue et al. (2017) выявил отсутствие достоверных различий между олодатеролом и вилантеролом по всем оцениваемым критериям, однако в группе вилантеролола было отмечено более выраженное благоприятное влияние на изменение ОФВ1 [24].

ДДАХ умеклидиния бромид и тиотропия бромид были изучены в рамках прямого сравнительного рандомизированного слепого клинического исследования, продолжительностью 12 нед., в которое было включено 1 017 пациентов с ХОБЛ со степенями тяжести по GOLD 2 и 3, группами пациентов по GOLD B (низкий риск, много симптомов) и D (высокий риск, много симптомов), ОФВ1 30-70% [25]. В результате проведенного клинического исследования выявлен ряд клинически-значимых преимуществ умеклидиния бромид по сравнению с тиотропия бромидом: статистически достоверное улучшение функции легких (ОФВ1 и ФЖЕЛ). Показатели улучшения самочувствия пациентов и уменьшения симптоматики, а также применение скоропомощных препаратов в сравниваемых группах пациентов значительно не различались, однако прослеживалась тенденция к более благоприятным клини-

ческим исходам в группе умеклидиния бромид. В группе умеклидиния бромид был отмечен более благоприятный профиль показателей сердечно-сосудистой системы: снижение артериального давления и сердечного ритма. Количество нежелательных явлений в сравниваемых группах статистически достоверно не различалось (32% пациентов в группе умеклидиния бромид и 30% пациентов в группе тиотропия испытывали неблагоприятные побочные эффекты). При этом в группе тиотропия встречались чаще цереброваскулярные события и сердечная недостаточность, а в группе умеклидиния бромид – аритмия и инфекции нижних дыхательных органов, кроме пневмонии (табл. 5).

В другом исследовании, длившемся 24 нед., умеклидиний показал большее влияние на ОФВ1 по сравнению с тиотропия бромидом. В конце исследования в группе умеклидиния бромид отмечался прирост ОФВ1 от исходного уровня на 186 мл, а в группе тиотропия бромид – на 149 мл. Также в пользу умеклидиния были показатели пикового подъема ОФВ1 (282 мл против 256 мл) и средневзвешенного ОФВ1 в первые 6 часов (206 мл против 180 мл) [26].

Представленные данные клинических исследований и метаанализов подчеркивают преимущества препарата вилантерол + умеклидиния бромид, однако отсутствие доказательств статистически достоверных различий, полученных в рандомизированных клинических исследованиях, а также наличие подтверждения сопоставимости эффективности в проведенных метаанализах свидетельствуют о том, что при проведении клинико-экономического анализа достаточно определить стоимость использования ЛП, то есть ограничиться анализом «минимизации затрат».

Категория затрат	Умеклидиния бромид + вилантерол	Олодатерол + тиотропия бромид	Разница, %
Сравниваемые базисные препараты	27541	36120	24%
Другие препараты	3950	3950	0%
Лечение побочных эффектов	566	566	0%
Лечение обострений ХОБЛ	696	696	0%
Сумма	32753	41333	21%

Таблица 7. Результаты расчета суммы прямых медицинских затрат в группах «вилантерол + умеклидиния бромид» и «олодатерол + тиотропия бромид» на одного пациента в год, руб.

Table 7. Direct medical costs of using vilanterol / umeclidinium bromide or olodaterol / tiotropium bromide per patient per year, rubles.

Анализ минимизации затрат

Для сравнения комбинированных препаратов был выполнен анализ минимизации затрат на основании допущения равной эффективности и безопасности.

Информация о стоимости препаратов приведена в **таблице 6**. Учитывали средневзвешенные цены в госзакупках на официальных порталах размещения государственного заказа; средние оптовые цены по данным интернет-сервиса Фарм-индекс, а также диапазон розничных цен в аптеках г. Москвы по данным информационным интернет-порталов aptekamos.ru, medlux.ru.

Как видно из представленных в таблице данных, стоимость комбинации олодатерол + тиотропия бромид была выше, чем комбинированного препарата вилантерол + умеклидиния бромид, независимо от использованного источника информации о ценах.

При сравнении оптовой цены препарата вилантерол + умеклидиния бромид и ожидаемой цены при включении в ЖНВЛП и последующей регистрации предельной отпускной цены производителя импортного ЛП на уровне референтных стран выявлено, что экономия может составить 3-5% (**табл. 7**).

Стоимость годового курса терапии препаратами вилантерол + умеклидиния бромид и олодатерол + тиотропия бромид составила 27541 и 36120 руб., соответственно. Таким образом, стоимость годового курса применения препарата умеклидиния бромид + вилантерол на 24% ниже стоимости лечения препаратом сравнения. С учетом других прямых медицинских затрат получены следующие результаты: применение фиксированных комбинаций для лечения ХОБЛ приводит к ежегодным затратам бюджета в размере 32 753 руб. и 41 333 руб. на одного пациента в среднем для групп «вилантерол + умеклидиния бромид» и «олодатерол + тиотропия бромид», соответственно. Экономия затрат бюджета при замене препарата олодатерол + тиотропия бромид на вилантерол + умеклидиния бромид составляет 8 579 руб. (21%). То есть при использовании комбинации вилантерол + умеклидиния бромид вместо комбинации олодатерол + тиотропия бромид у 4-5 пациентов высвобождаются средства для обеспечения еще одного пациента при одинаковом уровне финансирования.

При замене текущей практики медикаментозного лечения целевой популяции пациентов с ХОБЛ, которым должна быть назначена комбинация ДДБА+ДДАХ (примерно 2 000 пациентов), с комбинированного препарата олодатерол + тиотропия бромид на вилантерол + умеклидиния бромид экономия бюджета может составить 17 158 961 руб.

Заключение

В группе пациентов ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения, а также в ситуациях, когда монотерапия ХОБЛ у пациентов без выраженных симптомов (ОФВ1 $\geq 50\%$; САТ < 10 баллов; mMRC < 2) и/или с легким и среднетяжелым течением (ОФВ1 $\geq 50\%$) не является достаточно эффективной, использование вилантерол + умеклидиния бромида вместо олодатерол + тиотропия бромида является наиболее перспективным направлением минимизации затрат бюджета здравоохранения.

Литература:

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. М. 2014; 41 с.
2. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. М. 2016; 69 с.
3. Лещенко И. В., Авдеев С. Н. Хроническая обструктивная болезнь легких: индикаторы качества, алгоритм диагностики и терапии. ПМЖ. 2016; 16: 1039-1046.
4. Vogelmeier C. F., Criner G. J., Martinez F. J., Anzueto A., Barnes P. J., Bourbeau J. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. Eur Respir J. 2017; 49 (3).
5. Sulaiman I., Cushen B., Greene G., Seheult J., Seow D., Rawat F. et al. Objective Assessment of Adherence to Inhalers by COPD Patients. Am J Respir Crit Care Med. 2016; doi:10.1164/rccm.201604-0733OC.
6. Laube B. L., Janssens H. M., de Jongh F. H. C., Devadason S. G., Dhand R., Diot P. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. Eur Respir J. 2011; 37 (6): 1308-31.
7. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R., Kirsten A., Watz H., Tetzlaff K. et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. N Engl J Med. 2014; 371 (14): 1285-94.
8. Singh D., Maleki-Yazdi M. R., Tombs L., Iqbal A., Fahy W. A., Naya I. Prevention of clinically important deteriorations in COPD with umeclidinium/vilanterol. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016; 11: 1413-24.
9. Yang I. A., Clarke M. S., Sim E. H., Fong K. M. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012; (7): CD002991.
10. Crim C., Dransfield M. T., Bourbeau J., Jones P. W., Hanania N. A., Mahler D. A. et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. Ann Am Thorac Soc. 2015; 12 (1): 27-34.
11. Roversi S., Corbetta L. Clin E GOLD 2017 recommendations for COPD patients: toward a more personalized approach. COPD Research and Practice. 2017; 3 (5).
12. Barnes P. J. Gold 2017: a new report. Chest. 2017; 151 (2): 245-246.
13. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. URL: <http://goldcopd.org>. Дата обращения: 17.03.2017.
14. Ninane V., Vandevoorde J., Cataldo D. et al. New developments in inhaler devices within pharmaceutical companies: A systematic review of the impact on clinical outcomes and patient preferences. Respir Med. 2015 Nov; 109 (11): 1430-8.
15. Аноро Эллипта. Инструкция по медицинскому применению. Государственный реестр Лекарственных Средств. URL: www.grls.rosminzdrav.ru. Дата обращения: 15.12.2016.
16. Спиолто Респимат. Инструкция по медицинскому применению. Государственный реестр Лекарственных Средств. URL: www.grls.rosminzdrav.ru. Дата обращения: 15.12.2016.
17. Bouyssou T., Casarosa P., Naline E., Pestel S., Konetzki I., Devillier P. et al. Pharmacological characterization of olodaterol, a novel

inhaled β_2 -adrenoceptor agonist exerting a 24-hour-long duration of action in preclinical models. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010; 334: 53-62.

18. Slack R.J., Barrett V.J., Morrison V.S. et al. In vitro pharmacological characterization of vilanterol, a novel long-acting β_2 -adrenoceptor agonist with 24-hour duration of action. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013; 344 (1): 218-30.

19. Schlueter M., Gonzalez-Rojas N., Baldwin M. et al. Comparative efficacy of fixed-dose combinations of long-acting muscarinic antagonists and long-acting β_2 -agonists: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2016 Apr; 10 (2): 89-104.

20. Calzetta L., Rogliani P., Matera M.G., Cazzola M.A. Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest.* 2016 May; 149 (5): 1181-96.

21. Horita N., Goto A., Shibata Y., Ota E., Nakashima K., Nagai K., Kaneko T. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017; 2. Art. No.: CD012066.

22. Calzetta L., Rogliani P., Ora J. et al. LABA/LAMA combination in COPD: a meta-analysis on the duration of treatment. *Eur Respir Rev.* 2017; 26: 160043.

23. Price D., Østrem A., Thomas M., Welte T. Dual bronchodilation in COPD: lung function and patient-reported outcomes – a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016 Dec 30; 12: 141-168.

24. Donohue J.F., Betts K.A., Xiaoyan Du.E. et al. Comparative efficacy of long-acting β_2 -agonists as monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12: 367-381.

25. Feldman G., Maltais F., Khindri S. et al. A randomized, blinded study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium 62.5 μ g compared with tiotropium 18 μ g in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016 Apr 7; 11: 719-30.

26. Decramer M., Anzueto A., Kerwin E. et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2014; 2 (6): 472-486.

References:

1. Federal Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease [*Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh (in Russian)*]. Moscow. 2014; 41 s.

2. Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical recommendations [*Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh. Klinicheskie rekomendatsii (in Russian)*]. Moscow. 2016; 69 s.

3. Leshchenko I.V., Avdeev S.N. *RMZh.* 2016; 16: 1039-1046.

4. Vogelmeier C.F., Criner G.J., Martinez F.J., Anzueto A., Barnes P.J., Bourbeau J. et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J.* 2017; 49 (3).

5. Sulaiman I., Cushen B., Greene G., Seheult J., Seow D., Rawat F. et al. Objective Assessment of Adherence to Inhalers by COPD Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; DOI:10.1164/rccm.201604-07330C.

6. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H.C., Devadason S.G., Dhand R., Diot P. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J.* 2011; 37 (6): 1308-31.

7. Magnussen H., Disse B., Rodriguez-Roisin R., Kirsten A., Watz H., Tetzlaff K., et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2014; 371 (14): 1285-94.

8. Singh D., Maleki-Yazdi M.R., Tombs L., Iqbal A., Fahy W.A., Naya I. Prevention of clinically important deteriorations in COPD with umeclidinium/vilanterol. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016; 11: 1413-24.

9. Yang I.A., Clarke M.S., Sim E.H., Fong K.M. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012; (7): CD002991.

10. Crim C., Dransfield M.T., Bourbeau J., Jones P.W., Hanania N.A., Mahler D.A. et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol compared with vilanterol alone in patients with COPD. *Ann Am Thorac Soc.* 2015; 12 (1): 27-34.

11. Roversi S., Corbetta L. Clini E GOLD 2017 recommendations for COPD patients: toward a more personalized approach. *COPD Research and Practice.* 2017; 3 (5).

12. Barnes P.J. Gold 2017: a new report. *Chest.* 2017; 151 (2): 245-246.

13. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. URL: <http://goldcopd.org>. Accessed: 17.03.2017.

14. Ninane V., Vandevoorde J., Cataldo D. et al. New developments in inhaler devices within pharmaceutical companies: A systematic review of the impact on clinical outcomes and patient preferences. *Respir Med.* 2015 Nov; 109 (11): 1430-8.

15. Anoro Ellipta. Instructions for medical use. State Drug Register [*Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu. Gosudarstvennyi reestr Lekarstvennykh Sredstv (in Russian)*]. URL: www.grls.rosminzdrav.ru. Accessed: 15.12.2016.

16. Spiolto Respimat. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu. Gosudarstvennyi reestr Lekarstvennykh Sredstv. [*Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu. Gosudarstvennyi reestr Lekarstvennykh Sredstv (in Russian)*]. URL: www.grls.rosminzdrav.ru. Accessed: 15.12.2016.

17. Bouyssou T., Casarosa P., Naline E., Pestel S., Konetzki I., Devillier P. et al. Pharmacological characterization of olodaterol, a novel inhaled β_2 -adrenoceptor agonist exerting a 24-hour-long duration of action in preclinical models. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010; 334: 53-62.

18. Slack R.J., Barrett V.J., Morrison V.S. et al. In vitro pharmacological characterization of vilanterol, a novel long-acting β_2 -adrenoceptor agonist with 24-hour duration of action. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013; 344 (1): 218-30.

19. Schlueter M., Gonzalez-Rojas N., Baldwin M. et al. Comparative efficacy of fixed-dose combinations of long-acting muscarinic antagonists and long-acting β_2 -agonists: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis.* 2016 Apr; 10 (2): 89-104.

20. Calzetta L., Rogliani P., Matera M.G., Cazzola M.A. Systematic Review With Meta-Analysis of Dual Bronchodilation With LAMA/LABA for the Treatment of Stable COPD. *Chest.* 2016 May; 149 (5): 1181-96.

21. Horita N., Goto A., Shibata Y., Ota E., Nakashima K., Nagai K., Kaneko T. Long-acting muscarinic antagonist (LAMA) plus long-acting beta-agonist (LABA) versus LABA plus inhaled corticosteroid (ICS) for stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017; 2. Art. No.: CD012066.

22. Calzetta L., Rogliani P., Ora J. et al. LABA/LAMA combination in COPD: a meta-analysis on the duration of treatment. *Eur Respir Rev.* 2017; 26: 160043.

23. Price D., Østrem A., Thomas M., Welte T. Dual bronchodilation in COPD: lung function and patient-reported outcomes – a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016 Dec 30; 12: 141-168.

24. Donohue J.F., Betts K.A., Xiaoyan Du.E. et al. Comparative efficacy of long-acting β_2 -agonists as monotherapy for chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12: 367-381.

25. Feldman G., Maltais F., Khindri S. et al. A randomized, blinded study to evaluate the efficacy and safety of umeclidinium 62.5 μ g compared with tiotropium 18 μ g in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016 Apr 7; 11: 719-30.

26. Decramer M., Anzueto A., Kerwin E. et al. Efficacy and safety of umeclidinium plus vilanterol versus tiotropium, vilanterol, or umeclidinium monotherapies over 24 weeks in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from two multicentre, blinded, randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2014; 2 (6): 472-486.

Сведения об авторах:

Косолапов Евгений Геннадьевич – ООО «НИК «Разумный выбор». Адрес: Открытое шоссе, д. 23 корп. 6, Москва, Россия, 107143. E-mail: kj78soulpower@yandex.ru

Коченков Филипп Сергеевич – ООО «НИК «Разумный выбор». Адрес: Открытое шоссе, д. 23 корп. 6, Москва, Россия, 107143. E-mail: Kochenkov_filipp@hotmail.com.

Погудина Наталья Леонидовна – к.э.н., ООО «НИК «Разумный выбор». Адрес: Открытое шоссе, д. 23 корп. 6, Москва, Россия, 107143. E-mail: pogoudina@ya.ru

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: blinov2010@gmail.com.

Бондаренко Наталья Леонидовна – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии, ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет). Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Главный врач ФГБУЗ «Клиническая больница № 85» ФМБА России. Адрес: Каширское шоссе, д. 13Г, Москва, Россия, 115230. Тел.: +7(499)506-69-69. E-mail: info@cmsch165.ru.

Караулов Александр Викторович – акад. РАН, проф., д.м.н., заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет). Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)609-14-00. E-mail: expedition@mma.ru.

About the authors:

Kosolapov Evgeny Gennadievich – Independent Research Company «Smart Choice». Address: Otkrytoe shosse, 23/6, Moscow, Russia, 107143. E-mail: kj78soulpower@yandex.ru.

Kochenkov Filipp Sergeevich – Independent Research Company «Smart Choice». Address: Otkrytoe shosse, 23/6, Moscow, Russia, 107143. E-mail: Kochenkov_filipp@hotmail.com.

Pogudina Natalia Leonidovna – PhD, Independent Research Company «Smart Choice». Address: Otkrytoe shosse, 23/6, Moscow, Russia, 117997. E-mail: pogoudina@ya.ru.

Blinov Dmitry Vladislavovich – PhD, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Address: Ostrovitianova str., 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: blinov2010@gmail.com.

Bondarenko Natal'ya Leonidovna – PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation. Chief Physician of Clinical Hospital № 85, FMBA of Russia. Address: Kashirskoe shosse, d. 13G, Moscow, Russia, 115230. Tel.: +7(499)506-69-69. E-mail: info@cmsch165.ru.

Karaulov Aleksandr Viktorovich – Acad. RAS, Prof., MD, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation. Address: ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, Russia, 119048. Tel.: +7(495)609-14-00. E-mail: expedition@mma.ru.

Клинико-экономический анализ применения комбинированного препарата вилантерол + умеклидиния бромид для терапии хронической обструктивной болезни легких тяжелого и крайне тяжелого течения по сравнению с монотерапией препаратом тиотропия бромид

Косолапов Е. Г.¹, Коченков Ф. С.¹, Погудина Н. Л.¹, Блинов Д. В.²

¹ ООО «Независимая исследовательская компания «Разумный выбор», Москва

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

Резюме

В соответствии с современными рекомендациями по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в ряде клинических ситуаций может быть применена как монотерапия длительно действующими антихолинергиками (ДДАХ), так и комбинация ДДАХ с длительно действующими бета-агонистами (ДДБА). Для обоснованного выбора между ними может быть использована методология клинико-экономического анализа (КЭА). **Цель** – оценка возможных финансовых и клинико-экономических последствий применения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым ХОБЛ с выраженными симптомами фиксированной комбинации ДДБА + ДДАХ (вилантерол + умеклидиния бромид) вместо монотерапии ДДАХ тиотропия бромидом. **Материалы и методы.** Целевая популяция – пациенты с ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения (ОФВ1 <50%; CAT ≥10 баллов; mMRC ≥2; с выраженными симптомами). В качестве основного критерия эффективности использовали QALY (качественные годы жизни). Оценивали прямые медицинские затраты на терапию сравниваемыми лекарственными препаратами (ЛП), лечение нежелательных явлений, а также обострений ХОБЛ. Стоимость ЛП рассчитывали исходя из данных реестра предельных отпускных цен ЖНВЛП или основываясь на ожидаемой цене при регистрации цены ЖНВЛП (+ НДС + средневзвешенная оптовая надбавка). Другие прямые медицинские затраты рассчитывали в соответствии с программой государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи, а также коэффициентов затратно-эффективности (CER) оценивали на чувствительность к изменению исходных данных о ценах сравниваемых ЛП. **Результаты.** Вилантерол + умеклидиния бромид приводил к улучшению функции легких (ОФВ1 на 169-й день на 120% выше; 0,205 против 0,093), качества жизни и уменьшению симптомов, сокращению потребности в скорпомощных препаратах на 63% по сравнению с ЛП сравнения. Качество жизни составило 0,752 и 0,732 QALY в группе вилантерол + умеклидиния бромид и тиотропия бромид соответственно. Сумма прямых медицинских затрат в группах вилантерол + умеклидиния бромид и тиотропия бромид составила 32 753 руб. и 37 641 руб. соответственно. Таким образом, экономия при применении комбинированного препарата составила 4 888 руб., при его применении сумма затрат сокращается на 13%. При замене текущей практики лечения ХОБЛ с тиотропия бромидом на комбинацию вилантерол + умеклидиния бромид экономия бюджета может достигнуть более 327 млн руб. **Заключение.** Применение ЛП вилантерол + умеклидиния бромид для терапии пациентов с ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения вместо ЛП тиотропия бромид является строго предпочтительным, так как приводит к улучшению клинически-значимых исходов заболевания и способствует экономии бюджета системы здравоохранения.

Ключевые слова

Хроническая обструктивная болезнь легких, ХОБЛ, длительно действующие бета-агонисты, ДДБА, длительно действующие антихолинергика, ДДАХ, вилантерол, умеклидиния бромид, тиотропия бромид, анализ «затраты-эффективность», анализ «затраты-полезность», анализ влияния на бюджет.

Статья поступила: 30.03.2017 г.; в доработанном виде: 28.04.2017 г.; принята к печати: 09.06.2017 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

Косолапов Е. Г., Коченков Ф. С., Погудина Н. Л., Блинов Д. В. Клинико-экономический анализ применения комбинированного препарата вилантерол + умеклидиния бромид для терапии хронической обструктивной болезни легких тяжелого и крайне тяжелого течения по сравнению с монотерапией препаратом тиотропия бромид. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2017; 10 (2): 31-40. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.031-040.

COST-EFFECTIVENESS OF VILANEROL / UMECLIDINIUM VERSUS TIOTROPIUM IN SEVERE AND VERY SEVERE COPD

Kosolapov E. G.¹, Kochenkov F. S.¹, Pogudina N. L.¹, Blinov D. V.²

¹ LLC «Independent Research Company «Smart Choice», Moscow

² Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Health Ministry of Russian Federation, Moscow

Summary

In accordance with currently accepted recommendations for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), both monotherapy with long-acting anticholinergics (LAAC) or combined therapy (LAAC / long-acting beta-agonists, LABA) can be used. To justify a rational choice between these two medications, we used the methodology of clinical/economic analysis. Objective: to assess possible financial and clinical/economic consequences of replacing monotherapy based on LAAC (tiotropium bromide) by the fixed combination of LAAC / LABA (vilanterol / umeclidinium bromide) in patients with severe and extremely severe COPD. Materials and methods. The target population included patients with severe and extremely severe COPD (FEV1 <50%, CAT ≥10, mMRC ≥2, with severe symptoms). QALY (quality-adjusted life-year) was used as the main criterion of effectiveness. Direct medical costs of drug therapy, and the costs of management of adverse events and/or COPD exacerbations were calculated. The costs of these two therapeutic regimens were calculated from the registered data on the maximum selling prices of VED drugs or from the prices expected if/when the given drugs are registered in the VED list (+ VAT + weighted average wholesale premium). Other direct medical costs were calculated in accordance with the Federal program of free medical care, as well as the cost-effectiveness factors recommended by the FFOMS. The obtained values of savings in direct medical costs and the cost-effectiveness ratio (CER) were evaluated for their sensitivity to changes in basic prices of the compared medications. Results. The use of vilanterol / umeclidinium bromide resulted in improved lung function (an increase in FEV1 by 120% on the 169th day, 0.205 vs 0.093), improved quality of life and reduced symptoms, as well as a 63%-lower need for urgent drugs as compared to the tiotropium bromide monotherapy. The quality of life was 0.752 and 0.732 QALY in the group of vilanterol / umeclidinium bromide and tiotropium bromide, respectively. The direct medical costs in these two groups amounted to 32,753 rubles and 37,641 rubles, respectively. Thus, the savings of using the combined medication reached 4,888 rubles, which is 13% less than that with the mono-component drug. If the current practice of treating COPD with tiotropium bromide is replaced by the combined vilanterol / umeclidinium therapy, the total budget savings can reach more than 327 million rubles. Conclusion. The use of vilanterol/umeclidinium for the treatment of severe and extremely severe COPD is strongly preferred over tiotropium bromide, as it leads to significantly better clinical outcomes and provides savings for the health care budget.

Key words

Chronic obstructive pulmonary disease, COPD, long-acting beta-agonists, LAAC, long-acting anticholinergics, LAAC, vilanterol, umeclidinium bromide, tiotropium bromide, cost-effectiveness analysis, cost-utility analysis, budget impact analysis.

Received: 30.03.2017; in the revised form: 28.04.2017; accepted: 09.06.2017.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Kosolapov E. G., Kochenkov F. S., Pogudina N. L., Blinov D. V. Cost-effectiveness of vilanterol / umeclidinium versus tiotropium in severe and very severe COPD. *PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya]. 2017; 10 (2): 31-40 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.031-040.

Corresponding author

Address: Otkrytoe shosse, 23/6, Moscow, Russia, 117997.

E-mail address: kj78soulpower@yandex.ru (Kosolapov E. G.).

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется растущей распространенностью как в России, так и в мире, что является следствием ряда факторов, включая распространенность табакокурения, инфекционных заболеваний дыхательных путей, а также приобретающие все большие масштабы экологические проблемы и загрязнение окружающей среды [1-5]. Согласно данным мировой статистики ВОЗ, в 2012 г. ХОБЛ стала причиной смерти свыше 3 млн человек, что составило около 6% всех летальных случаев [6,7]. В 12 регионах РФ в 2010-2011 гг. было про-

ведено масштабное кросс-секционное эпидемиологическое исследование GARD, согласно результатам которого ХОБЛ страдают 15,3% населения [6,8,9].

В 2015 г. общая заболеваемость ХОБЛ (бронхитом хроническим и неуточненным, эмфиземой) в РФ составила 1221 на 100 000 населения, заболеваемости с диагнозом, установленным впервые в жизни – 321 на 100 000 населения. Общее количество зарегистрированных больных составило 1 786 116. При этом впервые в жизни диагноз был поставлен 470 174 больным [10,11]. Ряд экспертов указывают, что приведенная статистика не отражает пол-

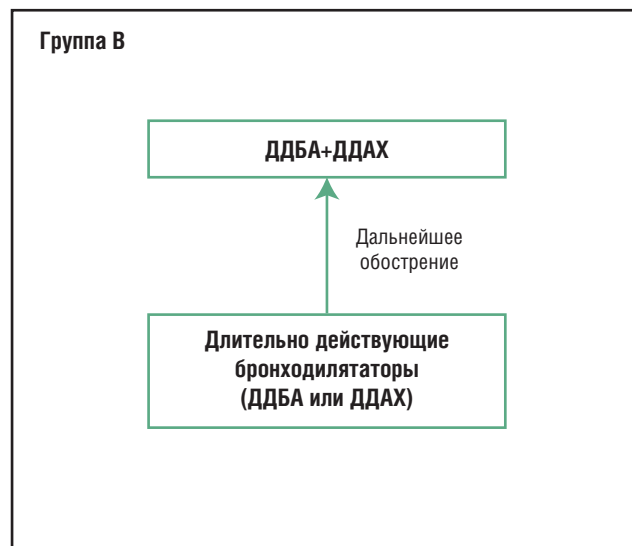
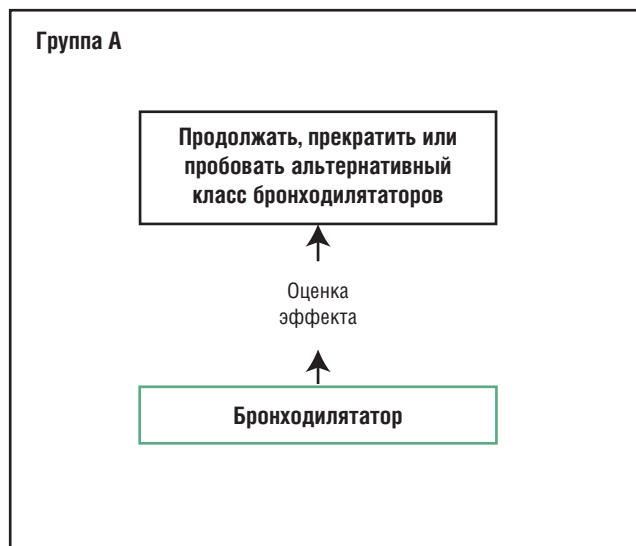
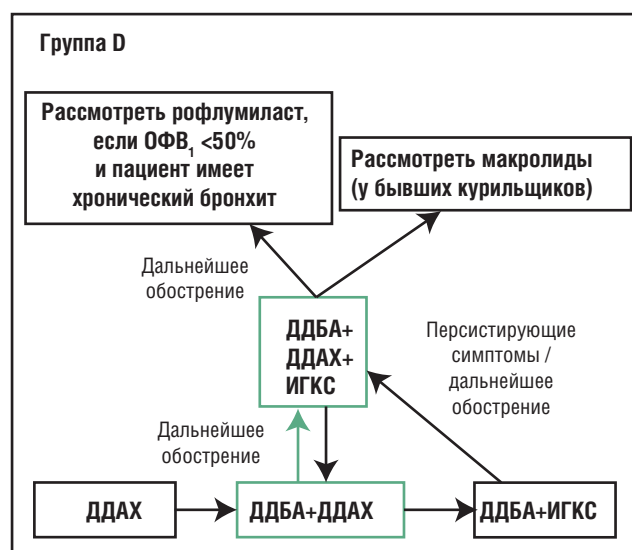
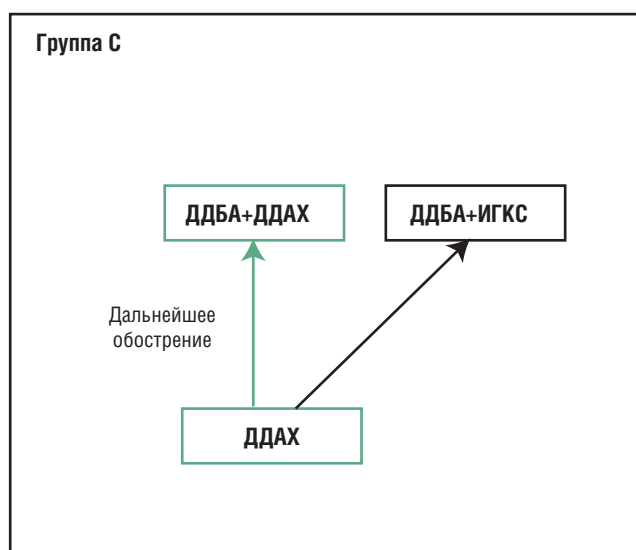
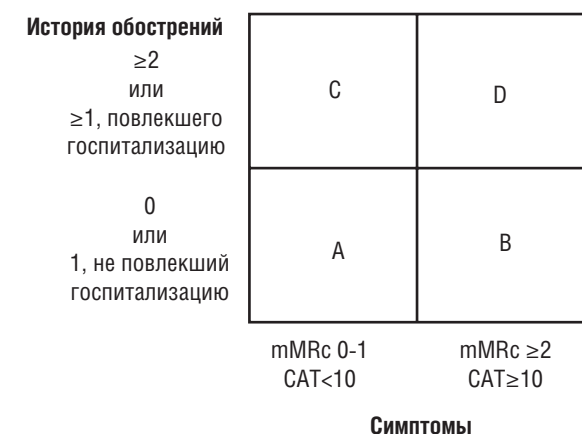


Рисунок 1. ABCD-модель оценки симптомов и риска обострений и схема фармакологической терапии ХОБЛ (адаптировано из GOLD 2017 [12]).

Примечания:

— mMRC — шкала одышки mMRC (Modified Medical Research Council); CAT — оценочный тест ХОБЛ (COPD Assessment Test); ДДАХ — длительно действующие антихолинергики; ДДБА — длительно действующие бета-агонисты; ИГКС — ингаляционные глюкокортикостероиды; ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 сек.;

— зелеными блоками и стрелками обозначены предпочтительные методы терапии.

Figure 1. The ABCD model (for assessing the symptoms and the risk of exacerbations) and the drug therapy options for COPD (adapted from GOLD 2017 [12]).

Notes:

— mMRC — the dyspnea scale according to mMRC (Modified Medical Research Council); CAT — COPD Assessment Test; ДДАХ — long-acting anticholinergics; ДДБА — long-acting beta-agonists; ИГКС — inhaled glucocorticosteroids; ОФВ₁ — volume of forced exhalation for 1 sec.;

— the green blocks and arrows indicate preferred methods of therapy.

ную картину распространенности этой патологии – как в РФ, так и за рубежом реальная распространенность ХОБЛ значительно выше официальных данных [6,8].

Растущая распространенность ХОБЛ и сопутствующее снижение качества жизни пациентов диктуют необходимость изучения подходов к рациональному лечению данной патологии. Помимо снижения качества жизни, инвалидизации и социальных потерь, ХОБЛ наносит значительный экономический ущерб. Кроме затрат на госпитализацию и амбулаторное лечение, одним из наиболее дорогостоящих остается обеспечение лекарственными препаратами (ЛП) отдельных категорий граждан [6].

В обновленных в 2017 г. рекомендациях международного сообщества экспертов GOLD определено место комбинации ДДАХ + ДДБА в качестве одного из предпочтительных методов терапии трех групп пациентов с одним и более обострениями ХОБЛ в анамнезе, повлекшими госпитализацию (или два и больше обострений без госпитализации), весьма выраженными симптомами ХОБЛ, верифицированными по Шкале одышки mMRC и оценочным тестом ХОБЛ, или же сочетанием этих факторов (рис. 1) [12].

В 2014–2016 гг. на территории России были зарегистрированы новые лекарственные препараты: ДДАХ, умеклидиния бромид, а также фиксированная комбинация ДДБА+ДДАХ (вилантерол + умеклидиния бромид) в одном ингаляторе. ДДБА и ДДАХ включены в современные российские и международные клинические рекомендации по лечению ХОБЛ и обладают высоким терапевтическим потенциалом. Исходя из этого, представляется важным провести сравнительный фармакоэкономический анализ комбинированного препарата и тиотропия бромида как одного из наиболее часто назначаемых препаратов для контроля ХОБЛ.

Цель исследования: оценка возможных финансовых и клинико-экономических последствий применения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым ХОБЛ с выраженными симптомами фиксированной комбинации ДДБА + ДДАХ (вилантерол + умеклидиния бромид) вместо монотерапии ДДАХ тиотропия бромидом.

Материалы и методы

Клинико-экономический анализ был проведен в соответствии с методическими рекомендациями ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации [13–15].

Выделение целевой популяции пациентов

Основными критериями выделения целевой популяции пациентов из общего числа пациентов с ХОБЛ служили следующие: тяжесть течения ХОБЛ, наличие и выраженность симптомов и обострений ХОБЛ, а также неэффективность предшествующей терапии вместе с определенным фенотипом ХОБЛ. Такие критерии как пол, возраст и сопутствующая патология не оказывали влияние на отбор пациентов в целевую популяцию. Для расчета численности целевой популяции пациентов использовали как данные федерального статистического наблюдения за состоянием здоровья населения, заболеваемостью, смертностью и деятельностью учреждений здравоохранения, так и данные фармакоэпидемиологических исследований использования лекарственных препаратов, а также обобщенные сведения мониторинга объявленных государственных закупок в 2016 г.

К специфическим особенностям целевых популяций пациентов, рассмотренных в анализе, относятся тяжесть течения ХОБЛ, выраженность и частота симптомов и обострений ХОБЛ, которые определяются по соответствующим опросникам и шкалам (CAT, mMRC). Также в качестве целевой популяции не рассматривали популяцию пациентов с ХОБЛ, которые применяют ИГКС. Не относятся к специфическим особенностям и критериям «отсечения» целевой популяции пациентов с ХОБЛ возраст, пол, статус курения сигарет, сопутствующие заболевания. Хотя абсолютное боль-

шинство пациентов с ХОБЛ имеют сопутствующие заболевания, затраты на их лечение не учитывали.

Определение текущей практики медикаментозного лечения

Текущая практика медикаментозного лечения включает тиотропия бромид, а также препараты других фармакотерапевтических групп, препараты для лечения обострений ХОБЛ и неблагоприятных побочных событий, которые могут развиваться на фоне приема сравниваемых препаратов. Информация о потреблении других препаратов для лечения ХОБЛ в текущей практике была получена на основании ABC-анализа лекарственных препаратов для лечения ХОБЛ у пациентов из групп отдельных категорий граждан, имеющих право на получение лекарственных препаратов по рецепту врача бесплатно, проведенного на основании базы данных выписанных и отпущенных рецептов в Красноярском крае [6]. Для клинико-экономического анализа (КЭА) и анализа влияния на бюджет (АВБ) рассматривали только препараты, которые были назначены более чем 1% пациентов или более чем в 1% рецептов.

Временной горизонт КЭА ограничивали одним годом.

Методика анализа эффективности и безопасности

Основным критерием эффективности, который использовали для расчета показателя «затраты-эффективности», являлся показатель QALY – качества и продолжительности жизни пациентов.

Сведения о клинической эффективности и безопасности были получены на основании анализа данных опубликованных рандомизированных клинических исследований, отобранных в базах данных PubMed, Scopus, Cochrane Database и elibrary.ru.

Пересчет балльной оценки по широко применяющемуся в клинических исследованиях Респираторному опроснику госпиталя Святого Георгия (SGRQ) выполняли по формуле:

$$EQ-5D = 0,9617 - 0,0013 \times SGRQ_{total} - 0,0001 \times SGRQ_{total}^2 + 0,0231 \times male,$$

где EQ-5D – балл качества жизни от 0 до 1 в QALY;

SGRQ total – общий балл по опроснику Госпиталя Святого Георгия; male – доля мужчин в интересующей целевой популяции пациентов.

Данный подход был апробирован в работе Starkie et al. (2011) [16].

Сведения о частоте неблагоприятных явлений и обострений ХОБЛ были получены из результатов сравнительного клинического исследования умеклидиния бромида + вилантерол с тиотропия бромидом Maleki-Yazdi M.R. et al. [17]. Ожидаемая практика ведения пациентов из целевых популяций пациентов отличалась от текущей практики заменой препарата сравнения на комбинацию вилантерол + тиотропия бромид, а также частотой неблагоприятных явлений и обострений ХОБЛ. Частота применения других препаратов для лечения ХОБЛ, включая короткодействующие бета-агонисты (КДБА), а также противокашлевые препараты, была принята равной как в текущей, так и в ожидаемой практике.

Методика анализа прямых медицинских затрат

В ходе анализа затрат оценивали как стоимость базовой терапии сравниваемыми препаратами, так и затраты, связанные с нежелательными явлениями, обострениями ХОБЛ, а также учитывали стоимость других, препаратов, которые широко используются пациентами с ХОБЛ (противокашлевые, короткодействующие препараты и т.д.).

При анализе цен сравниваемых препаратов использовали отпускные цены производителя, зарегистрированные в установленном законодательством порядке и представленные в государственном реестре предельных отпускных цен производителей ЖНВЛП. К данным ценам прибавляли НДС в размере 10% и среднюю оптовую надбавку, которая составляла 12%. Поскольку комбинированный препарат вилантерол + умеклидиния бромид не включен в перечень ЖНВЛП, использовали цену, которую про-

Лекарственные препараты (МНН)	Лекарственная форма и дозировка	Цены реестра	Цены аукционов	Цены для АБВ	Аптечные, минимум	Аптечные, максимум	Оптовые цены
Вилантерол + умеклидиния бромид	Порошок для ингаляций дозированный, 22 мкг+55 мкг/доза: 30 доз ингаляторы	1897	1989	2295	2000	2500	2358
Тиотропия бромид	Раствор для ингаляций 2,5 мкг/доза: картридж 60 доз в комплекте с ингалятором Респимат® или капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг: 10, 30 или 60 шт. в комплекте с ингалятором ХандиХалер® или без него	2181	2240	2639	2200	2900	2585

Таблица 1. Исходные данные о ценах препаратов, полученные из разных источников, в рублях.

Примечания:

- для комбинированного препарата вилантерол + умеклидиния бромид — ожидаемые цены при включении в ЖНВЛП;
- для АБВ использовали цену реестра с прибавлением НДС 10% и оптовой надбавки 12%;
- упаковки каждого из сравниваемых препаратов содержат по 30 доз препарата, применяемого один раз в сутки, то есть цена упаковки полностью отражает стоимость терапии в течение 30 сут.;
- за цены аукционов приняли начальные цены объявленных аукционов в среднем по России за 2016 год.

Table 1. The entry data on the drug prices (rubles) as obtained from different sources

Notes:

- the expected prices for the combined drug vilanterol / umeclidinium bromide when included in the VED;
- the registered price for АБВ with the addition of VAT 10% and wholesale premium 12%;
- Packages of each of the compared preparations contain 30 daily doses, that is, the price of the package fully reflects the cost of 30-day therapy;
- the indicated auction prices reflect the average initial prices at the announced auctions in Russia in 2016.

изготовитель ЛП будет готов зарегистрировать в случае включения в ЖНВЛП при соблюдении методики расчета предельной отпускной цены производителя импортного ЛП на основании минимальных цен препарата в референтных странах. Анализировали и средние оптовые, розничные цены с учетом их минимальных и максимальных значений в рамках доверительного интервала 95%, а также цены аукционов, объявленных в 2016 г. Для определения затрат на другие препараты использовали сведения о частоте назначения этих препаратов пациентам с ХОБЛ из целевых популяций, полученные в АВС-анализе в одном из крупнейших субъектов РФ [6]. Цены препаратов также были подвергнуты анализу для выявления наиболее релевантных для адекватного принятия решения значений.

Исходные данные о ценах препаратов приведены в **таблице 1**. Отдельно проводили сопоставление информации о ценах из различных источников: средневзвешенные цены в государственных закупках, по данным мониторинга государственных закупок, на официальных порталах размещения государственного заказа; средние оптовые цены по данным интернет-сервиса Фарм-индекс, а также диапазон розничных цен в аптеках г. Москвы, по данным информационных интернет-порталов (включая aptekamos.ru, medlux.ru).

Как видно из представленных в таблице данных, рассчитанная на месяц терапии стоимость упаковки тиотропия бромида была выше, чем на комбинацию вилантерол + умеклидиния бромид.

Затраты на медикаменты в текущей практике суммировали на основании полученных на предыдущих этапах анализа результатов. Аналогично рассчитывали затраты на медикаменты в ожидаемой практике. Расчет разницы в затратах между сравниваемыми практиками представлял собой процедуру вычитания и нахождения относительного показателя в процентах от сравниваемой (текущей) практики. Учет других медицинских затрат базировался на основании результатов клинических исследований, в которых получены результаты в абсолютных и относительных показателях. Также были рассчитаны затраты системы здравоохранения в рамках программы ОМС на основании сведений о тарифах, которые получены с использованием коэффициентов затратности по клинико-статистическим группам (КСГ) и базовой ставки тарифа для РФ в соответствии с ПГТ, утвержденной постановлением Правительства РФ. Поскольку горизонт моделирова-

ния был ограничен одним годом, то дисконтирование затрат и эффективности не проводили.

На заключительном этапе анализа затрат суммировали полученные на предыдущих этапах данные, рассчитывали разницу в затратах на одного пациента в среднем, а также максимальную экономию при полной замене препаратов в целевых популяциях пациентов в России. Кроме этого, рассчитывали соотношение «затраты-эффективность».

В завершение был проведен односторонний анализ чувствительности.

Результаты и обсуждение

Описание целевой популяции пациентов

Показания к применению определены не только на основании зарегистрированных в РФ инструкций по медицинскому применению [18,19], но и принимая во внимание современные клинические рекомендации по ведению пациентов с ХОБЛ [12,20-23]. Поэтому спектр показаний (а вместе с тем и количество потенциальных пациентов), оцениваемых в рамках данного исследования, был меньше, чем в инструкциях. Так, спектр показаний для комбинации вилантеол + умеклидиния бромид был определен как базовая постоянная поддерживающая терапия ХОБЛ с выраженными симптомами (ОФВ1 <50%; CAT ≥10 баллов; mMRC ≥2).

Общая численность зарегистрированных больных с ХОБЛ в России превышает 1,7 млн человек. Однако лекарственную терапию получают не все пациенты, а также только часть пациентов реализует право на получение лекарственных препаратов бесплатно в рамках государственных программ лекарственного обеспечения (на федеральном и региональном уровнях). Так, например, в Красноярском крае зарегистрировано примерно 40 тыс. пациентов с диагнозами «бронхит хронический и неуточненный, эмфизема», однако, по данным анализа, в 2014 г. ЛП были выписаны примерно 12 тыс. (~30%) пациентам с ХОБЛ (по коду МКБ-10 – J44). Из них тиотропия бромид был выписан 40% пациентов. Результаты мониторинга государственных закупок ЛП на территории РФ за 2016 г. выявили, что было закуплено более 800 тыс. упаковок тиотропия бромида. Этого количества достаточно для полного обеспечения около 67 000 пациентов с ХОБЛ. Замена тиотропия бромида на комбинацию вилантерол + умеклидиния бро-

Лекарственные препараты (МНН)	Доля пациентов, %‡	Доля рецептов, %	Затраты, %
Тиотропия бромид†	38,9	18,8	51,0
Ипратропия бромид / фенотерол*	72,2	32,6	18,7
Салметерол / флутиказон*	19,7	7,8	11,0
Будесонид / формотерол*	7,1	2,7	7,0
Беклометазон*	15,5	4,8	2,0
Ацетилцистеин	38,7	11,9	4,1
Формотерол	4,0	1,6	1,8
Фенотерол	7,3	3,0	1,2
Теофиллин	9,2	3,1	0,7
Амоксициллин / клавулановая кислота	5,6	1,3	0,5
Сальбутамол	7,0	2,1	0,2
Амброксол	18,7	5,1	0,2
Азитромицин	3,3	0,8	0,1

Таблица 2. Результаты анализа использования лекарственных препаратов для лечения пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) (адаптировано из [6]).

* В ходе АБВ эти препараты не рассматривали, так как их следует применять у контингента пациентов, который отличается от рассмотренной целевой популяции пациентов с ХОБЛ;

‡ Сумма долей пациентов составляла более 100%, так как одним и тем же пациентам могли быть выписаны разные препараты.

Table 2. Use of different drugs in patients with chronic obstructive pulmonary disease (adapted from [6]).

* Within the ABE, these drugs were not analyzed, because they were not used in the target population of patients selected for this study;

‡ The sum of partial numbers exceeds 100% because different drugs were sometimes prescribed to the same patients.

мид максимально возможна у данного количества пациентов (при условии их полной приверженности).

Текущая практика медикаментозной терапии

Текущая практика рассматриваемой целевой популяции пациентов представлена базисной поддерживающей терапией, к которой относится включенный в ЖНВЛП препарат тиотропия бромид, а также сопутствующей терапией и терапией обострений ХОБЛ. Сведения о применении сопутствующей терапии и терапии обострений у целевой популяции пациентов не были доступны, поэтому было сделано допущение о том, что частота использования других препаратов в рассматриваемой целевой популяции пациентов полностью соответствует частоте в общей популяции больных с ХОБЛ (табл. 2).

В рамках АБВ и КЭА учитывали только препараты, которые были назначены более чем 1% пациентов или в более чем 1% рецептов.

Предполагается, что после включения комбинации вилантерол + умеклидиния бромид вместо включенного в перечень ЖНВЛП тиотропия бромида ожидаемая практика медикаментозного лечения анализируемой целевой популяции пациентов изменится (табл. 3). В частности, препараты с тиотропия бромидом будут заменены на комбинацию вилантерола и умеклидиния бромида, в то время как частота назначения других ЛП не претерпит изменений.

В рамках анализа выполнили ретроспективную оценку эффективности и безопасности комбинации вилантерол + умеклидиния бромид в сравнении с тиотропия бромидом, основанную на данных клинических исследований, идентифицированных в базах данных. В многоцентровом сравнительном слепом рандомизированном контролируемом двойном маскированном исследовании с участием 1191 пациентов с ХОБЛ 2, 3 и 4-й стадий по GOLD ОФВ1 $\leq 70\%$ и mMRC ≥ 2 терапия комбинацией вилантерол + умеклидиния бромид приводила к статистически значимому улучшению функции легких (ОФВ1 на 169-й день на 120% выше; 0,205 против 0,093), качества жизни и симптомов (изменение балльной оценки по SGRQ меньше на 41%; 7,27 против 5,17), сокращению потребности в скоропомощных препаратах (на 63%; 1,3 против 0,8) по сравнению с тиотропия бромидом (табл. 4). Таким образом, при прямом сравнении комбинированного препарата вилантерол + умеклидиния бромид с тиотропия бромидом преимущество фик-

Лекарственные препараты (МНН)	Частота назначения ‡
Вилантерол + умеклидиния бромид	1,00
Ацетилцистеин	0,99
Фенотерол	0,19
Теофиллин	0,24
Амоксициллин / клавулановая кислота	0,14
Сальбутамол	0,18
Амброксол	0,48
Азитромицин	0,08

Таблица 3. Ожидаемая практика медикаментозного лечения целевых популяций пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с выраженными симптомами.

‡ Сумма частот превышает 1, так как пациенты применяют несколько препаратов, например, антибиотики при возникновении инфекций нижних дыхательных путей на фоне проводимой терапии.

Table 3. The expected drug treatment options in the target populations of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with severe symptoms.

‡ The sum of partial numbers exceeds 1.0, as some patients were given more than a single medication; for example, in the event of lower respiratory tract infections antibiotics were added to the COPD-specific drugs.

сированной комбинации было отчетливо выражено. В частности, значительно различалось улучшение функциональных показателей внешнего дыхания. Так, изменение ОФВ1 на 169-й день составило 0,205 в группе «вилантерол + умеклидиния бромид», в то время как в группе «тиотропия бромида» данный показатель составил 0,093, то есть изменение ОФВ1 при применении комбинированного препарата было больше на 120% [16].

В группе тиотропия бромида в 2 раза чаще пациенты выбывали из исследования по причине недостаточной эффективности. Несмотря на то, что умерли два пациента в группе комбинированного препарата и пять пациентов в группе тиотропия, ни один из летальных случаев не был связан с применением сравниваемых препаратов (причинами летальных исходов являлись внезапная смерть, панкреокарцинома, острая сердечная недостаточность, острая респираторная недостаточность, ТЭЛА). В группе комбинированной терапии 16 (4%), а в группе тиотропия 29 (6%) пациентов испытывали обострения ХОБЛ. Обострения были преимуще-

Критерий	Вилантерол + умеклидиния бромид (N 454)	Тиотропия бромид (N 451)	Разница (95% CI)
Изменение балла SGRQ от 1 до 168 дня (SE)	-7,27 (0,538)	-5,17 (0,548)	-2,10 (-0,61, -0,59)
Использование скоропомощных препаратов альбутерол + сальбутамол, инг./сут.	-1,3 (0,09)	-0,8 (0,09)	-0,5 (-0,7, -0,2)

Таблица 4. Результаты клинического исследования Maleki-Yazdi M.R. et al. (2014) [16]: показатели качества жизни пациентов SGRQ, а также потребления скоропомощных препаратов.

Table 4. Results of the clinical trial by Maleki-Yazdi M.R. et al. (2014) [16]: quality of life indicators (SGRQ), and the need for emergency medications.

Побочное действие	Вилантерол + умеклидиния бромид (N 454)	Тиотропия бромид (N 451)
Головная боль	40	31
Назофарингит	28	30
Кашель	13	15
Боль в спине	9	13
Побочные действия, связанные с препаратом	19	17
Аритмия	3	4
Острая сердечная недостаточность	4	3
Ишемическая болезнь сердца, ИБС	2	3
Инфекции нижних дыхательных путей (кроме пневмонии)	3	3
Пневмония	1	3

Таблица 5. Сведения о наиболее значимых неблагоприятных побочных эффектах препаратов в клиническом исследовании Maleki-Yazdi M.R. et al. (2014) [16].

Table 5. The most significant adverse effects of the drugs used in the clinical trial by Maleki-Yazdi M.R. et al. (2014) [16].

Лекарственный препарат	Изменение балла SGRQ	SGRQ total	EQ5D балл, QALY	Δ QALY
Вилантерол + умеклидиния бромид	-7,27	41,35	0,752	0,021
Тиотропия бромид	-5,17	43,45	0,732	

Таблица 6. Результаты расчета дополнительного количества качественных лет жизни (QALY).

Table 6. Calculation of QALY values for the compared medications.

ственно характерны для пациентов, принимающих ИГКС (75 и 69% соответственно). Частота развития побочных эффектов при этом была схожей (табл. 5).

Таким образом, терапия комбинированным препаратом характеризуется статистически и клинически значимым улучшением функции легких в сравнении с тиотропия бромидом, то есть является эффективным новым вариантом лечения пациентов с ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения с выраженными симптомами.

Результаты расчета дополнительного количества качественных лет жизни (QALY) представлены в таблице 6. Дополнительное количество качественных лет жизни при использовании фиксированной комбинации вилантерол + умеклидиния бромид в инновационном ингаляторе составило 0,021.

Лекарственный препарат (МНН)	Стоимость, руб.
Вилантерол + умеклидиния бромид	27541
Постоянный компонент (другие препараты)	3950
Сумма	31491

Таблица 7. Результаты расчета стоимости медикаментозной терапии на одного пациента в год в среднем — текущая практика терапии хронической обструктивной болезни легких с выраженными симптомами.

Table 7. The average costs of drug therapy (per patient per year) in accordance with the current practice of severe COPD treatment.

Результаты анализа прямых медицинских затрат

Стоимость годового курса терапии препаратами, рассчитанная на основании данных, представленных в таблице 1, для комбина-

	Ви + умек	Тео	КСГ №	Название КСГ	КЗ	Тариф	Ви + умек	Тео
Аритмия	0,66%	0,89%	69	Нарушения ритма и проводимости, уровень 1	1,12	24864	164	221
Острая сердечная недостаточность	0,88%	0,67%	196	Другие болезни сердца, уровень 1	0,78	17316	153	115
Ишемия сердца	0,44%	0,67%					76	115
Инфекции нижних дыхательных путей (кроме пневмонии)	0,66%	0,67%	198	Бронхит неинфекционный, симптомы и признаки, относящиеся к органам дыхания	0,75	16650	110	111
Пневмония	0,22%	0,67%	169	Пневмония, плеврит, другие болезни плевры	1,29	28638	63	190
Итого:							566	752

Таблица 8. Результаты анализа затрат, связанных с неблагоприятными побочными эффектами.

Примечание. Ви + умек — комбинированный препарат вилантерол + умеклидиния бромид; Тео — тиотропия бромид; КСГ — клинко-статистическая группа.

Table 8. Costs associated with the management of adverse effects.

Note. Ви + умек — the vilanterol / umeclidinium bromide combination; Тео — tiotropium bromide; КСГ — the name of the statistical group.

	Вилантерол + умеклидиния бромид	Тиотропия бромид
Частота обострений ХОБЛ	3,5%	6,4%
Стоимость законченного случая госпитализации по КСГ № 199 «ХОБЛ, эмфизема, бронхоэктатическая болезнь», руб.	19758	
Средняя стоимость обострений ХОБЛ на 1 пациента, руб.	696	1270

Таблица 9. Результаты расчета стоимости обострений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) при применении комбинированного препарата вилантерол + умеклидиния бромид и тиотропия бромида.

Table 9. Costs associated with the management of COPD exacerbations using the vilanterol / umeclidinium bromide combination or tiotropium bromide.

Затраты	Вилантерол + умеклидиния бромид	Тиотропия бромид
Сравниваемые базисные препараты	27541	31668
Другие препараты	3950	3950
Лечение побочных эффектов	566	752
Лечение обострений ХОБЛ	696	1270
ИТОГО	32753	37641

Таблица 10. Результаты расчета суммы прямых медицинских затрат в группах «вилантерол + умеклидиния бромид» и «тиотропия бромид» на одного пациента в год, руб.

Table 10. Direct medical costs of vilanterol / umeclidinium bromide and tiotropium bromide therapies per patient per year, rubles.

Анализ «затраты-полезность»	Вилантерол + умеклидиния бромид	Тиотропия бромид
Затраты, руб. на пациента в год	32753	37641
QALY	0,752	0,732
CER, соотношение «затраты-полезность»	43529	51429

Таблица 11. Результаты расчета по критерию «затраты-полезность».

Table 11. The “cost-utility” values for the compared medications.

Сценарий анализа		Сумма общих затрат, руб.			Соотношение затрат и эффективности (CER), руб./QALY		
		Ви + умек	Тео	Снижение общих затрат	Ви + умек	Тео	Снижение показателя
Базовый сценарий		32753	37641	4888	43529	51429	7900
Изменение цены комбинации вилантерол + умеклидиния бромид	90%	29999	37641	7642	39869	51429	11560
	110%	35507	37641	2134	47190	51429	4239
	115%	38261	37641	-620	38261	51429	13168
Изменение цены тиотропия бромида	90%	32753	34474	1721	43529	47102	3573
	110%	32753	40808	8055	43529	55756	12227
	80%	32753	31307	-1446	43529	42775	-754
Если не учитывать затраты на обострения		32990	36370	3380	43844	49693	5849
10% обострений ХОБЛ в год в сравниваемых группах		34966	38346	3380	46470	52393	5923

Таблица 12. Результаты анализа чувствительности.

Примечание. Ви + умек – комбинированный препарат вилантерол + умеклидиния бромид; Тео – тиотропия бромид; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Table 12. Sensitivity to price changes.

Note. Ви + умек – the vilanterol / umeclidinium bromide combination; Тео – tiotropium bromide; ХОБЛ – chronic obstructive pulmonary disease.

ции вилантерол + умеклидиния бромид и тиотропия бромида составила 27541 и 31668 руб., соответственно.

Затраты на другие препараты, включенные в анализ в качестве текущей практики лечения целевой популяции пациентов, являлись постоянными и составляли 3950 руб. на одного пациента в год. Общая сумма затрат на медикаменты в течение 1 года на одного пациента с ХОБЛ с выраженными симптомами составила 39179 руб. Затраты на медикаменты в ожидаемой практике приведены в **таблице 7**. Сумма затрат на медикаменты в течение 1 года при использовании комбинации вилантерол + умеклидиния бромид составила на одного пациента 31491 руб.

Таким образом, для АВБ комбинации вилантерол + умеклидиния бромид в ведении больных с ХОБЛ с выраженными симптомами экономия бюджета на медикаменты в рамках ПГГ составляет 7689 руб. (20%).

Результаты анализа других прямых медицинских затрат при сравнении комбинации вилантерол + умеклидиния бромид и тиотропия бромида в ведении пациентов с ХОБЛ, а именно затрат, связанных с неблагоприятными побочными эффектами, и затрат, связанных с обострениями ХОБЛ, приведены, соответственно, в **таблицах 8 и 9**.

Сумма прямых медицинских затрат при сравнении в группах «вилантерол + умеклидиния бромид» и «тиотропия бромид» составила 32753 руб. и 37641 руб., соответственно (**табл. 10**). Исходя из этого, экономия при применении комбинированного препарата составила 4888 руб., то есть при его применении сумма затрат сокращается на 13%.

Результаты анализа «затраты-полезность» приведены в **таблице 11**.

Таким образом, в ведении пациентов с ХОБЛ с большим количеством симптомов и обострений фиксированная комбинация вилантероло и умеклидиния бромида является строго предпочтительной (доминирующей) по сравнению с тиотропия бромидом.

При замене текущей практики медикаментозного лечения целевой популяции пациентов с ХОБЛ, которой является как монотерапия ДДАХ, так и комбинированная терапия ДДБА+ДДАХ (примерно 67 000 пациентов в РФ в целом), с тиотропия бромида на вилантерол + умеклидиния бромид экономия бюджета может составить 327 472 449 руб., а сумма качественных лет жизни (QALY) увеличится дополнительно на 1 376. Показатель «затраты-эффективность» равен 43 529 и 51 429 руб./QALY. Таким обра-

зом, отношение показателя «затраты-эффективность» снижается при использовании препарата вилантерол + умеклидиния бромид.

Результаты анализа чувствительности

В ходе анализа чувствительности результатов расчетов к изменениям исходных параметров модели АВБ (анализ влияния на бюджет) было установлено, что увеличение цены препарата вилантерол + умеклидиния бромид на 15% приводило к паритетному значению суммы затрат в группах «вилантерол + умеклидиния бромид» и «тиотропия бромид». При этом по критерию «затраты-эффективность» комбинация вилантерол + умеклидиния бромид продолжала оставаться строго предпочтительным (доминирующим) выбором за счет превосходства в эффективности (полезности). При дальнейшем увеличении цены на комбинацию вилантерол + умеклидиния бромид возникает потребность проведения инкрементального анализа «затраты-эффективность» для обоснованного выбора в пользу анализируемого препарата. Пороговое значение цен препаратов, при которых происходит реверсия результатов минимизации затрат и, соответственно, анализа влияния на бюджет составляет 115% от базовой цены комбинации вилантерол + умеклидиния бромид и 80% от базовой цены тиотропия бромида (табл. 12).

На основании этого можно заключить, что полученные результаты обладают достаточной устойчивостью к изменению исходных параметров.

Заключение

Таким образом, применение вместо тиотропия бромида комбинации вилантерол + умеклидиния бромид у пациентов с выраженными симптомами ХОБЛ тяжелого и крайне тяжелого течения приведет к значительной экономии бюджета здравоохранения при увеличении качества жизни пациентов, а следовательно, их удовлетворенности лечением. С позиции анализа «затраты-полезность» применение фиксированной комбинации вилантерол + умеклидиния бромид является строго предпочтительным (доминирующим) вариантом, так как приводит к экономии затрат и увеличению полезности (QALY).

Литература:

1. Овчаренко С.И. Подходы к лечению хронической обструктивной болезни легких при стабильном течении. *Лечебное Дело*. 2004; 2: 24-30.
2. Gershon A.S. et al. Forecasting Health Services Use In Individuals With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Time-Series Analysis //C96. Global Perspectives on COPD Burden and Care Delivery. *American Thoracic Society*. 2016; A6159-A6159.
3. Mannino D.M. et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012–2013. *International Journal of COPD*. 2014; 9: 597-611.
4. Crighton E.J. et al. A spatial analysis of COPD prevalence, incidence, mortality and health service use in Ontario. *Health reports*. 2015; 26 (3): 10.
5. Evans J. et al. Estimating the prevalence of COPD in Canada: Reported diagnosis versus measured airflow obstruction. *Health reports*. 2014; 25 (3): 3.
6. Гайгольник Т.В., Демко И.В., Бочанова Е.Н., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Соловьева И.А. Фармакоэкономический анализ затрат на обеспечение льготными лекарственными препаратами больных хронической обструктивной болезнью легких на территории Красноярского края. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2016; 2: 49-59. DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.2.049-059.
7. Доклад ВОЗ. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ): Информационный бюллетень №315, 2015. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/ru/>. Дата обращения: 28.12.2016.

8. Видякина Е.Э., Мальчикова С.В. Фармакоэкономический анализ терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в стационарных условиях. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2016; 2: 45-48. DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.2.045-048.

9. Chuchalin A.G. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014; 9: 963-974.

10. Александрова Г.А., Поликарпов А.В., Голубев Н.А. с соавт. Заболеваемость всего населения России в 2015 году. Статистические материалы. Часть I. М. 2016; 139 с.

11. Александрова Г.А., Поликарпов А.В., Голубев Н.А. с соавт. Заболеваемость всего населения России в 2015 году. Статистические материалы. Часть II. М. 2016; 141 с.

12. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. URL: <http://goldcopd.org>. Дата обращения: 17.03.2017.

13. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В., Герасимова К.В., Дзанаева А.В. Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. М. 2016; 20 с.

14. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В., Хачатрян Г.Р., Федяева В.К. Методические рекомендации по оценке сравнительной клинической эффективности и безопасности лекарственного препарата. М. 2016; 58 с.

15. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В., Герасимова К.В., Дзанаева А.В. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. М. 2016; 28 с.

16. Starkie H.J., Briggs A.H., Chambers M.G., Jones P. Predicting EQ-5D values using the SGRQ. *Value Health*. 2011; 14 (2): 354-60.

17. Maleki-Yazdi M.R., Kaelin T., Richard N. et al. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respir Med*. 2014 Dec; 108 (12): 1752-60.

18. Аноро Эллипта. Инструкция по медицинскому применению. Государственный реестр Лекарственных Средств. URL: www.grls.rosminzdrav.ru. Дата обращения: 15.12.2016.

19. Спирива Респимат. Инструкция по медицинскому применению. Государственный реестр Лекарственных Средств. URL: www.grls.rosminzdrav.ru. Дата обращения: 15.12.2016.

20. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2014 г.) / Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М. 2014; 92 с.

21. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. М. 2016; 69 с.

22. Макарова Е.В., Шумилова С.В., Вахламов В.А., Касатова Е.С., Меньков Н.В., Луковникова Н.Б., Варварина Г.Н., Тюрикова Л.В., Караулов А.В., Новиков В.В. Влияние неинвазивной вентиляции легких на функциональные и иммунные показатели у больных с тяжелым обострением хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая Медицина*. 2017; 95 (4): 344-349.

23. Макарова Е.В., Варварина Г.Н., Меньков Н.В., Цапаева М.Ю., Лазарева Е.С., Казацкая Ж.А., Новиков В.В., Караулов А.В. Небулизированный будесонид в лечении обострений хронической обструктивной болезни легких: эффективность, безопасность и влияние на содержание растворимых дифференцировочных молекул в сыворотке крови. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (3): 24-31.

References:

1. Ovcharenko S.I. *Lechebnoe Delo*. 2004; 2: 24-30.
2. Gershon A.S. et al. Forecasting Health Services Use In Individuals With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Time-Series Analysis //C96. Global Perspectives on COPD Burden and Care Delivery. *American Thoracic Society*. 2016; A6159-A6159.

3. Mannino D.M. et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: methods, COPD prevalence, and disease burden in 2012–2013. *International Journal of COPD*. 2014; 9: 597–611.
4. Crichton E.J. et al. A spatial analysis of COPD prevalence, incidence, mortality and health service use in Ontario. *Health reports*. 2015; 26 (3): 10.
5. Evans J. et al. Estimating the prevalence of COPD in Canada: Reported diagnosis versus measured airflow obstruction. *Health reports*. 2014; 25 (3): 3.
6. Gaigol'nik T.V., Demko I.V., Bochanova E.N., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V., Solov'eva I.A. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2016; 2: 49–59. DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.2.049-059.
7. Doklad VOZ. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh (KhOBL): Informatsionnyi byulleten' №315, 2015. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/ru/>. Accessed: 28.12.2016.
8. Vidyakina E.E., Mal'chikova S.V. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology*. 2016; 2: 45–48. DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.2.045-048.
9. Chuchalin A.G. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014; 9: 963–974.
10. Aleksandrova G.A., Polikarpov A.V., Golubev N.A. et al. The incidence of the entire population of Russia in 2015. Statistical materials. Part I [Zabolevaemost' vsego naseleniya Rossii v 2015 godu. Statisticheskie materialy. Chast' I (in Russian)]. Moscow. 2016; 139 s.
11. Aleksandrova G.A., Polikarpov A.V., Golubev N.A. s soavt. The incidence of the entire population of Russia in 2015. Statistical materials. Part II [Zabolevaemost' vsego naseleniya Rossii v 2015 godu. Statisticheskie materialy. Chast' II (in Russian)]. Moscow. 2016; 141 s.
12. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. URL: <http://goldcopd.org>. Accessed: 17.03.2017.
13. Omel'yanovskii V.V., Avksent'eva M.V., Sura M.V., Gerasimova K.V., Dzanaeva A.V. Methodical recommendations for conducting a comparative clinical and economic evaluation of a medicinal product [Metodicheskie rekomendatsii po provedeniyu sravnitel'noi kliniko-ekonomicheskoi otsenki lekarstvennogo preparata (in Russian)]. Moscow. 2016; 20 s.
14. Omel'yanovskii V.V., Avksent'eva M.V., Sura M.V., Khachatryan G.R., Fedyaeva V.K. Methodical recommendations for the evaluation of the comparative clinical efficacy and safety of the medicinal product [Metodicheskie rekomendatsii po otsenke sravnitel'noi klinicheskoi effektivnosti i bezopasnosti lekarstvennogo preparata (in Russian)]. Moscow. 2016; 58 s.
15. Omel'yanovskii V.V., Avksent'eva M.V., Sura M.V., Gerasimova K.V., Dzanaeva A.V. Methodical recommendations for assessing the impact on the budget in the framework of the program of state guarantees for free provision of medical care to citizens [Metodicheskie rekomendatsii po otsenke vliyaniya na byudzhel v ramkakh realizatsii programmy gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoj pomoshchi (in Russian)]. Moscow. 2016; 28 s.
16. Starkie H.J., Briggs A.H., Chambers M.G., Jones P. Predicting EQ-5D values using the SGRQ. *Value Health*. 2011; 14 (2): 354–60.
17. Maleki-Yazdi M.R., Kaelin T., Richard N. et al. Efficacy and safety of umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg and tiotropium 18 mcg in chronic obstructive pulmonary disease: results of a 24-week, randomized, controlled trial. *Respir Med*. 2014 Dec; 108 (12): 1752–60.
18. Anoro Ellipta. Instructions for medical use. State Drug Register [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu. Gosudarstvennyi reestr Lekarstvennykh Sredstv (in Russian)]. URL: www.grls.rosminzdrav.ru. Accessed: 15.12.2016.
19. Spiriva Respimat. Instructions for medical use. State Drug Register [Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu. Gosudarstvennyi reestr Lekarstvennykh Sredstv (in Russian)]. URL: www.grls.rosminzdrav.ru. Accessed: 15.12.2016.
20. Global strategy for diagnosis, treatment and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revision 2014) / Trans. With English. Ed. A.S. Belevsky [Global'naya strategiya diagnostiki, lecheniya i profilaktiki khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh (peresmotr 2014 g.) / Per. s angl. pod red. A.S. Belevskogo (in Russian)]. Moscow. 2014; 92 s.
21. Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical recommendations [Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh. Klinicheskie rekomendatsii (in Russian)]. Moscow. 2016; 69 s.
22. Makarova E.V., Shumilova S.V., Vakhlamov V.A., Kasatova E.S., Menkov N.V., Lukovnikova N.B., Varvarina G.N., Tyurikova L.V., Karaulov A.V., Novikov V.V. Effect of noninvasive ventilation on functional and immune parameters in patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. [Vliyanie neinvazivnoy ventilyatsii legkih na funktsional'nye i immunnye pokazateli u bol'nykh s tyazhelym obostreniem khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih]. *Klinicheskaya Medicina*. 2017; 95 (4): 344–349 (in Russian).
23. Makarova E.V., Varvarina G.N., Menkov N.V., Tsapaeva M.Yu., Lazareva E.S., Kazatskaya Zh.A., Novikov V.V., Karaulov A.V. Nebulized budesonide in the treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: efficacy, safety and effect on the content of soluble differentiation molecules in serum. [Nebulizirovannyi budesonid v lechenii obostrenij khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkih: ehffektivnost', bezopasnost' i vliyanie na sodержание rastvorimyykh differentsirovochnyykh molekul v syvorotke krovi]. *Terapevticheskij arhiv*. 2016; 88 (3): 24–31 (in Russian).

Сведения об авторах:

Косолапов Евгений Геннадьевич – ООО «НИК «Разумный выбор». Адрес: Открытое шоссе, д. 23 корп. 6, Москва, Россия, 107143. E-mail: kj78soulpower@yandex.ru.

Коченков Филипп Сергеевич – ООО «НИК «Разумный выбор». Адрес: Открытое шоссе, д. 23 корп. 6, Москва, Россия, 107143. E-mail: kochenkov_filipp@hotmail.com.

Погудина Наталья Леонидовна – к.э.н., ООО «НИК «Разумный выбор». Адрес: Открытое шоссе, д. 23 корп. 6, Москва, Россия, 107143. E-mail: pogoudina@ya.ru.

Блинов Дмитрий Владиславович – к.м.н., ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ. Адрес: ул. Островитянова, д. 1, Москва, Россия, 117997. E-mail: blinov2010@gmail.com.

About the authors:

Kosolapov Evgeny Gennadievich – Independent Research Company «Smart Choice». Address: Otkrytoe shosse, 23/6, Moscow, Russia, 107143. E-mail: kj78soulpower@yandex.ru.

Kochenkov Filipp Sergeevich – Independent Research Company «Smart Choice». Address: Otkrytoe shosse, 23/6, Moscow, Russia, 107143. E-mail: kochenkov_filipp@hotmail.com.

Pogudina Natalia Leonidovna – PhD, Independent Research Company «Smart Choice». Address: Otkrytoe shosse, 23/6, Moscow, Russia, 117997. E-mail: pogoudina@ya.ru.

Blinov Dmitry Vladislavovich – PhD, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Address: ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, Russia, 117997. E-mail: blinov2010@gmail.com.

Фармакоэкономический анализ стоимости антиретровирусных препаратов, применяемых в терапии ВИЧ-инфицированных пациентов

Кубаева М. Б., Гущина Ю. Ш.

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Резюме

Цель исследования – проведение фармакоэкономического анализа стоимости антиретровирусных препаратов, применяемых в терапии ВИЧ-инфицированных пациентов. **Материалы и методы.** Основным объектом исследования были приняты документированные истории болезни ВИЧ-инфицированных пациентов, данные государственных аукционов и контрактов на закупку лекарственных средств (ЛС), а также данные с сайта poisklekarstv.ru для аптек и аптечных сетей г. Москвы. Использованы статистический и аналитический методы анализа. **Результаты.** Согласно результатам проведенного анализа было установлено, что на данный момент в России имеются все препараты, необходимые для лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией, входящие в современный перечень стандартов лечения согласно отечественным рекомендациям, а также установлена разница в стоимости антиретровирусных препаратов по розничной цене и цене государственного финансирования. **Заключение.** Разница в стоимости антиретровирусных препаратов по цене государственного финансирования и по розничной цене оказывает влияние на затраты при терапии ВИЧ-инфицированных пациентов.

Ключевые слова

Фармакоэкономический анализ, ВИЧ, антиретровирусная терапия, стоимость.

Статья поступила: 24.03.2017 г.; в доработанном виде: 05.05.2017 г.; принята к печати: 07.06.2017 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

Кубаева М. Б., Гущина Ю. Ш. Фармакоэкономический анализ стоимости антиретровирусных препаратов, применяемых в терапии ВИЧ-инфицированных пациентов. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2017; 10 (2): 41-43. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.041-043.

COSTS OF ANTIRETROVIRAL DRUGS USED IN THE THERAPY OF HIV-INFECTED PATIENTS: A PHARMACOECONOMIC ANALYSIS

Kubaeva M. B., Guchshina Y. Sh.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Summary

The aim of our study was to conduct a pharmacoeconomic and cost analysis of the therapeutic use of anti-HIV drugs. **Material and methods.** The study was based on the documented medical histories of HIV-infected patients; it also incorporated the data from the state-sponsored auctions and contracts for drug purchase, as well as the information from the website poisklekarstv.ru with recommendations for Moscow pharmacies. Both statistical and analytical approaches were used. **Results.** We found that all drugs needed for the treatment of patients with HIV infection are available in Russia. These drugs appear in the updated list of the treatment standards approved for domestic use in Russia. **Conclusion.** The difference between the government-sponsored prices and the retail prices of these medications has an impact on the costs of ant-HIV therapy.

Key words

Pharmacoeconomic analysis, HIV, antiretroviral therapy, costs.

Received: 24.03.2017; in the revised form: 05.05.2017; accepted: 07.06.2017.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Kubaeva M. B., Guchshina Y. Sh. Costs of antiretroviral drugs used in the therapy of HIV-infected patients: a pharmacoeconomic analysis. *PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology.* [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya]. 2017; 10 (2): 41-43 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.041-043.

Corresponding author

Address: ul. Miklukho-Maklaya, 10/3, Moscow, Russia, 117198.

E-mail address: kubaevamariyam@mail.ru (Kubaeva M. B.).

ВИЧ-инфекция – это длительно текущая инфекционная болезнь, развивающаяся в результате инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). При ВИЧ-инфекции прогрессирует поражение иммунной системы, приводящее к «синдрому приобретенного иммунодефицита» (СПИД) [1]. Это ставит под угрозу не только здоровье человека, но и экономический рост стран, а также благосостояние общества в целом [2-4].

Следовательно, для эффективной борьбы с этим заболеванием необходимо сотрудничество медицинских систем на всех уровнях оказания медицинской помощи [5,6].

Антиретровирусная терапия (АРТ) значительно изменилась за последние три десятилетия: с первых дней монотерапии с высокой токсичностью к более эффективной комбинированной терапии. И, наконец, с 2005 г. разработан более удобный и качественный прием терапии один раз в день. Более удобные и менее токсичные режимы становятся более доступными, даже в условиях ограниченных ресурсов [7].

В соответствии с международными и отечественными стандартами лечения антиретровирусная терапия, представляющая собой комбинации из антиретровирусных препаратов разных фармакологических групп, рассматривается как «золотой стандарт» оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным пациентам [8,9]. Однако для оценки доступности антиретровирусных препаратов необходимо проанализировать не только стоимость данных препаратов по ценам государственного бюджетного финансирования, но и по розничным ценам.

Цель исследования – фармакоэкономический анализ стоимости антиретровирусных препаратов, применяемых в терапии ВИЧ-инфицированных пациентов.

Материалы и методы

Для анализа использовались документированные истории болезни ВИЧ-инфицированных пациентов. Исследуемая выборка составила 637 пациентов. Учитывая, что пациенты, входящие в исследуемую группу, в соответствии с предоставленными в медицинских картах данными, получали АРВТ за счет государственного бюджета, для расчета стоимости применяемых схем были использованы цены государственного контракта на поставку антиретровирусных препаратов, последовательно назначаемых пациентам. Для определения стоимостей государственных контрактов на поставку антиретровирусных препаратов были использованы материалы, находящиеся в открытом доступе на Официальном сайте РФ в сети Интернет для размещения информации о размещении заказов на поставки товаров, выполнение работ, оказание услуг (<http://www.zakupki.gov.ru/>). Ресурс функционирует с 01 января 2011 г. и с данного срока является единственным официальным источником для размещения информации о заказах в соответствии с законодательством в сфере закупок.

Для оценки розничной стоимости антиретровирусных препаратов использовались данные с сайта poisklekarstv.ru для аптек и аптечных сетей г. Москвы. Розничные цены на данные антиретровирусные препараты рассчитывались по средней цене на одну упаковку исходя из данных аптек, в которых они находились.

Результаты

Основная часть пациентов в исследуемой выборке получали антиретровирусные препараты в больнице за счет государственного бюджетного финансирования. Стоимость данных препаратов

по ценам государственной закупки отличалась от их розничной стоимости.

По ценам государственной закупки наиболее дорогим препаратом оказался ралтегравир (27 840,0 руб.) из группы ингибиторов интегразы (ИП). Самой дешевой, как и в сравнительной оценке розничных цен, была группа нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы.

Таким образом, как и предполагалось, стоимость препаратов нового поколения, используемых в составе второй, третьей и резервной линии терапии значительно превосходит по стоимости остальной сегмент. Кроме того, препараты класса ИП дороже препаратов класса ННИОТ (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы), что отчасти объясняет широкое применение последних у пациентов, ранее не принимавших терапию.

В исследуемых историях болезней назначались пять групп из семи: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы протеазы, ингибиторы интегразы и комбинированные препараты. Было назначено 29 торговых наименований препаратов в разных комбинациях, что составило 16 препаратов по международным непатентованным наименованиям (включая препарат абакавир, розничная стоимость которого оказалась выше стоимости государственной бюджетной закупки на 33,9%). Наиболее дорогостоящими антиретровирусными препаратами в данной группе лекарственных средств являются дolutегравир, ралтегравир и дарунавир. Средняя розничная цена этих препаратов выше 20 тыс. руб. за одну упаковку, что превышает среднюю розничную цену в целом на все исследуемые антиретровирусные препараты (10 934,47 руб.) в 2,07 раз. Наиболее дешевым препаратом оказался зидовудин, чья средняя цена составила 930,9 руб. за одну упаковку.

Сравнительный анализ розничных цен на антиретровирусные препараты и цен государственной закупки приведен в **таблице 1**.

По результатам сравнения цен бюджетного финансирования и розничных цен оказалось, что у исследуемых антиретровирусных препаратов розничная цена была выше цен в системе государственных закупок. Самая большая разница в цене была зафиксирована у препаратов комбивир и ламивудин.

Обсуждение

Проведенный анализ стоимости антиретровирусных препаратов, применяемых в терапии ВИЧ-инфицированных пациентов, выявил существенные различия в розничных ценах и ценах государственного финансирования. Розничная цена данной группы препаратов превосходила стоимость государственной закупки, что связано с переходом в 2013 г. от централизованных закупок антиретровирусных препаратов Министерством здравоохранения РФ к децентрализованным закупкам регионами РФ. Однако в связи с проблемами лекарственного обеспечения, которые возникли в результате передачи закупок лекарственных препаратов в регионы РФ, в 2017 г. произошел возврат к централизованным закупкам, что еще раз подчеркивает актуальность проведенного анализа.

Заключение

Таким образом, для обеспечения ВИЧ-инфицированных пациентов своевременной качественной фармацевтической помощью необходимо проведение дополнительных фармакоэкономических исследований для выявления способности пациентов к самостоятельной покупке препаратов, а также способности средств государственного финансирования к обеспечению пациентов, находя-

№ п/п	Лекарственный препарат	Розничная цена, руб.	Цена госзакупки, руб.
1	Атазановир 200 мг №60	8979,44	7848,0
2	Дарунавир 600 мг №60	24926,58	15675,0
3	Диданозин капс 250 мг №30	2712,5	2221,8
4	Долутеграви́р 50 мг №30	47300,0	–
5	Зидовудин 300 мг №60	930,9	454,4
6	Калетра	5765,75	6028,8
7	Кивекса	6896,17	4721,4
8	Комбивир	5157,5	612,0
9	Ламивудин 150 мг №60	3900,0	110,40
10	Невирапин 200 мг №60	1939,1	300,0
11	Ралтеграви́р 400 мг №60	28365,45	27840,0
12	Ритонави́р капс 100 мг №60	4514,6	1488,0
13	Фосфази́д 400 мг №60	2808,0	654,0
14	Этрави́рин 100 мг №120	18395,5	18123,6
15	Эфави́ренз 200 мг №90	1425,64	1067,4
	Среднее	10934,47	6224,0

Таблица 1. Сравнение цен розничной и бюджетной закупки на антиретровирусные препараты.

Table 1. Comparison of the retail and the budget-supported purchase prices of antiretroviral drugs.

щихся на лечении, антиретровирусными препаратами в связи с изменением плана закупок.

Литература:

1. Покровский В. В. ВИЧ-инфекция и СПИД: клинические рекомендации. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. М. 2010; 187 с.
2. De Cock K. M., Ekpin E., Gnaore E., Kadio A., Gayle H. D. The public health implications of AIDS research in Africa. *JAMA*. 1994; 272 (6): 481-486.
3. Dixon S., McDonald S., Roberts J. The impact of HIV and AIDS on Africa's economic development. *BMJ*. 2002; 324 (7331): 232-234.
4. Rosen S., Vincent J. R., MacLeod W., Fox M., Thea D. M., Simon J. L. The cost of HIV/AIDS to businesses in southern Africa. *AIDS*. 2004; 18 (2): 317-324.
5. Umenai T., Narula M., Onuki D., Yamamoto T., Igari T. International HIV and AIDS prevention: Japan/United States collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997; 14 (2): 58-67.
6. Hecht R., Alban A., Taylor K., Post S., Andersen N. B., Schwarz R. Putting it together: AIDS and the millennium development goals. *PLoS Med*. 2006; 3 (11): e455.
7. Pavlos R., Phillips E. J. Individualization of antiretroviral therapy. *Pharmgenomics Pers Med*. 2012; 5: 1-17.
8. Покровский В. В. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекции. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012; 6: прил.
9. Рекомендации по клиническому ведению и лечению ВИЧ-инфицированных взрослых в Европе. Редакция от ноября 2009 г. Париж: Европейское клиническое общество по СПИД. 2012.

Сведения об авторах:

Кубаева Мариям Борисовна – ассистент кафедры общей и клинической фармакологии, аспирант ФГАОУ ВО «РУДН». Адрес: ул. Миклухо-Маклая, 10/3, Москва, Россия, 117198. E-mail: kubaevamariyam@mail.ru.

Гущина Юлия Шамилевна – к.фарм.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «РУДН». Адрес: ул. Миклухо-Маклая, 10/3, Москва, Россия, 117198.

About the authors:

Kubaeva Mariyam Borisovna – Assistant of the Department of General and Clinical Pharmacology, post-graduate student, Peoples' Friendship University of Russia. Moscow. Address: ul. Miklukho-Maklaya, 10/3, Moscow, Russia, 117198. E-mail: kubaevamariyam@mail.ru.

Gushchina Yuliya Shamilevna – PhD, Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia. Address: ul. Miklukho-Maklaya, 10/3, Moscow, Russia, 117198.

References:

1. Pokrovsky V. V. HIV infection and AIDS: clinical recommendations / Federal Scientific and Methodological Center for AIDS Prevention and Control; Ch. Ed. V. V. Pokrovsky [VICH-infektsiya i SPID: klinicheskie rekomendatsii. Federal'nyi nauchno-metodicheskii tsentr po profilaktike i bor'be so SPIDom (in Russian)]. Moscow. 2010; 187 p.
2. De Cock K. M., Ekpin E., Gnaore E., Kadio A., Gayle H. D. The public health implications of AIDS research in Africa. *JAMA*. 1994; 272 (6): 481-486.
3. Dixon S., McDonald S., Roberts J. The impact of HIV and AIDS on Africa's economic development. *BMJ*. 2002; 324 (7331): 232-234.
4. Rosen S., Vincent J. R., MacLeod W., Fox M., Thea D. M., Simon J. L. The cost of HIV/AIDS to businesses in southern Africa. *AIDS*. 2004; 18 (2): 317-324.
5. Umenai T., Narula M., Onuki D., Yamamoto T., Igari T. International HIV and AIDS prevention: Japan / United States collaboration. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997; 14 (Suppl 2): 58-67.
6. Hecht R., Alban A., Taylor K., Post S., Andersen N. B., Schwarz R. Putting it together: AIDS and the millennium development goals. *PLoS Med*. 2006; 3 (11): e455.
7. Pavlos R., Phillips E. J. Individualization of antiretroviral therapy. *Pharmgenomics Pers Med*. 2012; 5: 1-17.
8. Pokrovsky V. V. Protocols of dispensary observation and treatment of HIV-infected patients. *Epidemiology and infectious diseases. Current issues*. 2012; 6, app.
9. Recommendations for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe, edition of November 2009. Paris: European Clinical Society for AIDS, 2012.

Особенности клинико-экономической оценки терапии хронических заболеваний: несоответствие результатов классического фармакоэкономического и социально-экономического анализов

Жукова О. В., Кононова С. В.

ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород

Резюме

В статье приведены основные аспекты классического фармакоэкономического анализа методом «затраты-эффективность» и социально-экономического анализа схем фармакотерапии хронического заболевания. Целью работы явилось исследование особенностей клинико-экономического анализа лечения обострений хронического заболевания в условиях стационара на примере противоастматической терапии у детей в ракурсе классического фармакоэкономического и социально-экономического анализов. Материалы и методы. Использовались данные базисной терапии обострения астмы у детей в условиях стационара за 2014-2015 гг. (данные 608 историй болезни). Результаты. Комбинация ингаляционного глюкокортикостероида и длительно действующего β_2 -агониста наиболее оптимальна с фармакоэкономической точки зрения в качестве противоастматической терапии обострений астмы у детей в условиях стационара. Показаны возможности определения коэффициента инкрементальных затрат схем терапии. Продемонстрировано несоответствие результатов фармакоэкономического анализа и анализа социально-экономических потерь. Включение в схему лечения антагониста лейкотриеновых рецепторов приводит к увеличению медицинских затрат с 873,00 руб. до 1515,39 руб., имеющих место при использовании противоастматических схем, включающих монтелукаст, среднее количество госпитализаций за год снижается. В этом случае суммарное количество дней нетрудоспособности на одного родителя ребенка также снижается, а также уменьшается количество пропущенных рабочих дней, что связано с вкладом в ВВП. Таким образом, в модельной группе в 1000 человек увеличение прямых медицинских затрат на 734 тыс. руб. приводит к уменьшению уровня социально-экономических потерь (экономика 34 млн руб.). Заключение. Классический фармакоэкономический анализ идеален для сопоставления оригинальных и генерических препаратов, для оценки схем лечения острых заболеваний. В отношении хронических заболеваний к результатам фармакоэкономического анализа нужно подходить осторожно, потому что, не принимая во внимание влияние анализируемой фармакотерапии на количество обострений, на переход в более тяжелую/легкую степень заболевания, можно потерять клиническую составляющую фармакоэкономического анализа. А выбранная схема окажется более эффективной лишь по экономической составляющей. В этом случае результаты фармакоэкономического анализа теряют свою основную ценность как результаты определения не просто наименее затратной схемы лечения, но и оптимальной с клинической точки зрения по достигаемой частоте положительных результатов.

Ключевые слова

Фармакоэкономический анализ; анализ социально-экономических потерь; затраты, обусловленные выплатами по листу нетрудоспособности; бронхиальная астма; дети; фармакотерапия.

Статья поступила: 16.02.2017 г.; в доработанном виде: 11.04.2017 г.; принята к печати: 20.06.2017 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

Жукова О. В., Кононова С. В. Особенности клинико-экономической оценки терапии хронических заболеваний: несоответствие результатов классического фармакоэкономического и социально-экономического анализов. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2017; 10 (2): 44-52. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.044-052.

CLINICAL AND ECONOMIC EVALUATION OF CHRONIC DISEASE TREATMENT: A DISCREPANCY BETWEEN THE TRADITIONAL PHARMACO-ECONOMIC AND SOCIO-ECONOMIC ANALYSES

Zhukova O. V., Kononova S. V.

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Health Ministry of Russian Federation, Nizhny Novgorod

Summary

The article presents the results of traditional pharmaco-economic analysis (the "cost-effectiveness" method) and socio-economic analysis of pharmaco-therapeutic regimens in a chronic disease. The specific aim was to compare the methods of pharmaco-economic and socio-economic analyses when applied to the treatment of children with chronic asthma exacerbations. **Materials and methods.** The data on basic therapy of asthma exacerbations in children hospitalized in 2014-2015 were used (total 608 cases). **Results.** The combination of an inhaled glucocorticosteroid and long-acting β_2 -agonists proved to be the most optimal therapy as far as pharmaco-economics is concerned. The ways to calculate the coefficient of incremental costs of therapeutic regimens are shown. The discrepancy between the results of pharmaco-economic analysis, on the one hand, and the data on socio-economic losses, on the other hand, was documented. The addition of montelukast (a leukotriene receptor antagonist) in the treatment regimen leads to an increase in medical costs from 873.00 rubles to 1515.39 rubles, and to a decrease in the average number of hospitalizations per year. In this case, the number of days of absence from work for a parent also decreases, which contributes to a higher GDP. As exemplified in this model group of 1000 patients, an increase in the direct medical costs by 734 thousand rubles leads to a decrease in the socio-economic losses (saving 34 million rubles.) **Conclusion.** The traditional pharmaco-economic analysis is the ideal instrument to compare between the original and generic drugs, and to evaluate the treatment of acute diseases. With respect to chronic diseases, this pharmaco-economic analysis should be used with caution. Without taking into account the effectiveness of the analyzed pharmacotherapy in treating possible exacerbations, or the transition to a more severe / mild form of the disease, the clinical component of the pharmaco-economic analysis may be missed. And if so, only the economic component of the selected therapy will play the major role in the final assessment. In this case, the results of the entire pharmaco-economic analysis may become less significant as they will reflect the least expensive treatment only, leaving behind the clinical aspects, e.g. the number of positive outcomes.

Key words

Pharmaco-economic analysis, analysis of socio-economic losses, sick leave expenses, bronchial asthma, children, pharmacotherapy.

Received: 16.02.2017; in the revised form: 11.04.2017; accepted: 20.06.2017.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Zhukova O. V., Kononova S. V. Clinical and economic evaluation of chronic disease treatment: a discrepancy between the traditional pharmaco-economic and socio-economic analyses. PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya]. 2017; 10 (2): 44-52 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.044-052.

Corresponding author

Address: ploshchad' Minina i Pozharskogo, 10/1, Nizhny Novgorod, Russia, 603950.

E-mail address: ov-zhukova@mail.ru (Zhukova O. V.).

Фармакоэкономический анализ лекарственной терапии в настоящее время является одной из основ планирования и определения приоритетных лечебных мероприятий. Сравнительная оценка качества двух и более методов профилактики, диагностики, лекарственного и нелекарственного лечения является основной методикой фармакоэкономического анализа [1]. Использование результатов фармакоэкономического анализа может упорядочить систему назначения лекарственных препаратов, устранить назначение излишних препаратов. Фармакоэкономический анализ дает возможность получить данные об экономической эффективности того или иного лекарственного препарата [2,3]. Фармакоэкономический анализ помогает сделать выбор лекарственного препарата более рациональным и эффективнее использовать денежные средства. Решение вопроса о том, во что обходится пациенту, медицинскому учреждению и/или обществу желаемый результат лечения, относится к области экономики здравоохранения.

Фармакоэкономический анализ идеален при сравнении оригинальных препаратов с генерическими. В данном случае результат фармакоэкономического анализа количественно демонстрирует превосходство одного препарата над другим, либо показывает их равнозначность. Также фармакоэкономический анализ прекрасно подходит для оценки

терапии острых заболеваний, количественно описывая соотношения затрат и клинической эффективности, выгоды или полезности.

Социально-экономический анализ – составная часть эпидемиологического анализа, призванная с помощью комплекса клинико-эпидемиологических, статистических и экономических методов исследования количественно оценить значимость заболевания. Он позволяет под новым углом зрения взглянуть на патологию, изучить ее как фактор, снижающий уровень здоровья населения и тем самым имеющий бесспорное значение для дальнейшего социального и экономического развития общества.

Включение социально-экономического анализа в арсенал методов, используемых эпидемиологией, диктуется сложностью и динамизмом объекта ее исследования (эпидемический процесс и мероприятия, реализуемые в борьбе с болезнями), многообразием его взаимосвязей с общественными явлениями, а также реально существующей потребностью в дальнейшем совершенствовании всей системы противоэпидемического обслуживания населения. Без социально-экономического анализа не может быть достигнута оптимальность надзора за эпидемическим процессом, предполагающим поддержание надзора на заданном уровне при сбалансированном соотношении затрат и результатов.

Бронхиальная астма (БА) у детей принадлежит к числу распространенных аллергических болезней. За последние годы во всем мире, в том числе и в России, отмечается тенденция к увеличению заболеваемости детей бронхиальной астмой и ее более тяжелому течению. Стремительно растет число детей, страдающих бронхиальной астмой с раннего возраста [4-6].

Тяжелая БА ложится непосильным бременем на пациента, службы здравоохранения и общество в целом. У госпитализированных по поводу БА пациентов очень высока вероятность повторных госпитализаций. Вероятность смерти от любой причины в течение года у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА в 2 раза выше, чем у пациентов с легким течением заболевания [7,8].

Классификация БА по степени тяжести на основании клинической картины до начала терапии [9]:

Степень 1. *Интерmittирующая БА:*

- симптомы реже 1 раза в неделю;
- короткие обострения;
- ночные симптомы не чаще двух раз в месяц.

Степень 2. *Легкая персистирующая БА:*

- симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день;
- ночные симптомы чаще двух раз в месяц.

Степень 3. *Персистирующая БА средней тяжести:*

- ежедневные симптомы;
- обострения могут приводить к ограничению физической активности и нарушению сна;
- ночные симптомы чаще 1 раза в неделю;
- ежедневное использование ингаляционных β_2 -агонистов короткого действия.

Степень 4. *Тяжелая персистирующая БА:*

- ежедневные симптомы;
- частые обострения;
- частые ночные симптомы;
- ограничение физической активности.

Классификация тяжести БА у пациентов, получающих лечение, основана на наименьшем объеме терапии, который требуется для поддержания контроля над течением заболевания. Легкая БА – это БА, контроль которой может быть достигнут при небольшом объеме терапии (низкие дозы ИГКС, антагонисты лейкотриеновых рецепторов или кромоны). Тяжелая БА – это БА, для контроля которой необходим большой объем терапии, или БА, контроля которой достичь не удается, несмотря на большой объем терапии [10].

Целью лечения БА является достижение стойкой ремиссии и высокого качества жизни у всех пациентов, вне зависимости от тяжести заболевания.

Подход к лечению БА в настоящее время ориентирован преимущественно на степень контроля заболевания [4].

Основными направлениями терапии БА являются:

- устранение воздействия причинных факторов;
- превентивная длительная фармакотерапия (базисная, контролирующая);
- фармакотерапия острого периода болезни;
- аллергенспецифическая терапия;
- реабилитация;
- обучение пациентов [4].

Существенный прогресс в лечении бронхиальной астмы был достигнут при введении базисной (контролирующей) терапии, воздействующей на хронический аллергический воспалительный процесс в бронхах, тем самым уменьшающей вероятность развития бронхообструкции и формирования необратимой структурной перестройки стенки бронха. К средствам базисной терапии относятся следующие:

- ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и системные глюкокортикостероиды (ГКС);
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР);

– длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) в комбинации с ИГКС;

- кромоны (кромоглициевая кислота, недокромил натрия);
- пролонгированные теофиллины;
- антитела к IgE [9,11].

В международных руководствах (GINA-2011, PRACTALL-2008), а также российской Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» (2012) отмечается, что вне зависимости от степени тяжести БА у детей для контроля за течением заболевания необходимо использовать препараты, обладающие противовоспалительной активностью [9,11].

Схема ступенчатой терапии БА [9]:

Степень 1. *Легкая интерmittирующая астма:*

- β_2 -агонист короткого действия (КДБА) по потребности;
- комбинация КДБА и ипратропия бромид.

Степень 2. *Стартовая поддерживающая терапия:*

- низкие дозы ИГКС;
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР).

Степень 3. *Увеличение объема поддерживающей терапии:*

- низкие дозы ИГКС + ДДБА;
- средние или высокие дозы ИГКС;
- низкие дозы ИГКС + АЛР;
- низкие дозы ИГКС + теофиллин замедленного высвобождения.

Степень 4. *Два или более препарата для поддерживающей терапии. Один вариант или более:*

- средние или высокие дозы ИГКС + ДДБА;
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР);
- теофиллин замедленного высвобождения.

Степень 5. *Дополнительные средства поддерживающей терапии. Один вариант или оба:*

- минимально возможная доза перорального ГКС;
- антитела к IgE.

При назначении терапии подавляющее число врачей использует в качестве базисной терапии ИГКС и их комбинацию с ДДБА [9].

Лечение больных тяжелой, рефрактерной к терапии БА представляет серьезную проблему. Больные БА тяжелого течения нуждаются в высоких дозах комбинированных препаратов: ИГКС и ДДБА, а при их неэффективности возникает потребность в назначении ГКС [12].

Целью данной работы явилось исследование особенностей клинко-экономического анализа лечения обострений хронического заболевания в условиях стационара на примере противовоспалительной терапии у детей в ракурсе классического фармакоэкономического и социально-экономического анализов.

Материалы и методы

Для сопоставления затрат и эффективности сравниваемых курсов терапии ООБ был применен анализ «затраты-эффективность». Для каждой альтернативной схемы лечения было рассчитано соотношение затраты/эффективность по формуле (1):

$$CER = DC/E \quad (1),$$

где CER – соотношение «затраты/эффективность»; DC – прямые медицинские затраты; E – эффективность лечения.

В случае если более эффективным схемам лечения соответствовали большие прямые медицинские затраты, рассчитывались инкрементальные затраты на использование более дорогой методики лечения. Инкрементальные затраты (стоимость дополнительного эффекта при использовании альтернативной методики лечения «В» вместо методики «А») рассчитывали по формуле (2):

$$ICER = (C_2 - C_1) / (E_2 - E_1) \quad (2),$$

где ICER – инкрементальные затраты; C_2 – затраты на методику «В»; C_1 – затраты на методику «А»; E_2 – эффективность методики «В»; E_1 – эффективность методики «А».

Схема терапии	Частота назначения, %	Структура назначения, ЛП (МНН), %	
ИГКС	29,93	Флутиказона пропионат	36,31
		Будесонид	63,69
Комбинация ИГКС и КДБА	11,37	Будесонид / ипратропия бромид / фенотерола гидробромид	100
Комбинация ИГКС и ДДБА	14,55	Формотерол / будесонид	49,43
		Салметерол / флутиказона пропионат	50,57
Комбинация ИГКС и АЛР	15,22	Будесонид / монтелукаст	100
Комбинация ИГКС, ДДБА и АЛР	11,04	Формотерол/будесонид / монтелукаст	51,52
		Салметерол/флутиказона пропионат / монтелукаст	48,48
Комбинация ИГКС, КДБА и АЛР	11,37	Будесонид / ипратропия бромид / фенотерола гидробромид / монтелукаст	100
Комбинация КДБА и АЛР	6,52	Ипратропия бромид / фенотерола гидробромид / монтелукаст	100

Таблица 1. Структура схем противоастматической терапии бронхиальной астмы (БА) в стационаре.

Примечание. Здесь и далее в таблицах и рисунках ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды; КДБА – β_2 -агонисты короткого действия; ДДБА – длительно действующие β_2 -агонисты; АЛР – антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Table 1. Various regimens of anti-asthmatic therapy in the hospital settings.

Note. Hereinafter in the Tables and Figures: ИГКС – inhaled glucocorticosteroids; КДБА – short-acting β_2 -agonists; ДДБА – long-acting β_2 -agonists; АЛР – antagonists of leukotriene receptors.

Расчет средней стоимости (Σ) для схем противоастматической терапии БА проводили по формуле (3):

$$\Sigma = \text{cost}_{\text{«1»}} \times p_{\text{«1»}} + \text{cost}_{\text{«2»}} \times p_{\text{«2»}} \quad (3),$$

где $\text{cost}_{\text{«i»}}$ – затраты в данном состоянии, руб.; $p_{\text{«i»}}$ – вероятность наступления данного состояния (клинического эффекта).

В качестве примера использовались данные базисной терапии обострения БА у детей в условиях стационара. Проведен анализ фармакотерапии БА в стационаре за 2014-2015 гг. Проанализированы данные историй болезни 608 пациентов с БА.

Результаты и обсуждение

В качестве базисной противоастматической терапии в стационаре в анализируемом периоде использовали следующие ЛП и их комбинации: 1) ИГКС (в качестве монотерапии); 2) комбинацию ИГКС и КДБА; 3) комбинацию ИГКС и ДДБА; 4) комбинацию ИГКС и АЛР; 5) комбинацию ИГКС, КДБА и АЛР; 6) комбинацию КДБА и АЛР (табл. 1).

В ходе исследования было выявлено, что наиболее эффективной схемой является комбинация ИГКС и ДДБА в виде комбинированного препарата и АЛР (рис. 1). Частота наступления таких положительных клинических эффектов, как «значительное

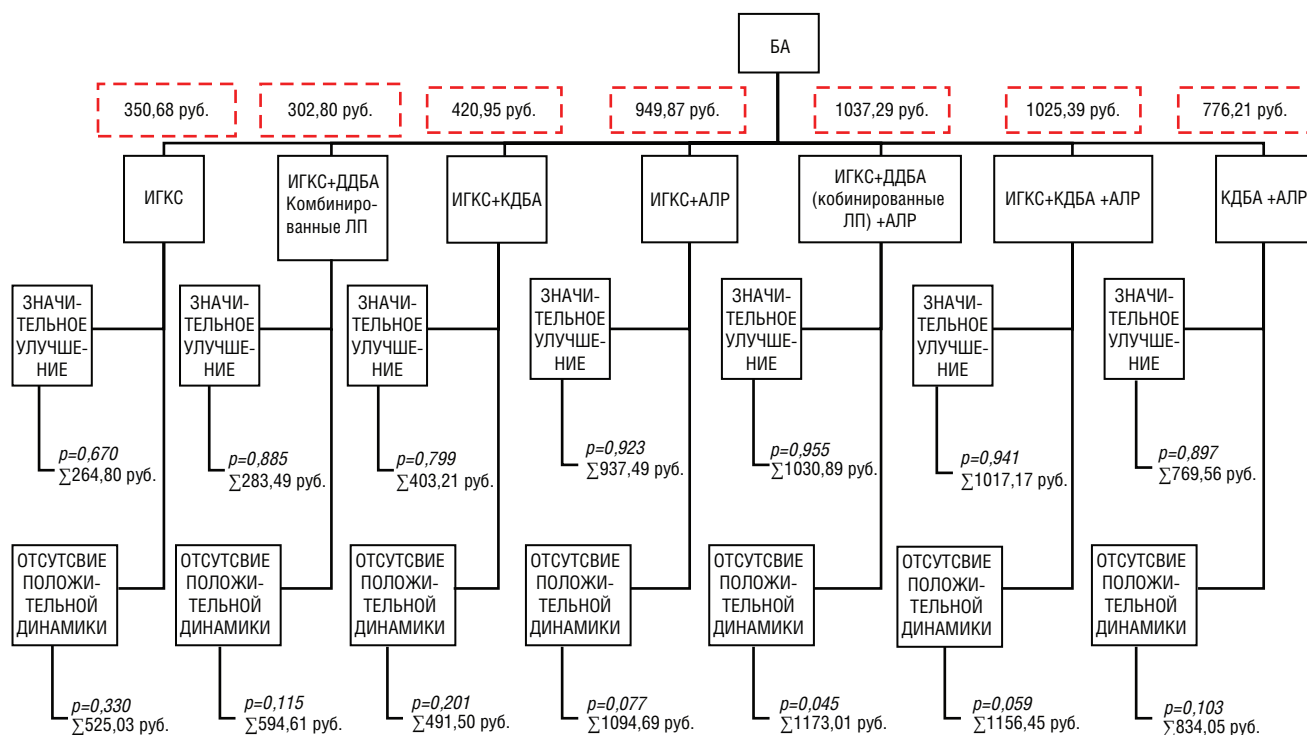


Рисунок 1. Дерево решений клиничко-экономической эффективности противоастматической терапии бронхиальной астмы (БА) у детей.

Figure 1. The decision tree to analyze the clinical and economic effectiveness of bronchial asthma (BA) therapy in children.

Схема терапии	Стоимость курса (DC), руб.	Эффективность лечения (Е)	CER
ИГКС (в качестве монотерапии)	350,68	0,670	523,40
ИГКС и КДБА	420,95	0,799	526,85
ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП)	303,80	0,885	343,28
ИГКС и АЛР	949,87	0,923	1029,11
ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР	1037,29	0,955	1086,17
ИГКС, КДБА и АЛР	1025,39	0,941	1089,81
КДБА и АЛР	776,21	0,897	865,34

Таблица 2. Коэффициент CER для схем противоастматической терапии.

Table 2. The CER coefficient for various anti-asthmatic therapies.

Схема терапии	Е	С	ΔЕ	ΔС	ICER
–	0	0	–	–	–
ИГКС (в качестве монотерапии)	0,670	350,68	0,670	350,68	523,40
ИГКС и КДБА	0,799	420,95	0,129	70,27	544,73
ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП)	0,885	303,80	0,086	–117,15	–1362,21
КДБА и АЛР	0,897	776,21	0,012	472,41	39367,50
ИГКС и АЛР	0,923	949,87	0,026	173,66	6679,23
ИГКС, КДБА и АЛР	0,941	1025,39	0,018	75,52	4195,56
ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР	0,955	1037,29	0,014	11,90	850,00

Таблица 3. Расчет коэффициентов отношения приращения ICER.

Table 3. Calculation of the increment coefficient ratio ICER.

улучшение» и «выздоровление», наблюдалось в 0,955% случаев использования данной схемы с начала терапии.

Для экономической оценки схем противоастматической терапии с учетом их клинической эффективности была построена диаграмма «дерево решений» (рис. 1). Каждой схеме противоастматической терапии соответствуют два клинических эффекта («значительное улучшение», в т.ч. и выздоровление и «отсутствие положительной динамики», в т.ч. и сохранение симптомов), вероятность наступления которых для каждой схемы различна. Стоимость схем терапии в случае отрицательных клинических эффектов увеличивалась, что связано с назначением новых ЛП для достижения положительной динамики.

Так как все схемы лечения имели различную вероятность достижения положительного клинического эффекта, то нами был использован метод фармакоэкономического анализа «затраты-эффективность». В результате анализа были определены коэффициенты CER для схем противоастматической терапии (табл. 2).

Наименьшее значение показателя CER относится к схеме ИГКС+ДДБА в виде комбинированных ЛП и составило 343,28 руб.

Клиническая эффективность данной схемы составила в анализируемом периоде 0,885 (рис. 2). Схемы, включающие в себя АЛР, имеют большую клиническую эффективность.

Из рисунка 2 видно, что схема ИГКС/ДДБА по соотношению клиническая эффективность / средняя стоимость находится в одной группе по клинической эффективности (ось абсцисс) со схемами лечения, включающими в себя АЛР.

При этом наибольшей вероятностью наступления положительного клинического эффекта обладает схема ИГКС/ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР.

Далее используем коэффициент ICER для определения затрат (С), необходимых для достижения одной единицы эффективности (Е). Сравниваемые схемы противоастматической терапии ранжируем по эффективности и рассчитываем коэффициенты ICER для каждой пары альтернатив (табл. 3).

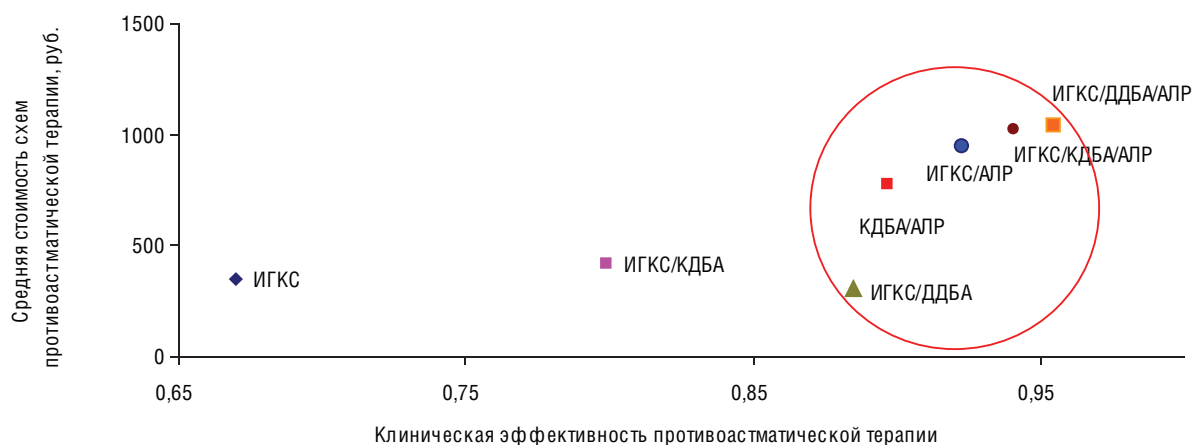


Рисунок 2. Соотношение клинической эффективности и средней стоимости схем противоастматической терапии.

Figure 2. Correlation between the clinical effectiveness and the average cost of anti-asthmatic therapies.

Схема терапии	E	C	ΔE	ΔC	ICER
–	0	0	–	–	–
ИГКС (в качестве монотерапии)	0,670	350,68	0,670	350,68	523,40
ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП)	0,885	303,80	0,215	-46,88	-218,05
ИГКС и АЛР	0,923	949,87	0,038	646,07	17001,84
ИГКС, КДБА и АЛР	0,941	1025,39	0,018	75,52	4195,56
ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР	0,955	1037,29	0,014	11,90	850,00

Таблица 4. Расчет коэффициентов отношения приращения ICER для схем противоастматической терапии после исключения.

Table 4. Calculation of ICER increment ratios for anti-asthmatic therapy schemes after exclusion.

Схема терапии	E	C	ΔE	ΔC	ICER
–	0	0	–	–	–
ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП)	0,885	303,80	0,885	303,80	343,28
ИГКС, КДБА и АЛР	0,941	1025,39	0,056	721,59	12885,54
ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР	0,955	1037,29	0,014	11,90	850,00

Таблица 5. Расчет коэффициентов отношения приращения ICER для схем противоастматической терапии после второго исключения.

Table 5. Calculation of ICER increment ratios for anti-asthmatic therapy schemes after second exclusion.

Схема терапии	E	C	ΔE	ΔC	ICER
ИГКС (в качестве монотерапии)	0,670	350,68	–	–	–
ИГКС и КДБА	0,799	420,95	0,129	70,27	544,73
ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП)	0,885	303,80	0,215	-46,88	-46,67
КДБА и АЛР	0,897	776,21	0,227	425,53	1874,58
ИГКС и АЛР	0,923	949,87	0,262	599,19	2286,98
ИГКС, КДБА и АЛР	0,941	1025,39	0,271	674,71	2489,70
ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР	0,955	1037,29	0,285	686,61	2409,16

Таблица 6. Расчет коэффициентов отношения приращения ICER.

Table 6. Calculation of the increment coefficient ratio ICER.

Для первого варианта лечения сравнение проводится с отсутствием терапии, для которого значения стоимости и эффективности будут равны нулю.

Отрицательное значение коэффициента ICER, как, например, для ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП), показывает, что использование в лечении данной схемы вместо схемы ИГКС+КДБА позволит достичь лучшего эффекта при сокращении затрат, причем экономия затрат составит 1362,21 руб. на единицу эффективности.

На этом этапе были исключены курсы антибиотикотерапии с наибольшими значениями коэффициента приращений (КДБА+АЛР), а также схемы терапии, когда коэффициенты приращения затрат следующих за ними курсов имеют отрицательные значения (ИГКС+КДБА). После исключения повторно рассчитываются коэффициенты приращения (табл. 4).

В результате исключения схемы, для которой ICER оказался наибольшим (ИГКС + АЛР, ICER 17001,84) и схемы, после которой ICER принимает отрицательное значение (ИГКС в качестве монотерапии), получили следующие данные (табл. 5).

Таким образом, получаем, что с фармакоэкономической точки зрения наиболее оптимальной является комбинация ИГКС и ДДБА (в виде комбинированного препарата). ICER составил для указанной схемы 343,28 руб. Вторую позицию занимает схема ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР (ICER=850,00 руб.), для которой характерна самая высокая клиническая эффективность терапии.

При проведении фармакоэкономического анализа можно определять ICER, сравнивая исследуемую схему лечения с менее эффективной, но используемой в терапии данного заболевания

или же с наиболее оптимальной с фармакоэкономической точки зрения. Методику выбирает исследователь в зависимости от поставленных перед ним задач. Например, проводится сравнение используемых схем лечения с наименее эффективной по клиническим эффектам терапией. В представленном случае – это монотерапия ИГКС (E=0,670; C=350,68 руб.). Все остальные схемы лечения сравниваются с ней с расчетом ICER (табл. 6).

В результате получаем, что для всех схем, кроме комбинации ИГКС и ДДБА, требуются дополнительные затраты для достижения одной дополнительной единицы эффективности от 544,73 руб. до 2409,16 руб. При использовании комбинации ИГКС+ДДБА имеет место снижение затрат на 46,67 руб. в расчете на одну дополнительную единицу эффективности. Это еще раз подтверждает, что комбинация ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП) наиболее оптимальна с фармакоэкономической точки зрения в качестве противоастматической терапии обострений БА у детей в условиях стационара.

Если целью исследования является фармакоэкономический анализ терапии с добавлением дополнительного ЛП, то целесообразно схемы с исследуемым ЛП сравнивать с наиболее оптимальной, с фармакоэкономической точки зрения, схемой без исследуемого ЛП. В данном случае, представляет интерес определение ICER для схем, включающих монтелукаст, относительно наиболее выгодной в фармакоэкономическом плане схемы лечения (ИГКС+ДДБА) (табл. 7).

Показатель приращения затрат ICER на каждую дополнительную единицу эффективности в среднем затраты на одного дополнительно пролеченного больного, у которого наступил положительный клинический эффект от назначенной схемы. Самый

Схема терапии	Е	С	ΔЕ	ΔС	ICER
ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП)	0,885	303,80	–	–	–
КДБА и АЛР	0,897	776,21	0,012	472,41	39367,50
ИГКС и АЛР	0,923	949,87	0,038	646,07	17001,84
ИГКС, КДБА и АЛР	0,941	1025,39	0,056	721,59	12885,54
ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП) +АЛР	0,955	1037,29	0,070	733,49	10478,43

Таблица 7. Расчет коэффициентов отношения приращения ICER.

Table 7. Calculation of the increment coefficient ratio ICER.

Эффективность и затраты на схему лечения	ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП) 1000 пациентов	ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП) +АЛР 1000 пациентов
Эффективность	0,885	0,955
Затраты на терапию при положительном клиническом эффекте, руб.	283,49	1030,89
Затраты в модельной группе, руб.	250888,65	984449,95

Таблица 8. Анализ прямых медицинских затрат на противовоспалительную терапию при достижении положительного клинического результата в модельных группах (1000 пациентов с обострениями бронхиальной астмы).

Table 8. Direct medical costs of anti-asthmatic therapy upon achieving a positive clinical outcome in a model group of 1000 patients with exacerbations of bronchial asthma.

низкий показатель ICER 10478,43 руб. соответствует схеме ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР, что означает необходимость дополнительных 10478,43 руб. на одного больного для достижения дополнительного положительного клинического эффекта. Условно, имеем группу пациентов, которых лечили комбинацией ИГКС+ДДБА, и группу пациентов, для лечения которых использовали схему ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР. Количество человек в каждой группе – 1000. Если эффективность комбинации ИГКС+ДДБА составляет 0,885, а стоимость достижения этой эффективности – 283,49 руб. в расчете на одного пациента, то затраты на достижение положительного результата от назначенной терапии в анализируемой группе будут составлять 885 чел.×283,49 руб.=250888,65 руб. Для схемы ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР этот показатель составит 984449,95 руб. (955 чел.×1030,89). Разница между затратами изначально на достижение положительного результата при использовании более эффективной схемы относительно сравниваемой составила 733561,31 руб. (984449,95–250888,65). Дополнительно положительных клинических исходов при использовании более эффективной схемы стало 70 (955 пац. – 885 пац.). Прирост в пациентах, у которых наступил положительный клинический исход при использовании более эффективной схемы, составил 70 чел. (группы сравнения были одинаковые). Дополнительно потребовалось 733561,31 руб. на всех пациентов, пролеченных схемой ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР. Если разделить дополнительные 733561,31 руб. на прирост клинической эффективности (70 человек), то получим 10479 руб., чему и равняется ICER (табл. 8).

Прирост в виде положительных клинических исходов составил 7,91%: (955 пац. – 885 пац.)/885 пац.=0,0791, а прирост затрат – 292%: (984449,95 руб. – 250888,65 руб.)/250888,65 руб. С фармакоэкономической точки зрения, можно сделать вывод о низкой эффективности схемы ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР в сравнении со схемой ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП).

Использование АЛР в лечении БА перспективно и связано с высокой эффективностью. Имеются данные о том, что использование АЛР снижает частоту обострений с 2,34 до 1,60 раза [13]. Также представляет интерес исследование, оценивающее противовоспалительный эффект монтелукаста у детей в возрасте 2–14 лет [14]. В данном исследовании монтелукаст назначали пациентам при первых признаках острого респираторного заболевания

или обострения БА на период от 7 дней (минимум) до конца симптомов заболевания (максимум). При такой схеме назначения было отмечено снижение частоты госпитализаций на 45,6% [15]. Данный факт свидетельствует о целесообразности коротких курсов монтелукаста. Если в среднем дети с БА госпитализируются 2,34 раза в год, то снижение частоты на 45,6% приведет к снижению данного показателя до 1,27. Снижение количества госпитализаций положительно сказывается на социально-экономических показателях. Отмечается уменьшение средних затрат на выплаты родителям пациентов по больничным листам, так как снижается средняя стоимость недополученного общественного продукта.

На следующем этапе исследования определяли затраты, обусловленные выплатами по листу нетрудоспособности. Для расчета средней стоимости одного дня нетрудоспособности использовали размер средней заработной платы в Нижегородской области за 2015 г., который составил 25977 руб., согласно данным статистики. С учетом того, что компенсации по листу нетрудоспособности составляют в среднем 80% от дохода, то выплаты за каждый календарный день составили 25977 руб.: 30 дней×0,8=692,72 руб.

Суммарное количество дней нетрудоспособности в анализируемом периоде составило 13,2 дня. Если учитывать, что среднее количество госпитализаций за год составляет 2,34 раза в год, то суммарное количество дней нетрудоспособности на одного родителя ребенка с БА составляет 13,2×2,34=30,89 дней на одного родителя.

Сумма выплат на одного родителя больного ребенка составит за год 30,89 дней×692,72 руб.=21398,12 руб.

При увеличении медицинских затрат с 873,00 руб. до 1515,39 руб., имеющих место при использовании противовоспалительных схем, включающих монтелукаст, среднее количество госпитализаций за год составит 1,27 раза в год. В этом случае суммарное количество дней нетрудоспособности на одного родителя ребенка с БА составит 13,2×1,27=16,76 дней на одного родителя.

Сумма выплат на одного родителя больного ребенка составит за год 16,76 дней×692,72 руб.=11610,00 руб.

Также были определены убытки государства от потери нетрудоспособности. Так, например, в 2016 г. было 247 рабочих дней. ВВП на душу населения составил 568917,30 руб. При делении 568917,30 руб. на 247 рабочих дней в году получаем 2303,31 руб. (средняя производительность труда одного работающего человека в структуре ВВП). При использовании противовоспалительных схем, включающих монтелукаст, количество дней госпитализации может

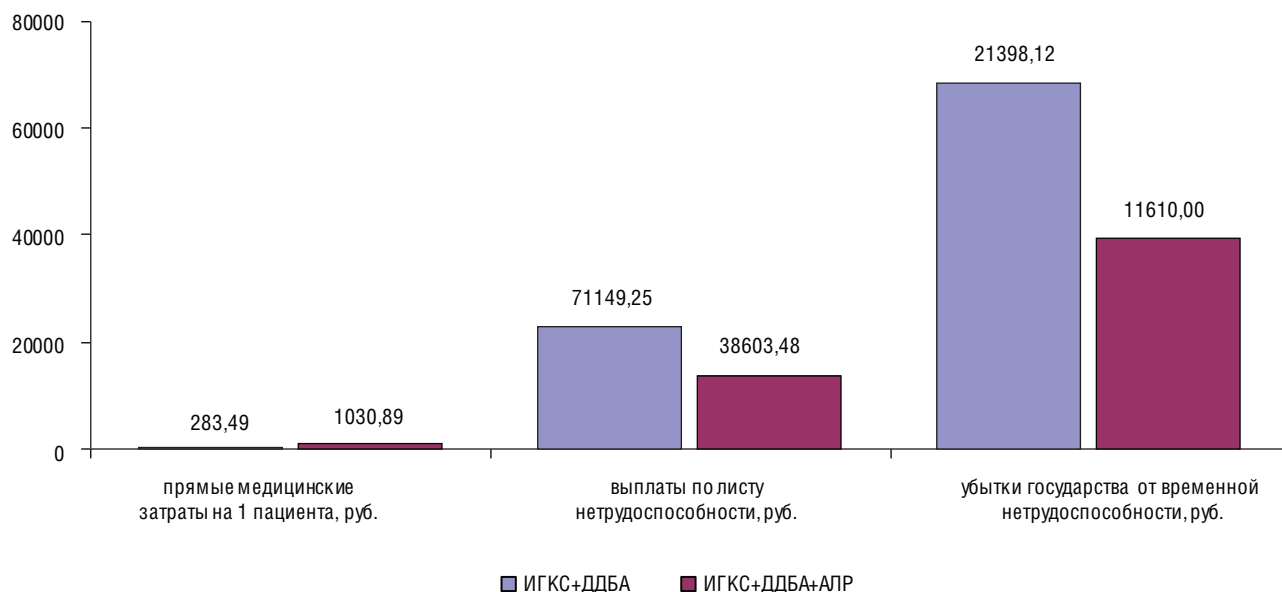


Рисунок 3. Прямые медицинские затраты и социально-экономические потери при использовании комбинации ИГКС и ДДБА без АЛР и с АЛР.

Figure 3. Direct medical costs and socio-economic losses of using a combination of ИГКС and ДДБА without АЛР and with АЛР.

снизиться с 30,89 дней в год до 16,76 дней в год. Следовательно, потери ВВП снизятся с 71149,25 руб. (30,89 дней×2303,31 руб.) до 38603,48 руб. (16,76 дней×2303,31 руб.) (рис. 3).

Если применить эти цифры к группе в 1000 пациентов, то получим, что при использовании ИГКС + ДДБА (комбинированные ЛП) средние затраты на выплату по больничному листу при положительном клиническом эффекте составят 18973336,20 руб. (885 чел.×21398,12 руб.). А при использовании схемы ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР – 11087550 руб. (955 чел.×11610,00 руб.). Убытки государства от потери трудоспособности по уходу за ребенком составят для схемы ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП) 62967086,25 руб. (71149,25 руб.×885 пац.); а для схемы ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР – 36866323,40 руб. (38603,48 руб.×955 пац.).

Суммарно социально-экономические потери при использовании схемы ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП) составят при достижении положительного клинического эффекта в группе в 1000 пациентов – 81940422,45 руб., а при использовании схемы ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР – 47953873,40 руб.

То есть при увеличении прямых медицинских затрат на 733561,31 руб. для модельной группы в 1000 пациентов при достижении положительного клинического эффекта от стартового назначения ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР уменьшение социально-экономических потерь составит 33 986 549,05 руб.

Заключение

В результате проведенного исследования продемонстрирована возможность получения различных результатов при проведении фармакоэкономического анализа инкрементальных затрат. По нашему мнению, целесообразно проводить определение коэффициента ICER относительно наиболее оптимальной схемы лечения, которая была получена по результатам анализа «затраты-эффективность». При проведении анализа социально-экономических показателей нами показана высокая эффективность схем терапии (схемы, включающие АЛР – монтелукаст), которые при выполнении классического фармакоэкономического анализа оказались однозначно неэффективными. Классический фармакоэкономический анализ, безусловно, необходим. Результаты его при использовании в практическом здравоохранении представляют высокую ценность, особенно в условиях ограниченного финансирования.

Классический фармакоэкономический анализ идеален для сопоставления оригинальных и генерических препаратов, для оценки схем лечения острых заболеваний. В отношении хронических заболеваний к результатам фармакоэкономического анализа нужно подходить осторожно, потому что, не принимая во внимание влияние анализируемой фармакотерапии на количество обострений, на переход в более тяжелую/легкую степень заболевания, можно потерять клиническую составляющую фармакоэкономического анализа. А выбранная схема окажется более эффективной лишь по экономической составляющей. В этом случае результаты фармакоэкономического анализа теряют свою основную ценность, как результаты определения не просто наименее затратной схемы лечения, но и оптимальной, с клинической точки зрения, по достигаемой частоте положительных результатов.

Литература:

1. Брискин Б.С., Ломидзе О.В. Медико-экономическое обоснование выбора. Ремедиум. 2005; 4: 30-35.
2. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). Под ред. проф. П.А. Воробьева. М. 2000; 80 с.
3. Renee J.G. Arnold., Boca Raton F.L. Pharmacoeconomics: From Theory to Practice (Drug Discovery). CRC Press. 2009; 263-273.
4. Зайцева О.В., Муртазаева О.А. Бронхиальная астма у детей: современные аспекты терапии. Вопросы современной педиатрии. 2011; 10: 148-156.
5. Шаравии А.О., Смирнова С.В. Микоплазмоз, хламидиоз и бронхиальная астма с позиций этногенеза. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012; 3: 222-225.
6. Хелимская И.В., Алексеенко С.А. Бронхиальная астма и аллергическая патология – два звена единого процесса. Дневник казанской медицинской школы. 2013; 1: 40-42.
7. Hartert T.V., Speroff T., Togias A. et al. Risk factors for recurrent asthma hospital visits and death among a population of indigent older adults with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002; 89: 467-73.
8. Колбин А.С., Климко Н.Н., Андреев Б.В. Клинико-экономическое обоснование применения Ксолара (омализумаб) при бронхиальной астме. Качественная клиническая практика. 2008; 2: 53-61.

9. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2012 г.). Пер. с англ. / Под ред. А. С. Белевского. М. 2012; 108 с.

10. Дробик О. С., Битеева Д. В. Бронхиальная астма. Наедине с врачом. Медицинский совет. 2014; 16: 12-16.

11. Зайцева О. В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей. Медицинский совет. 2013; 1: 34-41.

12. Шапорова Н. Л., Трофимов В. И., Марченко В. Н. Бронхиальная астма тяжелого течения. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013; 4: 3-6.

13. Bisgaard H., Zielen S., Garcia M. L. et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year old children with intermittent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (4): 315-322.

14. Куличенко Т. В. Монтелукаст в лечении аллергических болезней. Педиатрическая фармакология. 2006; 3 (4): 32-41.

15. Robertson C. F., Henry R. L., Mellis C. et al. Short course montelukast for intermittent asthma in children: the Pre-Empr Study. Presented at the American Thoracic Society International Conference. USA, [A53] Poster C71, May 2004.

References:

1. Briskin B. S., Lomidze O. V. *Remedium*. 2005; 4: 30-35.

2. Economic evaluation of the effectiveness of drug therapy (pharmacoeconomic analysis). Ed. Prof. P. A. Vorobyev [*Ekonomicheskaya otsenka effektivnosti lekarstvennoi terapii (farmakoekonomicheskii analiz)*]. Pod red. prof. P. A. Vorob'eva (in Russian)]. Moscow. 2000; 80 s.

3. Renee J. G. Arnold., Boca Raton F. L. *Pharmacoeconomics: From Theory to Practice (Drug Discovery)*. CRC Press. 2009; 263-273.

4. Zaitseva O. V., Murtazaeva O. A. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2011; 10: 148-156.

5. Sharavii A. O., Smirnova S. V. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2012; 3: 222-225.

6. Khelimskaia I. V., Alekseenko S. A. *Dnevnik kazanskoi meditsinskoi shkoly*. 2013; 1: 40-42.

7. Hartert T. V., Speroff T., Togias A. et al. Risk factors for recurrent asthma hospital visits and death among a population of indigent older adults with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002; 89: 467-73.

8. Kolbin A. S., Klimko N. N., Andreev B. V. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2008; 2: 53-61.

9. Global strategy for the treatment and prevention of bronchial asthma (2012 revision). Translation from English. Ed. A. S. Belevsky [*Global'naya strategiya lecheniya i profilaktiki bronkhial'noi astmy (peresmotr 2012 g.)*]. Per. s angl. / Pod red. A. S. Belevskogo (in Russian)]. Moscow. 2012; 108 s.

10. Drobik O. S., Biteeva D. V. *Meditsinskii sovet*. 2014; 16: 12-16.

11. Zaitseva O. V. *Meditsinskii sovet*. 2013; 1: 34-41.

12. Shapорова N. L., Trofimov V. I., Marchenko V. N. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya*. 2013; 4: 3-6.

13. Bisgaard H., Zielen S., Garcia M. L. et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year old children with intermittent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (4): 315-322.

14. Kulichenko T. V. Montelukast v lechenii allergicheskikh boleznei. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2006; 3 (4): 32-41.

15. Robertson C. F., Henry R. L., Mellis C. et al. Short course montelukast for intermittent asthma in children: the Pre-Empr Study. Presented at the American Thoracic Society International Conference. USA, [A53] Poster C71, May 2004.

Сведения об авторах:

Жукова Ольга Вячеславовна – к.ф.н., старший преподаватель кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «НижГМА» МЗ РФ. Адрес: пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Нижний Новгород, Россия, 603950. E-mail: ov-zhukova@mail.ru.

Кононова Светлана Владимировна – д.ф.н., заведующий кафедрой управления и экономики фармации и фармацевтической технологии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «НижГМА» МЗ РФ. Адрес: пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, Нижний Новгород, Россия, 603950. E-mail: kafedrauefft@rambler.ru.

About the authors:

Zhukova Olga Vyacheslavovna – Ph.D., senior lecturer, the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Nizhny Novgorod State Medical Academy. Address: ploschad' Minina i Pozharskogo, 10/1, Nizhny Novgorod, Russia, 603950. E-mail: ov-zhukova@mail.ru.

Kononova Svetlana Vladimirovna – PhD, professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Nizhny Novgorod State Medical Academy. Address: ploschad' Minina i Pozharskogo, 10/1, Nizhny Novgorod, Russia, 603950. E-mail: kafedrauefft@rambler.ru.

Фармакоэкономическая оценка применения помалидомида (Имновид) для лечения больных с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой

Фролов М. Ю., Шаталова О. В.

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград

Резюме

Цель исследования – клинико-экономическая экспертиза целесообразности включения препарата помалидомид в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и программу обеспечения доступности препарата за счет средств бюджетов здравоохранения пациентам с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, которые получали предшествующую терапию первой и второй линии (бортезомиб и леналидомид). **Материалы и методы.** Фармакоэкономическое исследование выполнено методом анализа затрат, «затраты-эффективность», анализа «влияния на бюджет» в рамках Программы государственных гарантий (ПГГ) и анализа чувствительности. **Результаты.** Показано, что применение помалидомида для лечения больных с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, которые ранее получали предшествующую терапию первой и второй линии (бортезомиб и леналидомид), клинически и экономически целесообразно в условиях государственных закупок. **Заключение.** Анализ «влияния на бюджет» в случае включения ЛП помалидомид (Имновид) в структуру государственных закупок в рамках программы «7 ВЗН» показал, что расходы федерального бюджета на лечение множественной миеломы (ММ) с применением помалидомида, леналидомида и бортезомиба приведут к уменьшению расходов бюджета на 12% по сравнению с лечением ММ только препаратами бортезомиб и леналидомид.

Ключевые слова

Фармакоэкономический анализ, множественная миелома, рефрактерные рецидивы, помалидомид, леналидомид, бортезомиб.

Статья поступила: 10.03.2017 г.; **в доработанном виде:** 27.04.2017 г.; **принята к печати:** 08.06.2017 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., Шаталова О.В. Фармакоэкономическая оценка применения помалидомида (Имновид) для лечения больных с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2017; 10 (2): 53-61. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.053-061.

PHARMACOECONOMIC EVALUATION OF POMALIDOMIDE (IMNOVID) FOR THE TREATMENT OF RECURRENT AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA

Frolov M. Yu., Shatalova O. V.

Volgograd State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Volgograd

Summary

The aim of the study is to assess the economic feasibility of using pomalidomide in patients with recurrent and refractory multiple myeloma (MM), who had received previous 1st and 2nd (bortezomib and lenalidomide) line therapy. **Materials and Methods.** In this study, the methods of cost analysis, cost – effectiveness analysis, budget impact analysis (in relation to the State Guarantees Program) as well as sensitivity-to-price-change analysis were used. **Results.** The results indicate that the pomalidomide therapy in patients with recurrent and refractory MM who had previously received 1st and 2nd (bortezomib and lenalidomide) line therapy is clinically beneficial and also economically feasible in terms of public procurement. If introduced this program can save the Federal budget up to 232 785 963 rubles. **Conclusion.** According to the budget impact analysis, if pomalidomide (Innovid) is included in the list of public procurement, then the Federal spending on the treatment of MM with pomalidomide, lenalidomide and bortezomib will be less by 12% compared to the MM treatment with bortezomib and lenalidomide only.

Key words

Pharmacoeconomics, multiple myeloma, refractory, recurrent, pomalidomide, lenalidomide, bortezomib.

Received: 10.03.2017; **in the revised form:** 27.04.2017; **accepted:** 08.06.2017.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Frolov M. Yu., Shatalova O. V. Pharmacoeconomic evaluation of pomalidomide (Imnovid) for the treatment of recurrent and refractory multiple myeloma. PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya]. 2017; 10 (2): 53-61 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.053-061.

Corresponding author

Address: pl. Pavshikh bortsov, 1, Volgograd, Russia, 400131.

E-mail address: shov_med@mail.ru (Shatalova O. V.).

Множественная миелома (ММ) – злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками (ПК), наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке и/или в моче и остеолитическими поражениями костей.

ММ составляет приблизительно 1% среди всех злокачественных опухолей и 10-13% среди гемопозитических опухолей [1-3]. В России в 2014 г. впервые диагностировано 3237 случаев (2,22 на 100 000 населения в год), летальность при этом составила 2670 человек [4]. В настоящее время в РФ насчитывается около 10 000 пациентов с ММ. Частота выявления множественной миеломы (ММ) в Европе составляет 6,0 на 100 000 в год, медиана возраста больных колеблется от 63 до 70 лет, смертность составляет 4 на 100 000 в год [5].

На сегодняшний день ММ остается неизлечимым заболеванием. Главная цель лечения ММ: подавление роста опухоли, увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов.

Разработка и внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств, широкое использование высокодозной терапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток значительно улучшили результаты лечения больных ММ. Благодаря появлению на фармацевтическом рынке инновационных лекарственных средств (бортезомиб, леналидомид) медиана общей выживаемости при ММ увеличилась в 2-2,5 раза [1,6-9].

В российской практике последние годы (с момента включения в программу льготного лекарственного обеспечения) широко применяются бортезомиб и леналидомид в качестве стандартной терапии миеломы 1-й (манифестация болезни) и 2-й линии (1-й рецидив). Выбор терапевтической тактики третьей и последующих линий терапии (то есть начиная со второго рецидива) включает следующие стратегии:

1. При ремиссии длительностью 6 мес. и более считают, что опухоль чувствительна к предшествующей схеме терапии и повторяют ее.

2. В случае короткой ремиссии (менее 6-12 мес.) или прогрессии во время лечения применяют препарат с иным механизмом действия.

3. При недостаточной эффективности к схеме дополнительно назначают третий препарат и проводят терапию трехкомпонентной комбинацией (стратегия «интенсификация»). В качестве трехкомпонентных комбинаций в российской практике чаще всего используют схемы на основе бортезомиба, в т.ч. с леналидомидом.

Прогноз для жизни в случае «двойной рефрактерности» – и к иммуномодуляторам, и к ингибиторам протеасом – остается нерешенной проблемой медицины и обуславливает преждевременную гибель пациентов, в т.ч. работоспособного возраста.

Разработка иммуномодулятора нового поколения с многочисленными клеточными эффектами, которые ингибируют рост клеток миеломы, расширило возможности фармакотерапии ММ [10].

Помалидомид – иммуномодулирующий препарат третьего поколения, одобренный для лечения пациентов, которые уже получили терапию и бортезомибом, и леналидомидом, превосходит традиционно используемые лекарственные средства (высокие дозы дексаметазона) по таким показателям, как общая выживаемость, время до прогрессирования, общий ответ, глубина ответа [11,12].

Результаты доклинических исследований продемонстрировали эффективность применения помалидомида в терапии резистентных пациентов, так как он является активным в клетках миеломы, резистентным к лекарственным препаратам, в т.ч. в клетках, резистентных к леналидомиду и бортезомибу [13-15]. Результаты клинических исследований II, III фазы, опыт применения помалидомида в рамках программ раннего доступа и клинического применения в повседневной практике после регистрации в странах Европейского Союза и США подтвердили, что помалидомид по профилю безопасности не уступает лекарственным средствам, стандартно используемым для лечения множественной миеломы [11,16].

Помалидомид оказывает прямое противомиеломное действие, обладает иммуномодулирующими свойствами и ингибирует поддержку стромальных клеток в росте клеток множественной миеломы. Помалидомид подавляет полиферацию и индуцирует апоптоз клеток опухоли кроветворной ткани. Кроме того, помалидомид подавляет полиферацию леналидомид-устойчивых клеточных линий и оказывает синергетический эффект с дексаметазоном как в чувствительных, так и в устойчивых к леналидомиду клеточных линиях для индуцирования апоптоза опухолевых клеток [17]. В настоящее время внедрение инновационных препаратов, эффективных при двойной рефрактерности, представляется в высшей степени приоритетным.

Помалидомид одобрен в 2013 г. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) для лечения пациентов с рецидивами и рефрактерным течением ММ. Препарат рекомендуется пациентам, которые ранее получили не менее двух линий терапии, включая леналидомид и бортезомиб, и у которых прогрессирование констатировано непосредственно при последней терапии (EMA, FDA) либо в пределах 60 дней после ее окончания (только FDA) [18]. Помалидомид зарегистрирован по аналогичным показаниям в РФ в 2015 г. [19,20].



Уверенность в завтрашнем дне

Новые возможности лечения пациентов с рецидивирующей и рефрактерной миеломой

- **Активен* у пациентов, рефрактерных к бортезомибу и леналидомиду¹**
 - Медиана общей и беспрогрессивной выживаемости – 13,1 мес и 4,0 мес²
 - Стабилизация заболевания и лучше у 82% пациентов
 - Частичный ответ и лучше у 32% пациентов
- **Улучшает качество жизни пациентов^{3**}**
- **Предсказуемый и управляемый профиль безопасности¹**

* помалидомид в комбинации с низкими дозами дексаметазона

** по сравнению с высокими дозами дексаметазона

1. San Miguel JF, et al. Lancet Oncol. 2013;14:1055–66
2. Dimopoulos MA, et al. Blood. 2013;122 (suppl, abstr 408)
3. Song KW, et al. Haematologica. 2015;99:Epub ahead of print

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ* ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ИМНОВИД® (ПОМАЛИДОМИД) РЕГ.№ ЛП-002985-231216

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: капсулы 1 мг, 3 мг, 4 мг

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: Иммуномодулирующее средство Код АТХ: L04AX06

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: Имновид в комбинации с дексаметазоном показан для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, получивших не менее двух предшествующих курсов лечения, включавших как леналидомид, так и бортезомиб, и у которых отмечалось прогрессирование заболевания на фоне последнего лечения.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: Повышенная чувствительность к помалидомиду или любым другим компонентам препарата; Беременность и период грудного вскармливания; Для женщин: сохраненный детородный потенциал, за исключением случаев, когда соблюдены все необходимые условия Программы предохранения от беременности; Для мужчин: неспособность соблюдать необходимые меры контрацепции; Детский возраст до 18 лет.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: У пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью, тромбозом глубоких вен, с наличием факторов риска тромбоэмболий. При совместном приеме с препаратами, повышающими риск тромбозов, обладающими эритропоэтической активностью, гормонозаместительной терапией. У пациентов с распространенной стадией заболевания и/или высокой опухолевой нагрузкой в связи с потенциальным риском развития синдрома лизиса опухоли. У пациентов с нейтропенией.

БЕРЕМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ, ВЛИЯНИЕ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ: Помалидомид может обладать тератогенным действием у людей. Он противопоказан при беременности и у женщин с сохраненным детородным потенциалом, за исключением случаев соблюдения всех условий предохранения от беременности. Не установлено, выделяется ли помалидомид с грудным молоком человека. Учитывая возможность нежелательного действия помалидомид на новорожденных необходимо прекратить либо грудное вскармливание, либо прием препарата, принимая во внимание важность приема для матери. Помалидомид проникает через плаценту и обнаруживается в крови плода (согласно данным, полученным на кроликах).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: Для приема внутрь. Принимать каждый день, в одно и тоже время. Капсулы нельзя открывать, разламывать или разжевывать. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая водой, вне зависимости от приема пищи. Рекомендуемая начальная доза препарата Имновид – 4 мг внутрь 1 раз в день с 1 по 21 день повторных 28-дневных циклов. Рекомендуемая доза дексаметазона – 40 мг внутрь 1 раз в день в 1, 8, 15 и 22 день каждого 28-дневного цикла. Лечение должно быть прекращено при прогрессировании болезни. Изменение дозы помалидомид и дексаметазона или прерывание лечения – см. полную инструкцию к препарату. Дети и подростки: Имновид не рекомендуется для применения у детей и подростков в возрасте до 18 лет. Пожилые пациенты: изменение дозы помалидомид у пациентов старше 65 лет не требуется. Для больных старше 75 лет – см. полную инструкцию. Нарушения функций почек: Изменение дозы не требуется. В дни гемодиализа помалидомид принимать после процедуры. Нарушения функций печени: пациентов с нарушением функций печени необходимо тщательно наблюдать для своевременного выявления нежелательных реакций.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Наиболее частые нежелательные реакции – нарушения со стороны крови и лимфатической системы: анемия (45,7 %), нейтропения (45,3 %) и тромбоцитопения (27 %) среди общих нарушений преобладали утомляемость (28,3 %), повышение температуры (21 %) и периферические отеки (13 %) среди инфекций и паразитарных заболеваний – пневмония (10,7 %). Периферическая нейропатия зарегистрирована у 12,3 % пациентов, а венозные эмболические и тромбоцистические нарушения (ВТН) осложнения – у 3,3 %. Наиболее частыми нежелательными реакциями 3 или 4 степени были нарушения со стороны крови и лимфатической системы, включая нейтропению (41,7 %), анемию (27 %) и тромбоцитопению (20,7 %); среди инфекций и инвазий – пневмония (9 %); среди общих расстройств и нарушений в месте введения препарата – утомляемость (4,7 %), повышение температуры (3 %) и периферические отеки (1,3 %). Наиболее частой серьезной нежелательной реакцией оказалась пневмония (9,3 %). Из других серьезных нежелательных реакций зарегистрированы фебрильная нейтропения (4,0 %), нейтропения (2,0 %), тромбоцитопения (1,7 %) и ВТН (1,7 %). Нежелательные реакции чаще возникали во время первых двух циклов лечения помалидомидом. – см. полную инструкцию к препарату.

НПР зарегистрированные в клинических исследованиях у пациентов с рефрактерной множественной миеломой на фоне терапии помалидомидом и дексаметазоном: Инфекционные и паразитарные заболевания: пневмония, нейтропенический сепсис, бронхопневмония, бронхит, ОРВИ, острые инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, назофарингит, опасный для жизни, реактивация вируса гепатита В. Эпидемические, доброкачественные, неутонченные новообразования: базально-клеточная карцинома кожи, плоскоклеточная карцинома кожи.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения, анемия, фебрильная нейтропения, панцитопения. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: снижение аппетита, гиперкальциемия, гипонатриемия, гиперурикемия, синдром лизиса опухоли. Нарушения психики: спутанность сознания. Нарушения со стороны нервной системы: заторможенность, периферическая сенсорная нейропатия, головокружение, тремор, внутричерепное кровоизлияние, инсульт. Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: вертиго. Нарушения со стороны сосудов: тромбоз глубоких вен. Нарушения со стороны сердца: сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда. Нарушения со стороны иммунной системы: ангионевротический отек, крапивница. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка, кашель, тромбоэмболия легочной артерии, носовое кровоизлияние, интерстициальное заболевание легких. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, запор, рвота, желудочно-кишечное кровоизлияние. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит, фибрилляция предсердий, нарушение со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, кожный зуд. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей: боль в костях, мышечные спазмы. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: почечная недостаточность, задержка мочи. Нарушения со стороны половых органов и молочных желез: боли в области малого таза. Общие расстройства и нарушения в месте введения: утомляемость, повышение температуры, периферические отеки. Лабораторные и инструментальные данные: нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения, повышение активности аланинаминотрансферазы, повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови.

Описание отдельных побочных реакций*: Тератогенность. Нейтропения и тромбоцитопения. Инфекции. Тромбоэмболические нарушения. Периферическая нейропатия. Кровоизлияние – см. полную инструкцию к препарату.

ПЕРЕДОЗИРОВКА: Специфические рекомендации по лечению передозировки помалидомидом отсутствуют. Помалидомид удаляется при гемодиализе. В случае передозировки рекомендуется поддерживающая терапия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ: – см. полную инструкцию к препарату.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Лечение необходимо проводить под наблюдением опытного гематолога или химиотерапевта. Программа предохранения от беременности*: неукоснительное соблюдение всех требований Программы предохранения от беременности должно распространяться на всех пациентов, если достоверно не доказано отсутствие у них детородного потенциала. Дополнительные меры предосторожности: Пациенты не должны передавать препарат другим лицам. По окончании лечения неиспользованный препарат рекомендуется вернуть в медицинское учреждение. Пациентам не разрешается быть донорами крови, семенами или спермы на протяжении всего времени лечения (включая перерывы в лечении) и в течение 7 дней после завершения приема помалидомидом.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ* (ПРОЧЕЕ): Гематологические осложнения, тромбоэмболические осложнения, периферическая нейропатия, выраженное нарушение функций сердца, синдром лизиса опухоли, первичные опухоли другой локализации, аллергические реакции, головокружение и спутанность сознания, интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ), заболевания печени.

ОБЪЯСНЕНИЕ МАТЕРИАЛА, ОТРАЖЕННОГО В НАЗНАЧЕНИИ И ВЫДАЧЕ ПРЕПАРАТА: – см. полную инструкцию к препарату.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЕНИЯ АВТОМОБИЛЕМ И РАБОТУ С МЕХАНИЗМАМИ: Некоторые побочные действия препарата могут отрицательно влиять на способность управлять автомобилем и выполнять потенциально опасные виды деятельности.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА: Отпускают по рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ: Селджин Интернешнл Сарл, Швейцария **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** Селджин Интернешнл Сарл, Рут де Перро 1, 2017 Бодри, Швейцария **ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА:** Селджин Интернешнл Сарл, Рут де Перро 1, 2017 Бодри, Швейцария

При упаковке препарата на ОАО «Фармстандарт-Лексредства»:

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ Селджин Интернешнл Сарл, Рут де Перро 1, 2017 Бодри, Швейцария

УПАКОВЩИК ОАО «Фармстандарт-Лексредства» г. Курск, ул. 2-я Аргатовая, д. 1а/18, Россия

Организация, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ: Представительство корпорации "Селджин Интернешнл Холдингз Корпорейшн", Россия

125047, г. Москва, ул. 1-я Тверская-Ямская, д. 21.

Телефон: 8(495) 777 65 55 Факс: 8(495) 213 09 39

* – см. полную инструкцию к препарату.

Система здравоохранения Российской Федерации проходит в настоящее время этап системных изменений с целью соответствия современным требованиям и выполнения поставленных перед нею задач. При этом указанные изменения не ограничиваются внедрением инновационных профилактических, лечебно-диагностических и реабилитационных технологий, главным образом они затрагивают область управления и принятия решений в системе здравоохранения. Одним из важнейших направлений в управлении системой здравоохранения является разработка правил/алгоритмов включения медицинских технологий в государственные программы здравоохранения.

Очевидно, что выбор метода лечения в реальной клинической практике производится с учетом не только клинических, но и экономических факторов. Это обусловлено появлением новых, и, как правило, все более дорогостоящих новых медицинских технологий, с одной стороны, а с другой – нерациональным расходом ограниченных финансовых ресурсов при применении малоэффективных технологий.

Поэтому всесторонняя оценка новой медицинской технологии и проведение клинко-экономического анализа способствует оптимальному выбору эффективной фармакотерапии в условиях ограниченного государственного финансирования. Фармакоэкономический анализ влияния на бюджет следует рассматривать как один из основных компонентов полноценной экономической оценки новых технологий в здравоохранении [21]. Анализ влияния на бюджет, по своей сути, позволяет выразить эффект от применения медицинской технологии в денежном выражении. Кроме того, он интегрирует результаты анализа стоимости редкого заболевания.

Цель исследования – оценка экономической целесообразности применения помалидомида для лечения больных с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, которые получили предшествующую терапию первой и второй линии, включавшую бортезомиб и леналидомид.

Материалы и методы

Экономическая оценка проведена с позиции системы здравоохранения РФ. Фармакоэкономический анализ выполнен в соответствии с отраслевым стандартом «Клинко-экономические исследования», применяемым в РФ, руководствуясь методологическими основами проведения фармакоэкономических исследований.

Для анализа «влияния на бюджет» разработана модель с временным горизонтом 3 года с возможностью анализа результатов за каждый год в соответствии с п. 3.5.2. Методических рекомендаций по оценке влияния на бюджет, что соответствует срокам планирования ПГГ и федерального бюджета [22–24]. Для анализа затрат горизонт моделирования составил один год. В рамках построенной модели была проведена фармакоэкономическая оценка использования лекарственного средства помалидомид (Имновид) для лечения больных с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, получивших не менее двух линий терапии, включавших леналидомид и бортезомиб.

Выполнен анализ затрат, анализ «затраты-эффективность», анализ «влияния на бюджет» и анализ чувствительности.

Анализ затрат

При проведении клинко-экономического анализа учитывались прямые медицинские затраты системы здравоохранения: стоимость лекарственных средств помалидомид (Имновид), леналидомид (Ревлимид), бортезомиб (Велкейд).

Анализ прямых затрат основывался на зарегистрированных предельных отпускных ценах производителя Государственного реестра предельных отпускных цен. Стоимость лекарственного средства помалидомид (Имновид), не входящего в перечень ЖНВЛП, рассчитывалась в соответствии с предоставленной ин-

формацией компании-производителя. Расчет производился, исходя из средней стоимости ЛП помалидомид (Имновид) в европейских странах. Все расчеты выполнены с учетом 10% НДС.

Расчетное количество флаконов/упаковок, которое требуется для лечения одного пациента в течение года, основано на результатах РКИ: леналидомида и бортезомиба – данные NCT 00378209; для помалидомида – MM-003.

Расчитаны прямые медицинские затраты на одного пациента в год для лекарственных средств: L01XX прочие противоопухолевые препараты бортезомиб (Велкейд) – перечень ЖНВЛП (2016); L04AX другие иммунодепрессанты леналидомид (Ревлимид) – перечень ЖНВЛП (2016); L04AX04 иммуномодулирующее средство помалидомид (Имновид). Затраты на дексаметазон и циклофосфамид не оказывали существенного влияния на общую сумму расходов, поэтому в данном исследовании не учитывались.

Анализ эффективности

Для изучения эффективности ЛС помалидомид, леналидомид и бортезомиб был проведен информационный поиск работ (базы данных Pubmed и Medline), в которых исследовалось воздействие приведенных выше лекарственных препаратов на пациентов, оказавшихся рефрактерными к препаратам первой и второй линии терапии (леналидомид и бортезомиб). Критерием определения рефрактерности являлось отсутствие ответа на проведенную химиотерапию или при прогрессии заболевания в течение 60 дней после последнего лечения.

Эффективность и безопасность помалидомида была изучена в многочисленных международных многоцентровых рандомизированных открытых клинических исследованиях, в т.ч. и контролируемых II–III фазы – MM-002 (в исследование включались тяжело предлеченные пациенты, получившие в среднем 5 линий противомиеломной терапии); MM-003 (эффективность помалидомида изучалась у тяжело предлеченных пациентов с MM, получавших до 18 предшествующих линий терапии (Me=5); NCT 01432600 (пациенты, получавшие от 2 до 12 предшествующих линий терапии линий, в среднем 4) и других. Критерии эффективности в обоих исследованиях: выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость, частота ремиссии, время до прогрессирования, продолжительность ответа на терапию.

Результаты контролируемого открытого рандомизированного многоцентрового клинического исследования MM-002 показали статистически значимое увеличение беспрогрессивной и общей выживаемости на терапии помалидомидом в комбинации с низкими дозами дексаметазона в сравнении с монотерапией помалидомидом.

В исследовании III фазы MM-003 изучалась эффективность помалидомида у тяжело предлеченных пациентов с MM, получавших до 18 предшествующих линий терапии (медиана 5) и имевших «двойную» рефрактерность (75% из них) – к бортезомибу и леналидомиду. В качестве критерия эффективности принята медиана выживаемости без прогрессии (PFS). В результате анализа показано, что использование у пациентов с MM схемы с помалидомидом при непрямом сравнении с терапией леналидомидом или бортезомибом отличалось большей медианой времени до прогрессирования (8,5 vs 5 мес.) и улучшением медианы общей выживаемости (19,9 мес. vs 9,0 мес.).

В рандомизированное многоцентровое исследование II фазы NCT01432600 были включены 80 пациентов с рефрактерной или рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, которые получили как минимум две предшествующих линии терапии, включающие бортезомиб и леналидомид, и были рефрактерны к леналидомиду. С «двойной рефрактерностью» было 75% пациентов. Предшествующие линии терапии – 4 (медиана). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 9,5 мес. в группе помалидомид плюс низкие дозы дексаметазона плюс

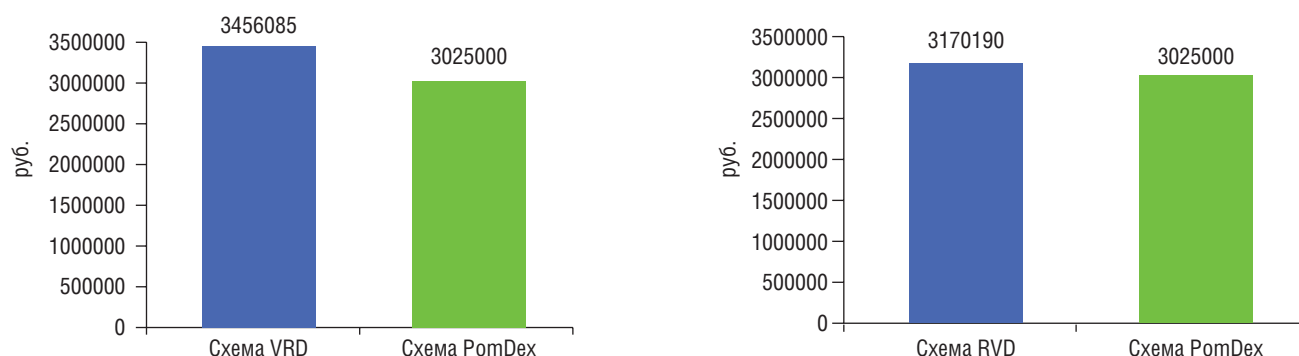


Рисунок 1. Прямые медицинские затраты при назначении схемы VRD и схемы RVD.

Figure 1. Direct medical costs of using either VRD or RVD regimens.

циклофосфамид (PomCycDex) и 4,4. мес. в группе помалидомида с низкими дозами дексаметазона ($p=0,168$). Медиана общей выживаемости в группе пациентов PomCycDex не была достигнута, потому что этот показатель эффективности не сравнивался.

Данные об эффективности комбинации леналидомида и бортезомиба – схемы RVD при терапии пациентов, ранее получавших данную терапию и оказавшихся рефрактерными к ней, были взяты из проспективного, многоцентрового (9 центров США) исследования 2-й фазы NCT 00378209. Пациенты ($n=64$) получили RVD 8 циклов по 21 дню (бортезомиб – $1,0 \text{ мг/м}^2$ внутривенно в 1, 4, 8, 11-й дни цикла, леналидомид – в дозе 15 мг ежедневно с 1-й по 14-й дни цикла, дексаметазон – низкие дозы. Те из пациентов, которые ответили на терапию, получали поддерживающую терапию. Оценивались показатели эффективности и безопасности: прогрессивная выживаемость – 9,5 мес., общая выживаемость – 30 мес.

Данные об эффективности ЛС леналидомид и бортезомиб при терапии пациентов, ранее получавших данную терапию и оказавшихся рефрактерными к ней, были взяты из исследования, в котором изучались медицинские записи 213 больных из нескольких медицинских центров США, Европы и Азии. Согласно результатам этого исследования, медиана общей выживаемости (OS) для пациентов, получавших бортезомиб, составила 9 мес. Медиана OS для больных, получавших леналидомид, также составила 9 мес. Показатель выживаемости без прогрессии для обеих категорий больных составил 5 мес.

Анализ «затраты-эффективность»

Анализ «затраты-эффективность» позволяет соотнести расходы и клиническую эффективность медицинских вмешательств. Данный метод представляет собой важнейшее качественное изменение в управлении системой здравоохранения – переход от цены лечения к цене его результата. Чем меньше величина показателя «затраты/эффективность», тем менее значимых затрат требует достижение эффекта, и тем более целесообразным можно считать применение вмешательства. Данный метод представляет собой важнейшее качественное изменение в управлении системой здравоохранения – переход от цены лечения к цене его результата.

Расчет показателя «затраты/эффективность» производился по формуле $CER = Cost/Ef$,

где Cost – затраты на ЛС, руб; Ef – показатель эффективности лечения.

Анализ «влияния на бюджет»

Анализ «влияния на бюджет» предоставляет информацию органам здравоохранения о необходимом для внедрения лекарственных средств объеме финансирования. Этот метод является важным дополнением к анализу «затраты-эффективность» и по-

зволяет провести более полную экономическую оценку новой технологии.

Результат данного анализа выражается в виде денежной суммы, которую можно либо сэкономить, либо, наоборот, дополнительно потратить на использование оцениваемой медицинской технологии.

Согласно опубликованным литературным данным, улучшение показателей выживаемости может быть достигнуто при внедрении в практику новейших лекарственных средств, таких как помалидомид. В странах Европы доступны инновационные лекарственные средства для терапии ММ. Это, в свою очередь, обеспечивает более высокий процент выживаемости пациентов ММ. Соотношение показателей заболеваемости к смертности в Европейских странах составляет 1,7; в то время как в РФ – 1,3-1,4.

Расчет, произведенный на основании данных отечественной статистики, свидетельствует о том, что распространенность множественной миеломы в РФ составляет около 10 000 человек. Приблизительно треть пациентов ММ – больные с впервые выявленной миеломой (около 3 000 человек). Оставшиеся – это пациенты с рецидивирующей и/или рефрактерной миеломной болезнью (PRMM), часть из которых при длительной (более 6-12 мес.) ремиссии могут получать повторную терапию той же лекарственной комбинацией, часть – в случае короткой ремиссии – должны быть переведены на лечение препаратом с иным механизмом действия, часть – получают более интенсивную терапию (трехкомпонентными схемами).

Результаты и обсуждение

Анализ затрат

Прямые медицинские затраты рассчитаны при назначении схемы VRD и схемы RVD. В первом случае расчет выполнен с учетом назначения схемы фармакотерапии VRD:

- Бортезомиб $1,3 \text{ мг/м}^2$ подкожно или в/в – дни 1, 8, 15-й (или дни 1, 4, 8, 11-й);
- Леналидомид 25 мг внутрь – дни 1-14;
- Дексаметазон 20 мг внутрь – дни 1, 2, 8, 9, 15, 16-й (или 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й);
- Лечение возобновляется на 22-й день.

Несмотря на то, что стоимость упаковки помалидомида превышает в два раза стоимость упаковки леналидомида и бортезомиба, общая стоимость курса фармакотерапии схемы PomDex на 12% меньше схемы VRD.

Во втором случае расчет выполнен с учетом назначения схемы RVD:

- Леналидомид 15 мг внутрь – дни 1-14-й;
- Бортезомиб $1,0 \text{ мг/м}^2$ подкожно или в/в – дни 1, 4, 8, 21-й;
- Дексаметазон 20 мг внутрь – дни 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12-й.
- Лечение возобновляется на 22-й день.

Препарат	Общая стоимость схемы с НДС, руб.	PFS, мес.	CER
Леналидомид 25 мг	1 745 575	–	–
Бортезомиб 1,3 мг/м ²	1 710 510	–	–
Итого за схему	3 456 085	5,0	691 217
Помалидомид 4 мг	3 025 000	8,5	355 882

Таблица 1. Анализ «затраты/эффективность» схемы VRD и PomDex.

Table 1. The results of cost-effectiveness analysis: the VRD and PomDex therapies.

Препарат	Общая стоимость схемы с НДС, руб.	PFS, мес.	CER
Леналидомид 15 мг	1 586 878	–	–
Бортезомиб 1,0 мг/м ²	1 583 312	–	–
Итого за схему	3 170 190	9,5	333 704
Помалидомид 4 мг	3 025 000	9,5	318 421

Таблица 2. Анализ «затраты/эффективность» схемы RVD и PomCycDex.

Примечание: PFS – медиана выживаемости без прогрессии; CER – соотношение затраты/эффективность.

Table 2. The results of cost-effectiveness analysis: the RVD and PomCycDex therapies.

Note: PFS – median of progression-free survival; CER – cost/effectiveness ratio.

Препарат	Стоимость курса, руб.	Год/количество пациентов с множественной миеломой		
Леналидомид 15 мг/сут.	1 745 568	2017/212	2018/230	2019/540
Бортезомиб 1,0 мг/м ² /сут.	1 741 661	–	–	–
Итого за схему RVD	3 487 229	672 080 376	729 143 804	1 711 902 844
Помалидомид 4 мг/сут.	3 327 500	641 300 000	695 750 000	1 633 500 000
Разница, %	-5%	-5%	-5%	-5%
Разница, руб.	212 229	-30 780 376	-33 393 804	-78 402 844

Таблица 3. Влияние на бюджет программы государственных гарантий при замене схемы RVD на схему PomCycD.

Table 3. The results of budget impact analysis (in relation to the State Guarantees Program): the RVD therapy is replaced with PomCycD.

Препарат	Стоимость курса, руб.	Год/количество пациентов с множественной миеломой		
		2017/212	2018/230	2019/540
Леналидомид 25 мг/сут.	1 745 575	–	–	–
Бортезомиб 1,3 мг/м ² /сут.	1 710 510	–	–	–
Итого за схему VRD	3 456 085	732 690 045	794 899 577	1 866 285 963
Помалидомид 4 мг/сут.	3 025 000	641 300 000	695 750 000	1 633 500 000
Разница, %	-12%	-12%	-12%	-12%
Разница, руб.	-431 085	-91 390 045	-99 149 577	-232 785 963

Таблица 4. Влияние на бюджет программы государственных гарантий при замене схемы VRD на схему PomDex.

Table 4. The results of budget impact analysis (in relation to the State Guarantees Program): the VRD therapy is replaced with PomDex.

Учитывая только прямые медицинские затраты, фармакотерапия помалидомидом одного пациента в год требует меньших затрат по сравнению со схемой VRD (минимум на 12%) и RVD (минимум на 5%).

Таким образом, применение ЛС помалидомид приводит к снижению прямых затрат до 12% на оказание медицинской помощи в рамках программы Государственных Гарантий бесплатного оказания медицинской помощи (рис. 1).

Анализ «затраты-эффективность»

Анализ «затраты-эффективность» ставит перед собой задачу комплексной оценки медицинской технологии с целью определения наиболее эффективного расходования ограниченных ресурсов системы здравоохранения.

При выполнении расчетов коэффициента «затраты-эффективность» схемы VRD по показателю «медиана выживаемости» без прогрессии при лечении рефрактерной ММ в качестве основной терапии помалидомидом данный показатель составил 355 882 руб. за один месяц выживаемости без прогрессии, а при назначении

леналидомид и бортезомиба коэффициент составил 691 217 руб. (табл. 1).

Коэффициент «затраты/эффективность» схемы RVD по показателю «медиана выживаемости» без прогрессии при лечении рефрактерной ММ в качестве основной терапии помалидомидом составил 318 421 руб. за один месяц выживаемости без прогрессии, а при назначении леналидомид и бортезомиба коэффициент составил 333 704 руб. (табл. 2).

Таким образом, назначение схемы PomCycDex требует наименьших затрат для достижения единицы эффективности, то есть является доминирующей альтернативой по сравнению со схемой VRD или RVD по показателю «стоимость среднего времени до прогрессирования заболевания».

Анализ «влияния на бюджет»

В Российской Федерации ежегодно обновляются Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы, которые определяют стратегию лечения ММ, применение различных схем фармакотерапии:

В рамках исследования были опрошены главные внештатные гематологи из разных регионов Российской Федерации. По мнению экспертов-гематологов, около 80% пациентов с впервые выявленной ММ получают терапию бортезомибом в различных комбинациях (VAD, VMP, VD, VRD), около 8% лечатся схемой с леналидомидом – Rd. Не показана химиотерапия по соматическому состоянию и проводится паллиативное лечение в 5% случаев (соматически тяжелые больные). Примерно 5% больных находятся в стадии ремиссии или стабилизации заболевания.

Около 6000 больных с рецидивирующей и/или рефрактерной ММ при длительной (более 6-12 мес.) ремиссии могут получать повторную терапию той же лекарственной комбинацией. И в случае короткой ремиссии должны быть переведены на лечение препаратом с иным механизмом действия.

Таким образом, общепринятой стандартной терапией первой и второй линии являются комбинации на основе бортезомиба и леналидомида. Вопрос о выборе терапевтической тактики в третьей линии для РРММ обсуждается.

Потребность в терапии помалидомидом у пациентов РРММ третьей линии была рассчитана исходя из реальной клинической практики лечения ММ. Предположительно, в реальной клинической практике кандидатами на терапию помалидомидом в 2019 г. могут стать не более 50% из числа тех, кто потенциально будет нуждаться – 540 человек. Соответственно, максимальное количество кандидатов на препараты третьей линии к третьему году расширенного доступа к помалидомиду может составить приблизительно треть от РРММ пациентов (около 1920 человек).

Таким образом, проведенный фармакоэкономический анализ влияния на бюджет показал, что экономия для бюджета может составить от 78 402 844 (табл. 3) до 232 785 963 (табл. 4) руб. в случае назначения ЛС помалидомид пациентам РРММ.

Расходы федерального бюджета программы ВЗН на лечение ММ с применением всех трех инновационных препаратов – помалидомид, леналидомид и бортезомиб приведут к уменьшению расходов бюджета на 12% по сравнению с лечением ММ только препаратами бортезомиб и леналидомид.

Анализ чувствительности

Чтобы проверить устойчивость полученных результатов к изменению ключевых параметров, выполнен однофакторный анализ чувствительности к вариациям в стоимости лекарственных средств.

Анализ чувствительности позволил выявить диапазон изменения цен на препараты, при которых помалидомид перестанет приводить к экономии:

- снижение стоимости бортезомиба на 25% при условии, что стоимость леналидомида будет прежней;
- увеличение стоимости помалидомида на 14% также не будет оказывать влияния на бюджет.

Заключение

Применение помалидомида для лечения больных с рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломой, которые получили предшествующую терапию первой и второй линии, включавших бортезомиб и леналидомид, клинически и экономически целесообразно в условиях государственных закупок.

Помалидомид может быть рекомендован к включению в перечень ЖНВЛП и федеральную программу ВЗН при переводе части пациентов, резистентных к стандартной терапии, что приведет к экономии бюджета.

Литература:

1. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (12): e538-e548.

2. Rajkumar S.V. Multiple myeloma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2014; 89 (10): 999-1009; 23: 3-9.

3. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под руководством проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко. М. 2014; 68 с.

4. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М. 2014. 250 с.

5. Harousseau J.-L., Dreyling M. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (5): 155-157.

6. Rajkumar S.V. Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. *Am J Hematol.* 2016; 91 (1): 90-100.

7. Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J. et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med.* 2003; 348 (26): 2609-2617.

8. Kumar S.K., Rajkumar S.V., Dispenzieri A. et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood.* 2008; 111 (5): 2516-2520.

9. Kumar S.K., Dispenzieri A., Lacy M.Q. et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia.* 2014; 28 (5): 1122-1128.

10. Quach H., Ritchie D., Stewart A.K., Neeson P., Harrison S., Smyth M.J. et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. *Leukemia.* 2010; 24: 22-32.

11. San Miguel J., Weisel K., Moreau P. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14 (11): 1055-1066.

12. Dimopoulos M., Palumbo A., Weisel K. et al. Safety and Efficacy in the Stratus (MM-010) Trial, a Single-Arm Phase 3b Study Evaluating Pomalidomide+ Low-Dose Dexamethasone in Patients with Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Blood (ASH Ann. Meet. Abstr.)* 2014; 124 (21).

13. Rychak E., Mendy D., Miller K., Schafer P., Chopra R., Daniel T.O. et al. Overcoming resistance; the use of pomalidomide (POM) and dexamethasone (DEX) in resensitizing lenalidomide (LEN)-resistant multiple myeloma (MM) cells. *Haematologica (EHA Annu Meet Abstr.)* 2011; 96.

14. Ocio E.M., Fernández-Lázaro D., San-Segundo L., González-Méndez L., Martín Sánchez M., Garayoa M. et al. Reversibility of the resistance to lenalidomide and pomalidomide and absence of crossresistance in a murine model of MM. *Blood (ASH Annu Meet Abstr.)* 2011; 118.

15. Rychak E., Mendy D., Shi T., Ning Y., Leisten J., Raymon H. et al. Pomalidomide and dexamethasone are synergistic in pre-clinical models of lenalidomide-refractory multiple myeloma (MM). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk (IMW Annu Meet Abstr)* 2013; 13 (1): abstract P-294.

16. Richardson P.G., Siegel D.S., Vij R., Hofmeister C.C., Baz R., Jagannath S., Chen C., Lonial S., Jakubowiak A., Bahlis N., Song K., Belch A., Raje N., Shustik C., Lentzsch S., Lacy M., Mikhael J., Matous J., Vesole D., Chen M., Zaki M.H., Jacques C., Yu Z., Anderson K.C. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood.* 2014 Mar 20; 123 (12): 1826-32.

17. Семочкин С.В. Помалидомид в терапии рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы: презентация клинического случая и обзор литературы. *Онкогематология.* 2015; 10 (3): 44-52.

18. Kumar A., Porwal M., Verma A., Mishra A.K. Impact of pomalidomide therapy in multiple myeloma: a recent survey. *J. Chemother.* 2014; 26 (6): 321-7.

19. Dimopoulos M. A., Leleu X., Palumbo A., Moreau P., Delforge M., Cavo M., Ludwig H., Morgan G. J., Davies F. E., Schey A., Zweegman S., Hansson M., Weisel K., Mateos M. V., Facon T., Miguel J. F. S. Совместное экспертное заключение по оптимальному применению помалидомида при рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломе. Репринт. *Leukemia*. 2014; 1-13.
 20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma, 2015; I. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Дата обращения: 01.03.17.
 21. Ягудина Р. И., Хабриев Р. У., Правдюк Н. Г. Оценка технологий здравоохранения. М. 2013; 416 с.
 22. Федеральный закон от 19.12.2016 № 415-ФЗ «О федеральном бюджете на 2017 и на плановый период 2018 и 2019 годов».
 23. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи. Утверждены приказом № 145-од ФГБУ «ЦЭКМП» Министерства здравоохранения Российской Федерации от 23.12.2016.
 24. Постановление Правительства РФ от 19 декабря 2016 года № 1403 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов».
- References:**
1. Rajkumar S. V., Dimopoulos M. A., Palumbo A. et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014; 15 (12): e538-e548.
 2. Rajkumar S. V. Multiple myeloma: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2014; 89 (10): 999-1009; 23: 3-9.
 3. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Under the guidance of prof. I. V. Poddubnoy, prof. V. G. Savchenko [*Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnykh zabolevaniy. Pod rukovodstvom prof. I. V. Pod-dubnoy, prof. V. G. Savchenko (in Russian)*]. Moscow. 2014. 68 s.
 4. Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Edited by A. D. Caprin, V. V. Starinskii, G. V. Petrova [*Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Pod red. A. D. Kaprina, V. V. Starinskogo, G. V. Petrovoi (in Russian)*]. Moscow. 2014. 250 s.
 5. Harousseau J.-L., Dreyling M. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (5): 155-157.
 6. Rajkumar S. V. Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. *Am J Hematol.* 2016; 91 (1): 90-100.
 7. Richardson P. G., Barlogie B., Berenson J. et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med.* 2003; 348 (26): 2609-2617.
 8. Kumar S. K., Rajkumar S. V., Dispenzieri A. et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood.* 2008; 111 (5): 2516-2520.
 9. Kumar S. K., Dispenzieri A., Lacy M. Q. et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia.* 2014; 28 (5): 1122-1128.
 10. Quach H., Ritchie D., Stewart A. K., Neeson P., Harrison S., Smyth M. J. et al. Mechanism of action of immunomodulatory drugs (IMiDs) in multiple myeloma. *Leukemia.* 2010; 24: 22-32.
 11. San Miguel J., Weisel K., Moreau P. et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14 (11): 1055-1066.
 12. Dimopoulos M., Palumbo A., Weisel K. et al. Safety and Efficacy in the Stratus (MM-010) Trial, a Single-Arm Phase 3b Study Evaluating Pomalidomide+ Low-Dose Dexamethasone in Patients with Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Blood (ASH Ann. Meet. Abstr.)*. 2014; 124 (21).
 13. Rychak E., Mendy D., Miller K., Schafer P., Chopra R., Daniel T. O. et al. Overcoming resistance; the use of pomalidomide (POM) and dexamethasone (DEX) in resensitizing lenalidomide (LEN)-resistant multiple myeloma (MM) cells. *Haematologica (EHA Annu Meet Abstr)*. 2011; 96.
 14. Ocio E. M., Fernández-Lázaro D., San-Segundo L., González-Méndez L., Martín-Sánchez M., Garayoa M. et al. Reversibility of the resistance to lenalidomide and pomalidomide and absence of crossresistance in a murine model of MM. *Blood (ASH Annu Meet Abstr)*. 2011; 118.
 15. Rychak E., Mendy D., Shi T., Ning Y., Leisten J., Raymon H. et al. Pomalidomide and dexamethasone are synergistic in pre-clinical models of lenalidomide-refractory multiple myeloma (MM). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk (IMW Annu Meet Abstr)*. 2013; 13 (1): abstract P-294.
 16. Richardson P. G., Siegel D. S., Vij R., Hofmeister C. C., Baz R., Jagannath S., Chen C., Lonial S., Jakubowiak A., Bahlis N., Song K., Belch A., Raje N., Shustik C., Lentzsch S., Lacy M., Mikhael J., Matous J., Vesole D., Chen M., Zaki M. H., Jacques C., Yu Z., Anderson K. C. Pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma: a randomized phase 2 study. *Blood.* 2014 Mar 20; 123 (12): 1826-32.
 17. Semochkin S. V. *Onkogematologiya*. 2015; 10 (3): 44-52.
 18. Kumar A., Porwal M., Verma A., Mishra A. K. Impact of pomalidomide therapy in multiple myeloma: a recent survey. *J. Chemother.* 2014; 26 (6): 321-7.
 19. Dimopoulos M. A., Leleu X., Palumbo A., Moreau P., Delforge M., Cavo M., Ludwig H., Morgan G. J., Davies F. E., Schey A., Zweegman S., Hansson M., Weisel K., Mateos M. V., Facon T., Miguel J. F. S. *Leukemia*. 2014; 1-13.
 20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Multiple Myeloma, 2015; I. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Accessed: 01.03.17.
 21. Yagudina, R. I., Khabriev R. U., Pravdyuk N. G. Health Technology Assessment [*Otsenka tekhnologii zdrazvoookhraneniya (in Russian)*]. Moscow. 2013; 416 s.
 22. Federal Law No. 415-FZ of December 19, 2016 "On the Federal Budget for 2017 and for the Planning Period of 2018 and 2019" [*Federal'nyi zakon ot 19.12.2016 № 415-FZ «O federal'nom byudzhete na 2017 i na planovyi period 2018 i 2019 godov» (in Russian)*].
 23. Methodical recommendations for assessing the impact on the budget as part of the program of state guarantees for free provision of medical care to citizens. Approved by Order No. 145-FGBU "CECMPS" of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 23, 2016 [*Metodicheskie rekomendatsii po otsenke vliyaniya na byudzhety v ramkakh realizatsii programmy gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoi pomoshchi. Utverzhdeny prikazom № 145-od FGBU «TsEKKMP» Ministerstva zdrazvoookhraneniya Rossiiskoi Federatsii ot 23.12.2016 (in Russian)*].
 24. Decree of the Government of the Russian Federation of December 19, 2016 No. 1403 "On the Program of State Guarantees of Free Medical Assistance to Citizens for 2017 and for the Planning Period of 2018 and 2019" [*Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 19 dekabrya 2016 goda № 1403 «O Programme gosudarstvennykh garantii besplatnogo okazaniya grazhdanam meditsinskoi pomoshchi na 2017 god i na planovyi period 2018 i 2019 godov» (in Russian)*].

Сведения об авторах:

Фролов Максим Юрьевич – к.м.н., доцент курса клинической фармакологии ФУВ кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» МЗ РФ. Адрес: пл. Павших Борцов, 1, г. Волгоград, Россия, 400131. Тел.: +7 (8442)385005. E-mail: shov_med@mail.ru.

Шаталова Ольга Викторовна – к.м.н., ассистент курса клинической фармакологии ФУВ кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии с курсами клинической фармакологии ФУВ, клинической аллергологии ФУВ, ФГБОУ ВО «ВолгГМУ» МЗ РФ. Адрес: пл. Павших Борцов, 1, г. Волгоград, Россия, 400131. Тел.: +7 (8442)385005. E-mail: shov_med@mail.ru.

About the authors:

Frolov Maxim Yurievich – PhD, associate professor (Postgraduate Education), Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University. Address: pl. Pavshikh bortsov, 1, Volgograd, Russia, 400131. Tel.: +7 (8442)385005. E-mail: mufrolov66@gmail.com.

Shatalova Olga Viktorovna – PhD, research assistant (Postgraduate Education), Department of Clinical Pharmacology and Intensive Care, Volgograd State Medical University. Address: pl. Pavshikh bortsov, 1, Volgograd, Russia, 400131. Tel.: +7 (8442)385005. E-mail: shov_med@mail.ru.

Фармакоэкономические аспекты иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого

Рудакова А. В.¹, Проценко С. А.², Королева И. А.³

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

² ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

³ Медицинский университет «Реавиз», Самара

Резюме

Лечение больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) – актуальная проблема современной онкологии. Стандартами химиотерапии НМРЛ первой линии являются платиносодержащие режимы. Оптимальный вариант второй линии терапии НМРЛ после химиотерапии на основе препаратов платины – иммунотерапия. В настоящее время в Российской Федерации в данной клинической ситуации могут назначаться ниволумаб и пембролизумаб. Цель исследования: оценка затрат на иммунотерапию во второй линии терапии НМРЛ. Материалы и методы. Прямые сравнительные исследования между ниволумабом и пембролизумабом не проводились, однако в ранее опубликованных работах статистически значимых различий в эффективности между ниволумабом и пембролизумабом в терапии второй линии НМРЛ выявлено не было. В связи с этим, анализ с позиции системы здравоохранения проводили методом минимизации затрат с построением марковской модели. Анализ проводили без дисконтирования на период 1-5 лет. Затраты на иммунопрепараты соответствовали результатам аукционов с 01.01.2017-31.07.2017. В базовом варианте расчет осуществляли для пациента с массой тела 70 кг. Предполагали, что ниволумаб назначается в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели, пембролизумаб – в дозе 2 мг/кг каждые 3 недели. Учитывались только затраты на иммунопрепараты и их введение. При проведении анализа чувствительности оценивали влияние на объем затрат изменений стоимости анализируемых препаратов в реальных пределах и массы тела пациентов в пределах 60-80 кг. Результаты. Затраты на иммунотерапию в течение первого года максимальны и составляют 84% от общего объема затрат. При этом затраты на пембролизумаб за 5 лет в базовом варианте на 5,7% ниже, чем на ниволумаб. При изменении цен в реальных пределах экономически целесообразным может быть назначение каждого из сравниваемых препаратов. При массе тела пациента в пределах от 67 до 80 кг экономически более выгодно назначение пембролизумаба. Заключение. Терапия второй линии НМРЛ ниволумабом и пембролизумабом характеризуется в настоящее время сопоставимым объемом затрат. В зависимости от изменения цены сравниваемых препаратов в реальных пределах и массы тела пациентов экономически предпочтительным может являться каждый из них.

Ключевые слова

Немелкоклеточный рак легкого, иммунотерапия, затраты.

Статья поступила: 31.07.2017; принята к печати: 10.08.2017.

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

Рудакова А. В., Проценко С. А., Королева И. А. Фармакоэкономические аспекты иммунотерапии немелкоклеточного рака легкого. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2017; 10 (2): 062-068. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.-62-68.

PHARMACOECONOMIC ASPECTS OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER IMMUNOTHERAPY

Rudakova A. V.¹, Protsenko S. A.², Koroleva I. A.³

¹ Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy, Health Ministry of Russian Federation, Saint-Petersburg

² N. N. Petrov Research Institute of Oncology, Health Ministry of Russian Federation, Saint-Petersburg

³ Medical University «Reaviz», Samara

Summary

Treatment of patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) is one of important problems of current oncology practice. The first-line NSCLC chemotherapy standards are based on the platinum-containing medications. Today, immunotherapy is considered to be the best

option for the second-line NSCLC treatment after the platinum-based chemotherapy. In the Russian Federation, nivolumab and pembrolizumab are recommended to be used in such clinical situations. **The aim** of the study was to estimate the costs of the immunotherapy when used for the second line NSCLC treatment. **Materials and methods.** Direct comparative studies between nivolumab and pembrolizumab have not been conducted, but in previously published studies, no statistically significant difference in efficacy between nivolumab and pembrolizumab in second-line therapy of NSCLC was identified. With regards to this, the analysis from the stand point of the healthcare system, the research was carried out by using the method of cost minimization with the Markov model. The data on pricing entered with no discounts for a period of 1-5 years. The costs of the immunotherapeutic drugs were taken from the results of auctions current year. In the basic version, the calculations were made for a patient with a body weight of 70 kg. It was assumed that nivolumab is given at a dose of 3 mg/kg every 2 weeks, and pembrolizumab – at a dose of 2 mg/kg every 3 weeks. Only the costs of the immunotherapeutic drugs and the expenses for their administration were taken into account. In the sensitivity analysis, the impact of cost changes within reasonable limits, on the total expenses were analyzed for patients of 60-80 kg body weight. **Results.** The costs of the immunotherapy during the first year of treatment are maximal and amount to 84% of the total expenses. At the same time, the cost of pembrolizumab for 5 years of treatment (in the basic version) is 5.7% lower than that for nivolumab. When prices vary within reasonable limits, the use of each of these two drugs may become economically justified. If the patient body weight ranges from 67 to 80 kg, the use of pembrolizumab is economically more beneficial. **Conclusions.** As nivolumab and pembrolizumab used for the second line therapy of NSCLC in this study are similar in terms of the treatment costs. Depending on the price variations within reasonable limits and the patient body weight changes, each of these drugs can be economically preferable.

Key words

Non-small cell lung cancer, immunotherapy, expenses.

Received: 31.07.2017; accepted: 10.08.2017.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Rudakova A. V., Protsenko S. A., Koroleva I. A. Pharmaco-economic aspects of non-small cell lung cancer immunotherapy. [FARMAKOEkONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya]. 2017; 10 (2): 062-068 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.62-68.

Corresponding author

Address: ul. Professora Popova, 14A, Saint-Petersburg, Russia, 197376.

E-mail address: rudakova_a@mail.ru (Rudakova A. V.).

Введение

Рак легкого представляет одну из самых актуальных проблем современной онкологии. В мире ежегодно от рака легкого умирают 1,59 млн. человек, что составляет 4350 смертей ежедневно [1]. В Российской Федерации (РФ) рак легкого занимает лидирующее место по заболеваемости среди мужского населения и смертности у мужчин и женщин. За период с 2004 по 2014 гг. распространенность рака легкого, бронхов и трахеи выросла с 77,1 до 90,6 случаев на 100 тысяч населения [2]. В 2015 году в РФ рак легкого впервые выявлен у 60551 пациента, что составило 21,6% от всех злокачественных опухолей [3]. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 80-85% всех форм рака легкого, при этом к моменту установления диагноза большинство больных имеет распространенную форму заболевания. Современными стандартами лекарственной терапии первой линии больных НМРЛ, исключая случаи с наличием мутаций EGFR, ALK, ROS I, являются платиносодержащие режимы, характеризующиеся сопоставимой эффективностью с частотой общего ответа от 30 до 60% [4]. Во второй линии терапии НМРЛ наиболее часто назначаемым препаратом является доцетаксел. В исследовании у пациентов, получавших доцетаксел, была достигнута медиана выживаемости 7,5 месяцев, а однолетняя выживаемость составила 37% [5].

Появление нового класса иммуноонкологических препаратов, называемых ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, расширило возможности лечения больных НМРЛ. В настоящее время у пациентов с НМРЛ во второй линии после химиотерапии на основе препаратов платины в качестве предпочтительной рассматривается иммунотерапия (ниволумаб либо пембролизумаб), обеспечивающая существенное улучшение прогноза пациентов [6].

Пембролизумаб и ниволумаб – это моноклональные антитела, селективно блокирующие взаимодействие между PD-I и его лигандами PD-L1 и PD-L2, в результате чего происходит реактивация опухолевых специфических цитотоксических Т-лимфоцитов в микроокружении опухоли и активация противоопухолевого иммунитета.

Препараты оценивались в данной клинической ситуации по сравнению с доцетакселом в исследовании CheckMate 017,



Рисунок 1. Модель прогрессирования немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).

Figure 1. A model of non-small cell lung cancer (NSCLC) progression.

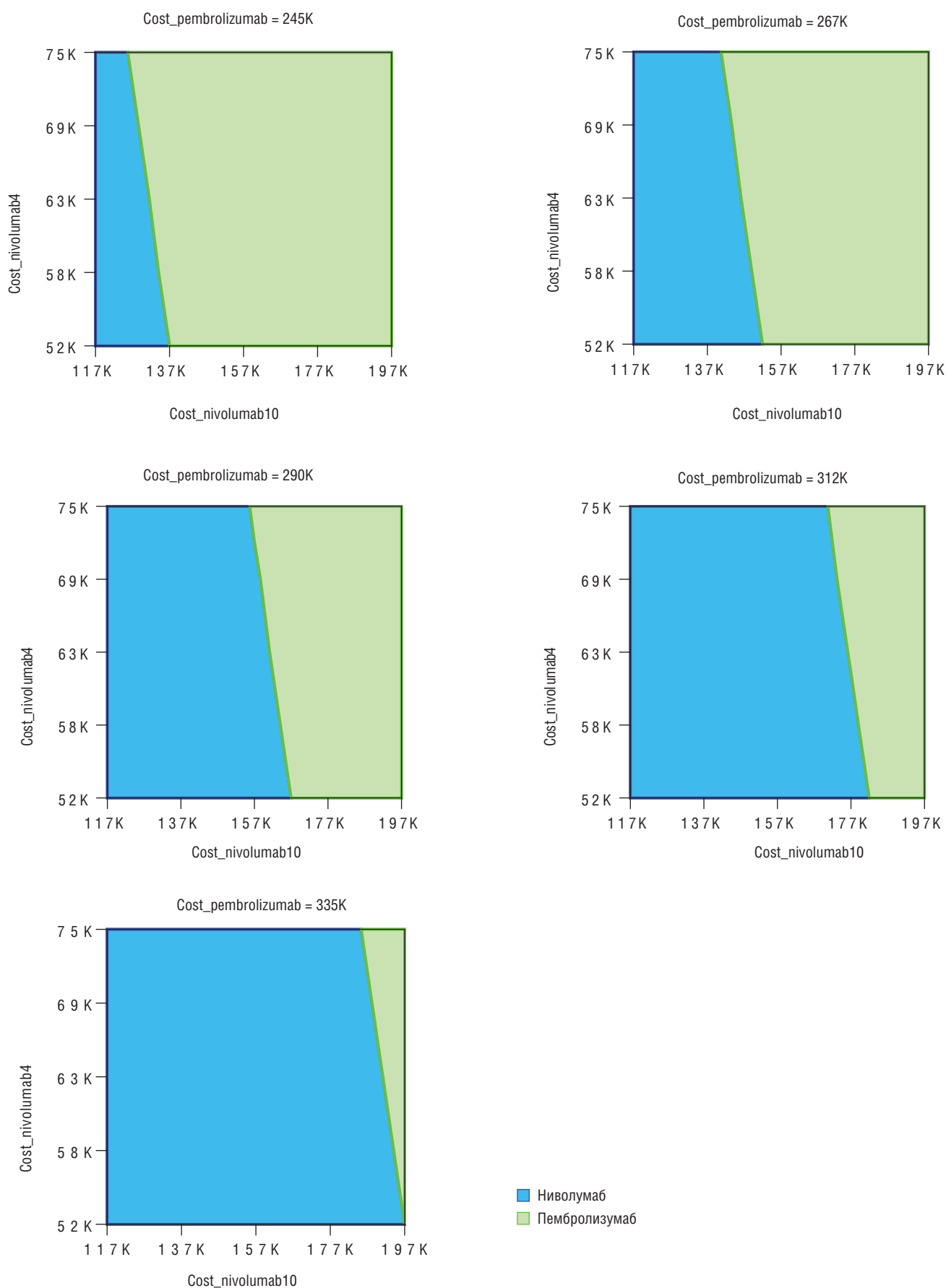


Рисунок 2. Анализ чувствительности результатов по оценке затрат к изменению трех параметров моделирования одновременно (стоимости упаковки пембролизумаба, ниволумаба 10 мл и ниволумаба 4 мл). Заштрихованная область означает, что при данном соотношении параметров терапия указанным препаратом характеризуется минимальной стоимостью.

Figure 2. Sensitivity analysis of the impact of a simultaneous change in three model parameters (the price of 1 pack pembrolizumab, nivolumab 10 ml and nivolumab 4 ml) on the total treatment costs. The shaded area indicates that at the given ratios of parameters, therapy with this drug is characterized by a minimal cost.

Количество препарата на 1 введение		Затраты на 1 введение, тыс. руб.		Затраты на 1 неделю терапии	
Ниволумаб	Пембролизумаб	Ниволумаб	Пембролизумаб	Ниволумаб	Пембролизумаб
2 флакона 10 мг/мл 10 мл во флаконе + 1 флакон 10 мг/мл 4 мл во флаконе	2 флакона 25 мг/мл 4 мл во флаконе	357,93	506,48	178,96	168,83

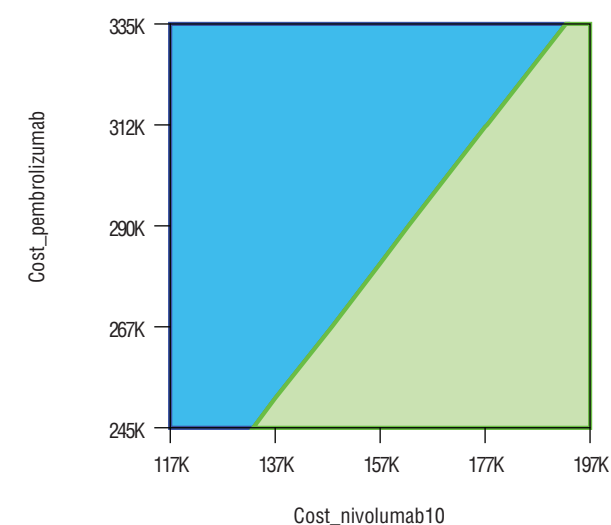
Таблица 1. Затраты на 1 неделю иммунотерапии (базовый вариант, масса тела пациента – 70 кг).

Table 1. Costs of 1 week of immunotherapy (the basic version, the patient's body weight – 70 kg).

Препарат	1-й год	2-й год	3-й год	4-й год	5-й год	Всего затраты за 5 лет
Ниволумаб	4251,3	670,3	105,7	16,7	2,6	5046,6
Пембролизумаб	4008,4	632,0	99,7	15,7	2,5	4758,3

Таблица 2. Затраты на иммунотерапию пациента с НМРЛ во второй линии терапии, тыс. руб. (масса тела пациента – 70 кг).

Table 2. Costs of immunotherapy for a patient with NSCLC as the second line treatment, thousand rubles (the patient's body weight – 70 kg).



■ Ниволумаб
■ Пембролизумаб

Рисунок 3. Анализ чувствительности результатов по оценке затрат к изменению двух параметров моделирования одновременно (стоимости упаковки пембролизумаба и ниволумаба 10 мл). Стоимость ниволумаба 4 мл соответствует базовому варианту. Заштрихованная область означает, что при данном соотношении параметров терапия указанным препаратом характеризуется минимальной стоимостью.

Figure 3. Sensitivity analysis of the impact of a simultaneous change in two model parameters (the price of 1 pack pembrolizumab and nivolumab 10 ml) on the total treatment costs. The cost of nivolumab 4 ml is fixed at the basic level. The shaded area indicates that at the given ratios of parameters, therapy with this drug is characterized by a minimal cost.

CheckMate 057 и KEYNOTE-010 [7-9]. Анти-PD1 терапия значительно увеличила медиану общей выживаемости по сравнению с доцетакселом: она составила при терапии ниволумабом 9,2 мес. (CheckMate 017, плоскоклеточный НМРЛ) и 12,2 мес. (CheckMate 057, неплоскоклеточный НМРЛ); при терапии пембролизумабом – 10,4 мес. (KEYNOTE-010, все гистологические подтипы НМРЛ, доза пембролизумаба – 2 мг/кг) и 12,7 мес. (KEYNOTE-010, все гистологические подтипы НМРЛ, доза пембролизумаба – 10 мг/кг) [7-9].

Прямые сравнительные исследования между ниволумабом и пембролизумабом не проводились, однако в ранее опубликованных работах статистически значимых различий в эффективности между ниволумабом и пембролизумабом в терапии второй линии НМРЛ выявлено не было [10].

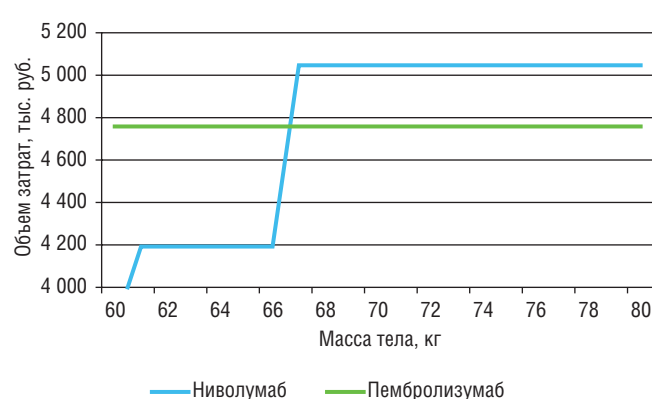


Рисунок 4. Анализ чувствительности результатов по оценке затрат к изменению массы тела пациентов (горизонт – 5 лет).

Figure 4. Sensitivity analysis of the impact of the patient's body weight on the total treatment costs (the horizon is 5 years).

В связи с высокой стоимостью иммунотерапии НМРЛ, крайне важна оценка не только ее клинической эффективности и переносимости, но и фармакоэкономических аспектов ее применения.

Целью исследования являлась оценка затрат на иммунотерапию второй линии НМРЛ.

Материалы и методы

В связи с тем, что статистически значимые различия в эффективности между ниволумабом и пембролизумабом в терапии второй линии НМРЛ не выявлены [11], анализ с позиции системы здравоохранения проводили методом минимизации затрат с построением марковской модели на основе результатов исследования KEYNOTE-010 (рис. 1) [9, 10]. Продолжительность марковского цикла – 1 неделя. Предполагали, что иммунотерапия осуществляется до начала прогрессирования. Анализ проводили без дисконтирования на период 1-5 лет. Затраты на иммунопрепараты соответствовали результатам аукционов за текущий год: ниволумаб (раствор для инфузий) 10 мг/мл 4 мл – 60689,75 руб., 10 мг/мл 10 мл – 148263,06 руб.; пембролизумаб (концентрат для приготовления раствора для инфузий) 25 мг/мл 4 мл – 252882,05 руб. В базовом варианте расчет осуществляли для пациента с массой тела 70 кг. Анализ проводили с учетом того, что остатки раствора во флаконе не могут быть использованы. Предполагали, что ниволумаб назначается в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели, пембролизумаб – в дозе 2 мг/кг каждые 3 недели. При расчете учитывались также затраты на их введение с учетом та-

рифа ОМС на 2017 г. по г. Санкт-Петербург. Затраты на коррекцию побочных эффектов иммунотерапии не учитывались, поскольку, как показало ранее проведенное исследование, они составляют в РФ 0,01-0,02% от общей стоимости лечения и затрат на иммунопрепараты [11]. Затраты на паллиативную терапию также не учитывались при сравнительной оценке, поскольку с учетом сопоставимой эффективности препаратов, они не различаются в группах сравнения. При проведении анализа чувствительности оценивали влияние на объем затрат изменений стоимости анализируемых препаратов в реальных пределах и массы тела пациентов в пределах 60-80 кг.

Результаты и обсуждение

Затраты на 1 введение иммунопрепаратов и 1 неделю терапии, использовавшиеся при моделировании, представлены в **таблице 1**, затраты на терапию 1 пациента в базовом варианте представлены в **таблице 2**.

Из **таблицы 2** видно, что затраты на иммунотерапию в течение первого года максимальны и составляют 84% от общего объема затрат; при этом затраты на пембролизумаб за 5 лет в базовом варианте на 5,7% ниже, чем на ниволумаб.

Результаты анализа чувствительности к изменению цен на ниволумаб и пембролизумаб представлены на **рисунках 2 и 3**. Из них видно, что при изменении цен в реальных пределах экономически целесообразным может быть назначение любого из них.

Анализ чувствительности результатов к изменению массы тела пациентов (**рис. 4**) показывает, что при массе тела от 67 до 80 кг экономически более выгодно назначение пембролизумаба.

В дальнейшем возможно проведение оценки фармакоэкономических аспектов иммунотерапии НМРЛ при разном уровне экспрессии PD-L1 в опухолях. При этом необходимо учитывать, что согласно инструкциям по применению, ниволумаб назначается пациентам во второй линии НМРЛ без учета уровня экспрессии PD-L1 в опухолях, в то время как пембролизумаб применяется при подтверждении положительной экспрессии этого маркера.

Заключение

Терапия второй линии НМРЛ ниволумабом и пембролизумабом характеризуется сопоставимым объемом затрат. В зависимости от изменения цены сравниваемых препаратов в реальных пределах и массы тела пациентов экономически предпочтительным может являться каждый из них.

Литература:

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65 (1): 5-29.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 г. [Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М.: 2015: 236 с.
3. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) [Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» МР РФ. 2017: 250 с.
4. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний [Под ред. Н. И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой]. М.: Практическая медицина. 2015. 686 с.
5. Shepherd F.A., Dancey J., Ramlau R. et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000; 18 (10): 2095-103.
6. Ettinger D.S., Wood D.E., Akerley W., Bazhenova L.A. et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016; 14 (3): 255-64.

7. Brahmer J., Reckamp K. L., Baas P. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non- Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373 (2): 123-35.

8. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373 (17): 1627-39.

9. Herbst R.S., Baas P., Kim D. W. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387 (10027): 1540-50.

10. Institute for Clinical and Economic Review. Treatment Options for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Effectiveness and Value. August 19, 2016. Available at: <http://www.icer-review.org>.

11. Игнатъева В.И., Федяев Д.В. Клинико-экономический анализ монотерапии ниволумабом при местнораспространенном или метастатическом немелкоклеточном раке легкого у пациентов после предшествующей химиотерапии. *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2017; 1: 46-58.

References:

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65 (1): 5-29.
2. The state of oncological care for the population of Russia in 2014 [Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2014 g (Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj)]. Moscow. 2015: 236 s (in Russian).
3. Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality) [Zlokachestvennyye novoobra-zovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost')] (Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj)]. Moscow: MNI OI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIC» MP RF. 2017: 250 s (in Russian).
4. Guideline for chemotherapy of tumor diseases [Rukovodstvo po himioterapii opuholevyh zabolevanij (Pod red. N.I. Perevodchikovej, V.A. Gorbunovoj)]. Moscow: *Prakticheskaya medicina.* 2015. 686 s (in Russian).
5. Shepherd F.A., Dancey J., Ramlau R. et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000; 18 (10): 2095-103.
6. Ettinger D.S., Wood D.E., Akerley W., Bazhenova L.A. et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2016. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016; 14 (3): 255-64.
7. Brahmer J., Reckamp K. L., Baas P. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non- Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373 (2): 123-35.
8. Borghaei H., Paz-Ares L., Horn L. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373 (17): 1627-39.
9. Herbst R.S., Baas P., Kim D. W. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387 (10027): 1540-50.
10. Institute for Clinical and Economic Review. Treatment Options for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Effectiveness and Value. August 19, 2016. Available at: <http://www.icer-review.org>.
11. Ignatieva V.I., Fedyaev D.V. Clinico-economic analysis of monotherapy with nivolumab for locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer in patients after previous chemotherapy [Kliniko-ekonomicheskij analiz monoterapii nivolumabom pri mestnorasprostranennom ili meta-sticheskom nemelkokletochnom rake legkogo u paci-entov posle predshestvuyushchej himioterapii]. *Medicinskie tekhnologii. Ocenka i vybor.* 2017; 1: 46-58 s (in Russian).

Сведения об авторах:

Рудакова Алла Всеволодовна – д.ф.н., профессор кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «СПГХФА» МЗ РФ. Адрес: ул. Профессора Попова, 14 А, Санкт-Петербург, Россия, 197376. E-mail: rudakova_a@mail.ru.

Проценко Светлана Анатольевна – д.м.н., зав. отделением химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ. Адрес: ул. Ленинградская, 68, пос. Песочный, Санкт-Петербург, Россия, 197758.

Королева Ирина Альбертовна – д.м.н., профессор кафедры клинической медицины последипломного образования Медицинского университета «Реавиз». Адрес: ул. Чапаевская, 227, Самара, Россия, 443001.

About the authors:

Rudakova Alla Vsevolodovna – MD, Professor, Department of Management and Economics of Pharmacy, Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy. Address: ul. Professora Popova, 14A, Saint-Petersburg, Russia, 197376. E-mail: rudakova_a@mail.ru.

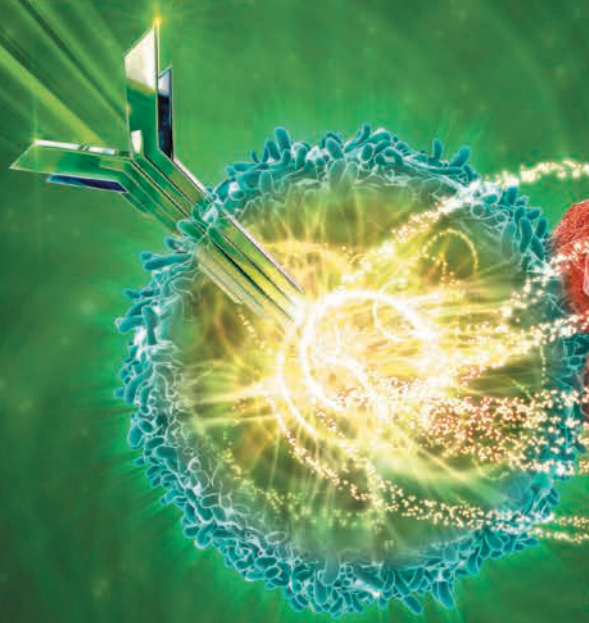
Protsenko Svetlana Anatolievna – MD, Head of Department of Chemotherapy and Innovative Technologies, N.N. Petrov Research Institute of Oncology. Address: ul. Leningradskaya, 68, pos. Pesochniy, Saint-Petersburg, Russia, 197758.

Koroleva Irina Albertovna – MD, Professor, Department of Clinical Medicine of Postgraduate Education, Medical University «Reaviz». Address: ul. Chapaevskaya, 227, Samara, Russia, 443001.

КИТРУДА®

Открывает эру PD-1-ингибиторов в России*

Сегодня – для терапии пациентов с меланомой и НМРЛ¹



Препарат Китруда® показан для лечения пациентов¹:

- с неоперабельной или метастатической меланомой
- с распространенным НМРЛ,
у которых подтверждена экспрессия PD-L1**

** и у которых наблюдается прогрессирование заболевания во время или после терапии препаратами платины или после лечения препаратами при наличии мутаций EGFR и/или ALK

Торговое название: Китруда®

МНН – пембролизумаб **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий (100 мг). **Показания к применению:** Меланома – препарат Китруда® показан для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой. Немелкоклеточный рак легкого – препарат Китруда® показан для лечения пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого, у которых подтверждена экспрессия PD-L1 опухолевыми клетками и у которых наблюдается прогрессирование заболевания во время или после терапии препаратами платины. У пациентов с мутациями в гене эпидермального фактора роста (EGFR) или киназы анапластической лимфомы (ALK) должно наблюдаться прогрессирование заболевания после лечения специфическими препаратами при наличии данных мутаций прежде, чем им будет назначено лечение препаратом Китруда®. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к пембролизумабу или к другим компонентам препарата. Тяжелая степень почечной недостаточности. Средняя и тяжелая степень печеночной недостаточности. Возраст до 18 лет. Беременность. Период грудного вскармливания. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Следует избегать применения системных кортикостероидов или иммуносупрессантов до начала терапии препаратом Китруда®, учитывая их возможное влияние на фармакодинамическую активность и эффективность препарата Китруда®. Тем не менее, системные кортикостероиды или другие иммуносупрессанты можно использовать после начала лечения пембролизумабом для терапии иммуноопосредованных нежелательных реакций. **Особые указания:** У пациентов, получавших препарат Китруда®, отмечались иммуноопосредованные нежелательные реакции. Большинство иммуноопосредованных нежелательных реакций, наблюдавшихся в клинических исследованиях, были обратимы и контролировались посредством временной отмены приема препарата Китруда®, применения кортикостероидов и/или симптоматической терапии. **Побочное действие:** Самыми распространенными нежелательными явлениями отмечавшимися, по крайней мере, у 20% пациентов с меланомой, получавших терапию препаратом Китруда®, были зуд, сыпь, запор, диарея, нарушения со стороны лабораторных показателей. Самыми распространенными нежелательными явлениями отмечавшимися, по крайней мере, у 20% пациентов с НМРЛ, получавших терапию препаратом Китруда®, были утомляемость, снижение аппетита, одышка, кашель, нарушения со стороны лабораторных показателей. У пациентов, получавших препарат Китруда®, сообщалось о следующих случаях иммуноопосредованных нежелательных реакций (все степени тяжести): гипотиреоз – 7,8%, гипертиреоз – 2,9%, пневмонит – 2,4%, колит – 1,7%, гепатит – 0,8%, гипопизит – 0,7%, нефрит – 0,3%, сахарный диабет 1 типа – 0,1%. Тяжелые инфузионные реакции отмечались у 3 (0,1%) из 2117 пациентов, получавших лечение препаратом Китруда®.

¹ Государственный реестр лекарственных средств, <http://www.grls.rosminzdrav.ru>, доступ 23/03/17

Список литературы: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Китруда® (пембролизумаб)

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению. За дополнительной информацией обращайтесь:
ООО «МСД Фармасьютикалс» Россия, 115093, Москва, ул. Павловская, 7 Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94, www.msd.ru
ONCO-1209684-0000; 02-2017



Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.pharmazooeconomics.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 644-5245; эл. почта: info@phibis-1.ru Copyright © 2017 Издательство УРВМС. Все права защищены.

Применение метода многокритериального анализа принятия решений (MCDA) для разработки инструмента оценки уровня терапевтической ценности (инновационности) оригинальных лекарственных препаратов

Федяева В. К.^{1,2}, Омеляновский В. В.^{1,2}, Мусина Н. З.³,
Хачатрян Г. Р.^{1,2}, Ивахненко О. И.²

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

² ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Министерства финансов Российской Федерации, Москва

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва

Резюме

Одним из наиболее актуальных вопросов в области политики здравоохранения являются методы ценового регулирования лекарственных препаратов (ЛП) и, в первую очередь, инновационных ЛП. Во многих странах в качестве аргумента для обоснования цен на ЛП используется оценка уровня терапевтической ценности ЛП. Поскольку ни один из существующих инструментов оценки терапевтической ценности ЛП не может быть использован в условиях РФ, нами были предложены подходы и разработан набор критериев для оценки терапевтической ценности инновационных ЛП на основе методологии многокритериального анализа.

Ключевые слова

Ценностно-ориентированное ценообразование, ценовое регулирование, инновационные лекарственные препараты, инновации, многокритериальный анализ.

Статья поступила: 30.03.2017 г.; в доработанном виде: 15.05.2017 г.; принята к печати: 22.06.2017 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

Федяева В. К., Омеляновский В. В., Мусина Н. З., Хачатрян Г. Р., Ивахненко О. И. Применение метода многокритериального анализа принятия решений (MCDA) для разработки инструмента оценки уровня терапевтической ценности (инновационности) оригинальных лекарственных препаратов. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2017; 10 (2): 69-74. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.069-074.

THE USE OF MULTI-CRITERIAL DECISION ANALYSIS (MCDA) FOR ESTIMATING THE THERAPEUTIC VALUE OF INNOVATIVE DRUGS

Fedyeva V. K.^{1,2}, Omelyanovskiy V. V.^{1,2}, Musina N. Z.^{1,3}, Khachatryan G. R.^{1,2}, Ivakhnenko O. I.^{1,2}

¹ Center of Expertise and Quality Control of Medical Care, Health Ministry of Russian Federation, Moscow

² Financial Research Institute, Ministry of Finance of Russian Federation, Moscow

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Moscow

Summary

Among the most important aspects of the health policy are the methods for pricing of medicines, especially of innovative medicines. In many countries, the "therapeutic value" of a medicine is commonly used as a major criterion in negotiations on medicine prices. The existing tools

for assessing the therapeutic value of medicines are not used in the Russian Federation. Here we propose a method for estimating the therapeutic value of innovative medicines based on the multi-criterial analysis.

Key words

Value-based pricing, innovative medicines, innovations, multi-criteria decision analysis, MCDA.

Received: 30.03.2017; **in the revised form:** 15.05.2017; **accepted:** 22.06.2017.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Fedyeva V. K., Omelyanovskiy V. V., Musina N. Z., Khachatryan G. R., Ivakhnenko O. I. The use of multi-criterial decision analysis (mcda) for estimating the therapeutic value of innovative drugs. PHARMACOECONOMICS. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya]. 2017; 10 (2): 69-74 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.2.069-074.

Corresponding author

Address: Nastasiynsky per., 3-2, Moscow, Russia, 127006.

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

Существующие подходы оценки технологий в здравоохранении (ОТЗ), как правило основанные на определении соотношения затрат на медицинские технологии и их эффективности, чаще всего не предусматривают учет таких дополнительных факторов, как, например, лечение детской популяции или лиц молодого возраста, лечение пациентов терминальной стадии заболевания, лечение, существенно улучшающее качество жизни и т.д.

Именно в связи с этим в глобальной стратегии управления расходами на здравоохранение все больше внимания уделяют результативности лечения и формирования концепции «ценности» применяемых и новых технологий. При этом ключевое значение отводится определению понятия «ценности» лекарственных препаратов (ЛП) и влияющих на нее факторов. Системы здравоохранения и агентства ОТЗ во всем мире пытаются найти новые подходы к определению «ценности» медицинской технологии с целью принятия объективных решений об их финансировании за счет бюджетных или страховых средств.

Необходимость обоснования и оценки «ценности» новых ЛП в определенной степени схожи с подходами по оценке агрегированной «ценности» оказания медицинской помощи (как с точки зрения позиции плательщика и врача, так и с позиции пациента), применяемыми в рамках реализации концепции ценностно-ориентированного здравоохранения (англ. – Value-Based Healthcare), которая фокусируется на оптимизации взаимосвязи между затратами на лечение и его результатами. Ценностно-ориентированное здравоохранение количественно оценивает клинические результаты (исходы) и соотносит их с другими параметрами, такими как экономическая выгода и социальные преимущества. Для медицинских услуг и технологий планируются цели их применения, а затем оценивается уровень достижения данных целей или результативность. В зависимости от заболевания результаты могут оцениваться как непосредственно после применения технологии или оказания медицинских услуг (для острых заболеваний), так и на отдаленном промежутке времени (для хронических заболеваний) [1], что для ЛП находит свое отражение в концепции разделения рисков (англ. – Risk Sharing Agreement). Таким образом, определение параметров «ценности» зависит от конкретной ситуации, поставленных задач и позволяет комплексно характеризовать параметры ЛП, медицинского оборудования, а также качество выполнения медицинской услуги и всего процесса оказания медицинской помощи.

Именно поэтому этот подход сегодня рассматривается как новая парадигма развития всей системы здравоохранения.

ЛП являются существенным фактором, определяющим расходы на систему оказания медицинской помощи. В связи с этим особое внимание уделяется подходам по ограничению роста цен на ЛП.

В развитых странах используются различные подходы к ценовому регулированию ЛП: в некоторых странах формирование цены включено в процесс ОТЗ, в некоторых странах данный процесс осуществляется на основании переговоров государства и фирм-производителей с учетом результатов ОТЗ и иных аспектов, выходящих за рамки ОТЗ. Именно в связи с тем, что современные требования систем ОТЗ не обеспечивают учет всех параметров, определяющих «ценность» новых ЛП, во многих странах с развитой экономикой (например, Франция, Германия, Италия) уровень инновационности ЛП оценивается как дополнительный критерий.

Таким образом, высокий уровень дополнительной терапевтической ценности ЛП, как показатель инновационности, предоставляет определенные предпочтения в плане регистрации цены. Следует отметить, что во многих странах делаются попытки включить данные аспекты в систему ОТЗ. Однако это представляет существенные сложности и, как правило, рассматриваются только как дополнительные аргументы в переговорном процессе о цене.

Во Франции уровень терапевтической ценности ЛП относится к одному из пяти уровней согласно оценке дополнительной терапевтической ценности, при этом к 1–4-му уровням относятся ЛП, приводящие к улучшению состояния здоровья пациентов, к 5-му уровню – ЛП, которые не обеспечивают улучшения состояния здоровья пациентов [2]. ЛП, обладающие 1–3-м уровнями, могут претендовать на цену, определенную производителем, а ЛП с уровнями 4–5 определяются как ЛП с ограниченным рыночным потенциалом [3].

В Германии закон о реформе рынка лекарственных средств гласит, что компании-производители ЛП должны продемонстрировать дополнительную терапевтическую ценность ЛП в структурированном досье, которое будет оцениваться Институтом качества и эффективности в области здравоохранения (нем. – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG). Результаты оценок IQWiG затем используются в переговорах об установлении цены на ЛП между Федеральной ассоциацией обязательных медицинских страховых фондов и соответствующей компанией-производителем на основе предполагаемого уровня дополнительной терапевтической ценности ЛП. ЛП, которые не могут продемонстрировать дополнительные преимущества, относятся к группе ЛП, цены которых формируются на основе референтных цен [3].

В Италии алгоритм оценки терапевтической ценности ЛП учитывает серьезность заболевания, наличие альтернативных методов лечения и терапевтический эффект в качестве входных параметров обоснования терапевтической ценности, которая может быть классифицирована как «важная», «умеренная» или «слабая». В результате оценки ЛП делятся на три категории: (1) ЛП для жиз-

неугрожающих или тяжелых состояний, которые приводят к постоянной нетрудоспособности или госпитализации; (2) ЛП, снижающие риск серьезных заболеваний; (3) ЛП для состояний, не являющихся серьезными. Итальянское агентство по лекарственным средствам использует данные критерии, в том числе и в качестве инструмента для переговоров о ценах [3].

Различия в особенностях методологии оценки терапевтической ценности как среди стран Европейского союза, так и за его пределами показывают, что понятие ценности ЛП является весьма субъективным. Следует отметить, что вопросы методологии ценообразования являются крайне актуальными для инновационных ЛП.

Инновации могут быть определены как создаваемые новые или усовершенствованные технологии, продукты (в медицине – ЛП) или решения, способствующие продвижению технологий, продуктов или услуг на рынке. Инновации могут быть связаны с созданием нового продукта, снижением затрат на его производство или повышением ценности уже существующего продукта. Оценка уровня инновационности в медицине не может не учитывать ценность ЛП для системы здравоохранения и пациентов, а именно качество жизни пациентов [4].

В настоящее время для обоснования цены на инновационные ЛП западного производства используется внешнее референтное ценообразование (21 страна, в т.ч. страна-производитель ЛП), а для инновационных ЛП производства государств-членов Евразийского экономического союза – метод «издержки+прибыль», то есть цена на ЛП рассчитывается исходя из средневзвешенной фактической отпускной цены производителя такого ЛП за один календарный год на основании сведений об объемах и ценах отпуска находящихся в обращении в Российской Федерации ЛП производства государств-членов Евразийского экономического союза [5]. Применение метода «издержки+прибыль» не рекомендуется Всемирной организацией здравоохранения в связи существованием определенных ограничений у данного подхода ввиду отсутствия четкой и прозрачной методики проведения расчетов цены. Кроме того, существенным недостатком метода «издержки+прибыль» является ограниченное число стимулов для минимизации затрат, так как фирмы-производители уверены, что все их потенциальные издержки будут покрыты в любом случае [3].

Применение внешнего референтного ценообразования для зарубежных оригинальных ЛП также обладает рядом ограничений, несмотря на свою простоту и удобство в использовании. Недостатком метода является несоответствие заявленных цен в странах реальным ценам, по которым ЛП закупаются, в связи с внедрением соглашений о разделении рисков и других схем, обеспечивающих доступ к инновационным ЛП. Этот способ часто используется в странах, где отсутствует развитая система ОТЗ, позволяющая оценить терапевтическую ценность ЛП. В развитых странах зачастую внешнее референтное ценообразование служит отправной точкой переговорного процесса о цене и является одним из нескольких инструментов регулирования цены на ЛП.

В связи с вышеназванными ограничениями представляется целесообразным изменить подходы к ценообразованию оригинальных ЛП как отечественного, так и зарубежного производства, в соответствии с современными требованиями. Принципиальные изменения сложившейся системы регулирования цен на ЛП и лекарственного обеспечения населения за счет средств системы здравоохранения РФ должны заключаться в следующем:

- инкорпорирование в процесс принятия решений дифференцированных подходов к ценообразованию на инновационные ЛП в зависимости от уровня их терапевтической ценности;
- для генерических ЛП внедрение внутреннего референтного ценообразования;
- внедрение переговорного процесса по цене на ЛП (переговоры государства с производителем ЛП с учетом цен на данные ЛП в других странах с учетом уровня его ценности, то есть тера-

певтического и социально-экономического эффектов применения ЛП).

Ключевой составляющей для перехода на современные методы ценообразования на ЛП является определение «инновационности». Производители ЛП достаточно часто, однако не всегда обоснованно используют понятие «инновационность» как инструмент продвижения ЛП [4], что приводит к необходимости формирования четких критериев, на основании которых возможно оценить уровень инновационности (или терапевтической ценности) любого ЛП. Следует отметить, что ни один из разработанных за рубежом инструментов оценки терапевтической ценности инновационных ЛП не является применимым в условиях российской действительности. В связи с этим представляется необходимым определить набор критериев для определения терапевтической ценности ЛП, учитывающий аспекты, которые являются релевантными для условий РФ.

Поскольку инструмент для оценки терапевтической ценности инновационных ЛП предполагает использование множества критериев, данный инструмент разработан с использованием основных принципов многокритериального анализа решений (МКА) [6]. С целью разработки инструмента оценки терапевтической ценности инновационных ЛП нами было проведено исследование, состоящее из нескольких этапов.

Исследование

На *первом этапе* исследования были выделены показатели, характеризующие отдельно ЛП и заболевание. Группе экспертов (N=10) было предложено определить эти показатели, после чего был составлен обобщенный список (14 критериев, характеризующих ЛП, и 7 критериев, характеризующих заболевание, для которого предназначен ЛП). Каждому показателю соответствовала шкала от 1 до 10, по которой затем предполагалось оценить вклад (важность) каждого показателя в терапевтическую ценность – метод прямого взвешивания, в котором критерии оцениваются независимо друг от друга. Список показателей представлен в **таблице 1**.

На *втором этапе* исследования был проведен опрос экспертов (N=245) с целью оценки вклада каждого из выделенных показателей в интегральную терапевтическую ценность (относительной важности критериев). Был проведен статистический анализ полученных данных. Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ Statistica 9.1 (StatSoft, Inc., США) в соответствии с рекомендациями [7]. Проводился непараметрический корреляционный анализ по Спирмену. Показатели признавались коррелирующими друг с другом, если коэффициент корреляции (R) по модулю составлял >0,5 (при рассчитанном уровне значимости $P < 0,05$).

На *третьем этапе* исследования набор критериев был пересмотрен в соответствии с полученными результатами корреляционного анализа и следующими принципами МКА [6]:

1. Критерии должны быть независимы: оценка относительной важности (весовые коэффициенты) каждого из них не должна коррелировать с оценками относительной важности других критериев.
2. Должно быть обеспечено отсутствие двойного учета: не рекомендуется включать в набор критериев больше одного критерия, описывающего одну сторону проблемы.
3. Обеспечение функциональности критериев: все включенные критерии должны быть измеримы и четко определены.

Результаты

В результате проведенного анализа были выявлены 11 пар признаков, которые коррелировали друг с другом по оценкам относительной важности критериев. На основании полученных корреляций и требований к инструменту МКА нами были переформулированы критерии из раздела «Характеристики ЛП» и критерии из раздела «Характеристики заболевания» (**табл. 2**).

Поскольку некоторые сильные корреляции предположительно были получены под влиянием случайности, они не были исполь-

№	Показатель	Оценка его вклада в интегральную терапевтическую ценность
<i>Характеристики лекарственного препарата</i>		
1.	Клиническая эффективность лекарственного препарата	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
2.	Безопасность лекарственного препарата	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
3.	Удобство приема лекарственного препарата (перорально или парентерально)	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
4.	Частота применения лекарственного препарата	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
5.	Условия применения лекарственного препарата (самостоятельно пациентом или в ЛПУ)	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
6.	Снижение функциональных ограничений больного в результате использования лекарственного препарата	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
7.	Снижение преждевременной (до 70 лет) смертности вследствие использования лекарственного препарата	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
8.	Клинико-экономическая эффективность лекарственного препарата (приемлемость для системы здравоохранения)	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
9.	В лекарственном препарате использовано новое активное вещество	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
10.	В лекарственном препарате использован новый принцип действия	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
11.	В лекарственном препарате использована новая технология производства	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
12.	В лекарственном препарате использована новая лекарственная форма	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
13.	Лекарственный препарат предназначен к использованию по новым показаниям	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
14.	Лекарственный препарат представляет собой ранее не существовавшую комбинацию лекарственных препаратов	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
<i>Характеристики заболевания, для лечения которого предназначен ЛП</i>		
1.	Является ли заболевание жизнеугрожающим?	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
2.	Стоимость заболевания (расходы общества на больных данным заболеванием)	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
3.	Распространенность заболевания	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
4.	Инвалидизация вследствие заболевания	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
5.	Летальность вследствие заболевания	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
6.	Влияние заболевания на качество жизни	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
7.	Отсутствие эффективной медикаментозной терапии заболевания	1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Таблица 1. Критерии для оценки терапевтической ценности инновационных ЛП (первая редакция).

Table 1. Criteria for assessing the therapeutic value of innovative medicines (the primary version).

Критерии, оценки которых имели сильные корреляции	Объединенные критерии
– Удобство приема ЛП – Частота применения ЛП – Условия применения ЛП – ЛП представляет собой ранее не существовавшую комбинацию ЛП	Удобство приема ЛП: более удобный путь введения, снижение частоты применения ЛП и/или упрощение условий приема ЛП, комбинация ранее не существующих ЛП (по сравнению с существующей практикой ведения заболевания)
– ЛП предназначен к использованию по новым показаниям – В ЛП использовано новое активное вещество – В ЛП использован новый принцип действия – В ЛП использована новая технология производства – В ЛП использована новая лекарственная форма	В ЛП использовано новое активное вещество или новый принцип действия (по сравнению с существующей практикой ведения заболевания)
– Клиническая эффективность – Снижение функциональных ограничений больного в результате использования лекарственного препарата – Снижение преждевременной (до 70 лет) смертности вследствие использования лекарственного препарата – Клинико-экономическая эффективность лекарственного препарата (приемлемость для системы здравоохранения)	Влияние использования ЛП на продолжительность жизни с учетом ее качества.
– Инвалидизация вследствие заболевания – Летальность вследствие заболевания – Влияние заболевания на качество жизни – Является ли заболевание жизнеугрожающим?	Продолжительность жизни с учетом ее качества при данном заболевании

Таблица 2. Пересмотр и объединение критериев.

Table 2. Revision and integration of the primary criteria.

№	Критерий
<i>Характеристики ЛП</i>	
1	Влияние использования ЛП на продолжительность жизни с учетом ее качества. или если данные о качестве жизни недоступны*
1a	Влияние использования ЛП на продолжительность жизни
2	Безопасность лекарственного препарата (частота серьезных нежелательных явлений)
3	Удобство приема ЛП: более удобный путь введения, снижение частоты применения ЛП и/или упрощение условий приема ЛП, комбинация ранее не существующих ЛП
4	В ЛП использовано новое активное вещество или новый принцип действия
<i>Характеристики заболевания</i>	
1	Продолжительность жизни с учетом ее качества при данном заболевании или если данные о качестве жизни недоступны*
1a	Продолжительность жизни при данном заболевании
2	Количество госпитализаций (на 100 000 населения)
3	Распространенность заболевания (на 100 000 населения)
4	Наличие эффективной медикаментозной терапии заболевания ранее
5	Средний возраст установления диагноза при данном заболевании

Таблица 3. Критерии для оценки терапевтической ценности инновационных ЛП (вторая редакция).

*Критерии «1a» в каждой группе критериев будут иметь заведомо меньший вес, чем критерии «1».

Table 3. Criteria for assessing the therapeutic value of innovative medicines (second version).

*Criteria «1a» in each group will have a lower weight than criteria «1».

зованы для формулирования новых критериев. К таким корреляциям были отнесены следующие: «В ЛП использовано новое активное вещество» и «Влияние заболевания на качество жизни»; «Инвалидизация вследствие заболевания» и «Отсутствие эффективной медикаментозной терапии заболевания».

Таким образом, на основании результатов статистического анализа данных, полученных при проведении опроса экспертов по выявлению относительной важности критериев для оценки терапевтической ценности инновационных ЛП, а также требований к инструменту МКА нами был сформулирован новый набор критериев (табл. 3). Кроме того, дополнительно нами был включен критерий «Средний возраст установления диагноза при данном заболевании», который отсутствовал в сформированном на первом этапе исследования наборе критериев.

Таким образом, нами был сформирован набор критериев, на основании которых возможно определить уровень терапевтической ценности инновационных ЛП. Дальнейшая разработка инструмента предполагает проведение опроса экспертов в области управления здравоохранением с целью выявления относительной важности критериев (предполагается использование методологии относительного взвешивания (англ. – swing weighting), предназначенной в т.ч. для определения весовых коэффициентов критериев в МКА [2]).

Литература:

1. Soderlund N. et al. Progress toward value-based health care: lessons from 12 countries. The Boston Consulting Group, ed. Value-based Health Care. 2012.
2. Paris V., Belloni A. Value in pharmaceutical pricing. 2013. URL: <http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/value-in-pharmaceutical-pricing/5k43jc9v6knx-en>. Дата обращения: 25.03.2017.
3. World Health Organization. Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research. WHO Regional Office for Europe. 2015.
4. Омеляновский В.В., Сура М.В., Свешникова Н.Д. Новые лекарственные препараты. Как оценить инновационность? Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2011; 1: 34-41.
5. Постановление Правительства РФ от 15.09.2015 N 979 «О внесении изменений в постановление Правительства Россий-

ской Федерации от 29 октября 2010 г. N 865 и об утверждении методики расчета устанавливаемых производителями ЛП предельных отпускных цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших ЛП, при их государственной регистрации и перерегистрации».

6. Методические рекомендации по многокритериальному анализу принятия решений в здравоохранении ФГБУ «ЦЭКММП» Министерства здравоохранения РФ URL: <http://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/12/MR-MCDA-23.12.2016.pdf>. Дата обращения: 16.03.2017.

7. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М. 2002; 312 с.

References:

1. Soderlund N. et al. Progress toward value-based health care: lessons from 12 countries. The Boston Consulting Group, ed. Value-based Health Care. 2012.
2. Paris V., Belloni A. Value in pharmaceutical pricing. 2013. URL: <http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/value-in-pharmaceutical-pricing/5k43jc9v6knx-en>. Accessed: 25.03.2017.
3. World Health Organization. Access to new medicines in Europe: technical review of policy initiatives and opportunities for collaboration and research. WHO Regional Office for Europe. 2015.
4. Omel'yanovskii V. V., Sura M. V., Sveshnikova N. D. *Meditsinskiiye tekhnologii. Otsenka i vybor*. 2011; 1: 34-41.
5. Resolution of the Government of the Russian Federation of September 15, 2015 N 979 «On Amendments to the Resolution of the Government of the Russian Federation of October 29, 2010 N 865 and on the approval of the methodology for calculating the limit selling prices for medicines on the list of vital and essential LP, with their state registration and re-registration. [Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 15.09.2015 N 979 «O vnesenii izmenenii v postanovlenie Pravitel'stva Rossiiskoi Federatsii ot 29 oktyabrya 2010 g. N 865 i ob utverzhdenii metodiki rascheta ustanavlivaemykh proizvoditelyami LP predel'nykh otpusknykh tsen na lekarstvennyye preparaty, vklyuchennyye v perechen' zhiznennno neobkhodimyykh i vazhneishikh LP, pri ikh gosudarstvennoi registratsii i pereregistratsii» (in Russian)].

6. Methodical recommendations on the multicriteria analysis of decision making in the public health services of the Federal State Institution of Health Care «CECMPS» of the Ministry of Health of the Russian Federation. URL: <http://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/12/MR-MCDA-23.12.2016.pdf>. Accessed: 16.03.2017.

7. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package [*Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA (in Russian)*]. Moscow. 2002; 312 s.

Сведения об авторах:

Федяева Влада Константиновна – научный сотрудник лаборатории оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, старший лаборант Центра финансов здравоохранения НИФИ Минфина РФ. Адрес: Настасьинский пер., 3-2, Москва, Россия, 127006. Тел.: +7(499)9569528. E-mail: vlada.fedyeva@gmail.com.

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., 3-2, Москва, Россия, 127006. Тел.: +7(499)9569528. E-mail: vitvladom@gmail.com.

Мусина Нурия Загитовна – к.ф.н., доцент кафедры фармакологии фармацевтического факультета ФГАОВ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ. Адрес: ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991. Тел.: +7(495)690-0480. E-mail: nuriyamusina@gmail.com.

Хачатрян Георгий Рубенович – научный сотрудник лаборатории оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте РФ, младший научный сотрудник Центра финансов здравоохранения НИФИ. Адрес: Настасьинский пер., 3-2, Москва, Россия, 127006.

Ивахненко Оксана Игоревна – научный сотрудник Центра финансов здравоохранения НИФИ. Адрес: Настасьинский пер., 3-2, Москва, Россия, 127006. Тел.: +7(499)9569528. E-mail: ivahnenko@rosmedex.ru

About the authors:

Fedyeva Vlada Konstantinovna – Researcher at the Laboratory for Health Technology Assessment at the Institute of Applied Economic Research of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Senior laboratory assistant at the Health Care Finance Center of the Research Financial Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation. Address: Nastasiinsky per., 3-2, Moscow, Russia, 127006. Tel.: +7(499)9569528. E-mail: vlada.fedyeva@gmail.com

Omelyanovskiy Vitaliy Vladimirovich – MD, Professor, Director of the Center for Technology Assessment in Health Care of the Institute of Applied Economic Research of RANEP, Head of the Health Care Finance Center of the Research Financial Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation. Address: Nastasiinsky per., 3-2, Moscow, Russia, 127006. Tel.: +7(499)9569528. E-mail: vitvladom@gmail.com.

Musina Nuriya Zagitovna – PhD, lecturer in the Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119048. Tel.: +7(495)6900480. E-mail: musina@rosmedex.ru.

Khachatryan Georgii Rubenovich – Researcher at the Laboratory for Health Technology Assessment at the Institute of Applied Economic Research 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: Nastasiinsky per., 3-2, Moscow, Russia, 127006. Tel.: +7(499)9569528. E-mail: khachatryan@rosmedex.ru

Ivakhnenko Oksana Igorevna – Researcher at Financial Research Institute of the Ministry of finance of the Russian Federation. Address: Nastasiinsky per., 3-2, Moscow, Russia, 127006. Tel.: +7(499)9569528. E-mail: ivahnenko@rosmedex.ru.

Авторам: требования к материалам для публикации

Общие положения

В журнал «Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология» направляются работы (статьи, монографии, рецензии, лекции), не опубликованные ранее и не находящиеся на рассмотрении к публикации в других печатных изданиях. Рукопись может представляться на русском и английском (для иностранных авторов) языках. Рукописи не должны содержать фактических ошибок. Редакция оставляет за собой право править рукописи и указывать на фактические ошибки в них, а также подвергать стилистической правке и сокращать объемные статьи. Ответственность за достоверность информации и оригинальность представленных материалов возлагается на авторов. Направленные в редакцию работы не возвращаются. После публикации все авторские права принадлежат редакции. Отказ от публикации может не сопровождаться разъяснением его причины и не может считаться отрицательным выводом о научной и практической ценности работы.

Конфликт интересов

При предоставлении рукописи авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. Все существенные конфликты интересов должны быть отражены в рукописи (в сноске на первой странице).

При наличии спонсоров авторы должны указать их роль в определении структуры исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, а также в принятии решения опубликовать полученные результаты. Если источники финансирования не участвовали в подобных действиях, это также следует отметить.

Информированное согласие

Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного, за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность и больной (его родители, опекуны) дал на это информированное согласие. При получении такого согласия об этом следует указать в публикуемой статье.

Права человека и животных

Если в статье имеется описание экспериментов на человеке, необходимо указать, соответствовали ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором проводилась работа, или регионального) или Хельсинской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

При изложении экспериментов на животных следует указать, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

Требования к представлению статьи

Работа должна быть представлена в двух экземплярах в распечатанном виде и подписана всеми авторами. На отдельном листе должны быть указаны Ф.И.О., академические звания, адрес, место работы и должность каждого из авторов, а также контактный телефон и адрес электронной почты одного из авторов. Передавая работу в редакцию в печатном виде или на цифровом носителе, авторы соглашаются, что их контактные телефоны, адреса электронной почты, место работы, адрес места работы и должность в соответствии с требованиями ВАК, предъявляемыми к рецензируемым научным журналам, будут указаны в журнале и его интернет-версии. Кроме печатного варианта в обязательном порядке материал нужно представить на электронном носителе или направить по электронной почте.

Авторы могут указать для своего материала один из приведенных ниже типов публикаций:

Оригинальное исследование – завершённые научные работы, содержащие краткое изложение состояния рассматриваемого вопроса и постановку задачи, решаемой в статье; материалы и методы решения задачи и принятые допущения; результаты исследования; обсуждение полученных результатов

и сопоставление их с ранее известными данными; выводы и рекомендации. В оригинальных статьях необходимо указать, в каком из этапов создания статьи принял участие каждый из авторов: концепция и дизайн исследования; сбор и обработка материала; статистическая обработка данных; написание текста; редактирование.

Обзор – развернутый анализ современного состояния актуальных проблем по материалам научной печати.

Новые методы – развернутое описание оригинальных методических подходов к диагностике и терапии; технических и программных средств.

Краткое сообщение – конспективное или реферативное изложение конкретных узкоспециальных вопросов, представляющих интерес для клиницистов-практиков и исследователей.

Случай из клинической практики – краткие сообщения о конкретных случаях из практики, представляющих интерес для широкого круга специалистов.

Научная дискуссия – материалы, освещающие различные точки зрения на ту или иную проблему.

Требования к оформлению текста

1. Первая страница должна содержать следующую информацию: заголовок, Ф.И.О. авторов, место работы авторов, резюме (краткое изложение) статьи, список из 3-8 ключевых слов, контактную информацию одного из авторов (телефон; e-mail). Резюме должно быть структурированным и содержать следующие подразделы: цель, материалы и методы, результаты, выводы (закключение). Желательно присылать также английскую версию заголовка статьи, резюме, ключевых слов.

2. Для выделения отдельных пунктов в тексте или графическом материале необходимо использовать только арабскую нумерацию. Все аббревиатуры при первом упоминании должны быть раскрыты, кроме общепринятых сокращений.

3. В конце приводится список литературы, использованной при ее написании. Список литературы составляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008. Список составляется в алфавитном порядке (сначала русскоязычные, затем – англоязычные издания). Ссылки на литературу в тексте указываются соответствующей цифрой в квадратных скобках. Не приняты к печати материалы и личные сообщения в списке литературы не приводятся.

4. Текст необходимо печатать на бумаге формата А4 с одной стороны, с полуторным межстрочным интервалом. Поля текста следующие: верхнее – 4,3 см, нижнее – 6,4 см, левое – 2,7 см, правое – 4,3 см. Страницы должны быть целиком заполнены текстом и пронумерованы.

5. При наборе текста необходимо использовать программу Microsoft Word (не выше Word 2003), шрифт «Times New Roman». Размер шрифта для заголовков статей – 14, Ф.И.О. авторов – 12, резюме и ключевых слов – 10, текста – 12, подписей к рисункам и таблицам – 12 пунктов.

6. Таблицы, диаграммы, рисунки и другие иллюстрации должны быть размещены каждая на отдельных страницах и пронумерованы арабскими цифрами в соответствии с их упоминанием в тексте. Номера иллюстраций должны соответствовать порядку размещения в тексте. Непосредственно под каждой иллюстрацией должна быть подпись, а также пояснения, раскрывающие смысл иллюстрации.

7. Таблицы, диаграммы должны быть представлены в формате Microsoft Excel без использования сканирования, без цветного фона. В названиях таблиц и рисунков не допускается использование аббревиатур, за исключением общепринятых сокращений.

8. Рисунки, фотографии представляются в файлах графических электронных форматов .jpeg; .jpg; .gif; .tiff; .png; .psd с разрешением, позволяющим масштабирование.

9. Все физические величины и единицы приводятся в СИ, термины – согласно анатомической и гистологической номенклатурам, диагностика – по действующей Международной классификации болезней (МКБ-10), лекарственные препараты – по коммерческим названиям с указанием действующего вещества; тест-системы, реактивы, оборудование, приборы – с указанием названия, модели, производителя и страны изготовления.

Статьи следует направлять по электронному адресу: info@irbis-1.ru

Author memo: requirements for materials submitted for publication

General

The journals *Pharmacoeconomics. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology* will receive works (articles, monographs, critical reviews, lectures) not earlier published and not under consideration with a view for publication in other printed editions. A manuscript may be submitted in the Russian and English (for foreign authors) languages. The manuscripts may not contain factual errors. The editors reserve the right to vet the manuscripts and indicate factual errors these may contain as well as to make stylistic alterations and cut long articles. The reliability of information and the originality of submitted materials shall be the authors' responsibility. The works submitted to the editors are not to be returned. After publication, the copyrights shall be possessed by the journals. The denial of publication does not require the explanation of the reasons thereof and cannot be deemed a negative opinion on the scientific and practical value of the work.

Conflict of interests

In submitting a manuscript, the authors shall bear responsibility for the disclosure of their financial and other conflicting interests which could influence the work. All material conflicting interests shall be indicated in the manuscript (in a note on page 1).

If there are any sponsors, the authors shall indicate their role in determining the research structure and the collection, analysis and interpretation of data as well as in making a decision on the publication of the obtained results. Where the sources of funds took no part in such actions, this should also be indicated.

Informed consent

There shall not be permitted to publish any information that can make it possible to identify a patient unless it has the high scientific value and the informed consent of the patient (or his/her parents or guardians) is available. Once such consent has been received, this should be indicated in the article.

Human and animal rights

Where the article includes a description of human experiments, there shall be indicated whether these were compliant with the ethical standards of the Committee on Human Experiments (either within the institution that conducted the research or a regional one) or the Helsinki Declaration of 1975 and its revised 2000 version.

In describing animal experiments, there shall be indicated whether the care and use of the laboratory animals was compliant with the rules existing in the institution, recommendations of the national research council, and national legislation.

Requirements for the article

The work must be submitted in two (2) hard copies and signed by all of the authors. There should be indicated on a separate page the full name (first name, patronymic and last name), academic degrees, address, place of work and position of every author plus a contact phone number and e-mail of one of the authors. When handing over the work in a printed or electronic form to the editors, the authors agree that their contact phone numbers, e-mails, places of work, work addresses and positions will be indicated in the journal and its online version in accordance with the requirements set by the State Commission for Academic Degrees and Titles (VAK) for reviewed scientific magazines. In addition to a hard copy, the material should always be submitted on electronic media or sent by e-mail.

Authors may indicate for their material either of the below types of publications:

Original research – completed research works containing a summary of the present state of the issue under consideration and the formulation of a problem to be resolved; materials and methods of resolving the problem plus the assumptions made;

results of the research; discussion of the obtained results and the comparison thereof with the already available data; and the conclusions and recommendations. There should be indicated in original articles the stages of the article preparation in which each author took part: the research concept and design; materials collection and processing; statistical data processing; writing the text; and editing the article.

Review – a comprehensive analysis of the current state of topical problems based on the relevant scientific publications.

New methods – a detailed description of the original methodologies of diagnosis and therapy; technical assets and software.

Brief communication – a synopsis or abstract of narrowly-specialized issues which may be interesting for practicing clinicians and investigators.

Clinical case – a brief communication of particular practical cases which may be interesting for a broad range of specialists.

Scientific discussion – materials illustrating different views of a certain problem.

Requirements for the format

1. The first page must contain the following information: title, authors' full names, authors' place of work, article resume (summary), a list of 3 to 8 key words, and contact details of one of the authors (phone number, e-mail). The resume should be properly structured and contain the following subsections: objective, materials and methods, results, and conclusions. It would be desirable to add an English version of the article's title, resume and key words.

2. To emphasize particular sections in the text or graphic materials there should only be used Arabic numerals. All abbreviations need disclosure when used for the first time (except generally accepted acronyms).

3. At the end of the text, there should be provided a list of literature used in writing the article. The list should be compiled in accordance with GOST R 7.0.5-2008, alphabetically (first – Russian-language publications, then – English-language ones). References to the literature should be indicated in the text by a number in square brackets. Materials not accepted for publication and own communications cannot be included in the literature list.

4. The text should be printed on A4 sheets of paper, on one side, with 1.5 line spacing. The text box: head margin – 4.3 cm, foot margin – 6.4 cm, left margin – 2.7 cm, and right margin – 4.3 cm. The pages should be completely filled with text and numbered.

5. In typing the text, Microsoft Word (equal to or less than Word 2003), Times New Roman font should be used. The font size for article headings – 14, authors' names – 12, resumes and key words – 10, text – 12, captions to figures and tables – 12 points.

6. Tables, diagrams, figures and other illustrations should be located each on a separate page and numbered by Arabic numerals as mentioned in the text, i.e., the numbers of illustrations should correspond to the order of their location in the text. There should be a caption right below each illustration as well as explanations to disclose the meaning of the illustration.

7. Tables and diagrams should be in Microsoft Excel without the use of scanning and color background. There shall not be permitted to use abbreviations in the table headings and figure captions (except generally accepted acronyms).

8. Figures and photos should be provided in the image file formats .jpeg; .jpg; .gif; .tiff; .png; .psd at scalable resolution.

9. All physical values and units should be provided in SI, terms – according to Nomina Anatomica and Nomina Histologica, diagnosis – according to current International Classification of Diseases (ICD-10), medicinal products – according to their trade names, including an active ingredient; test systems, reagents, equipment and instruments – including their names, models, manufacturer and manufacturing country.