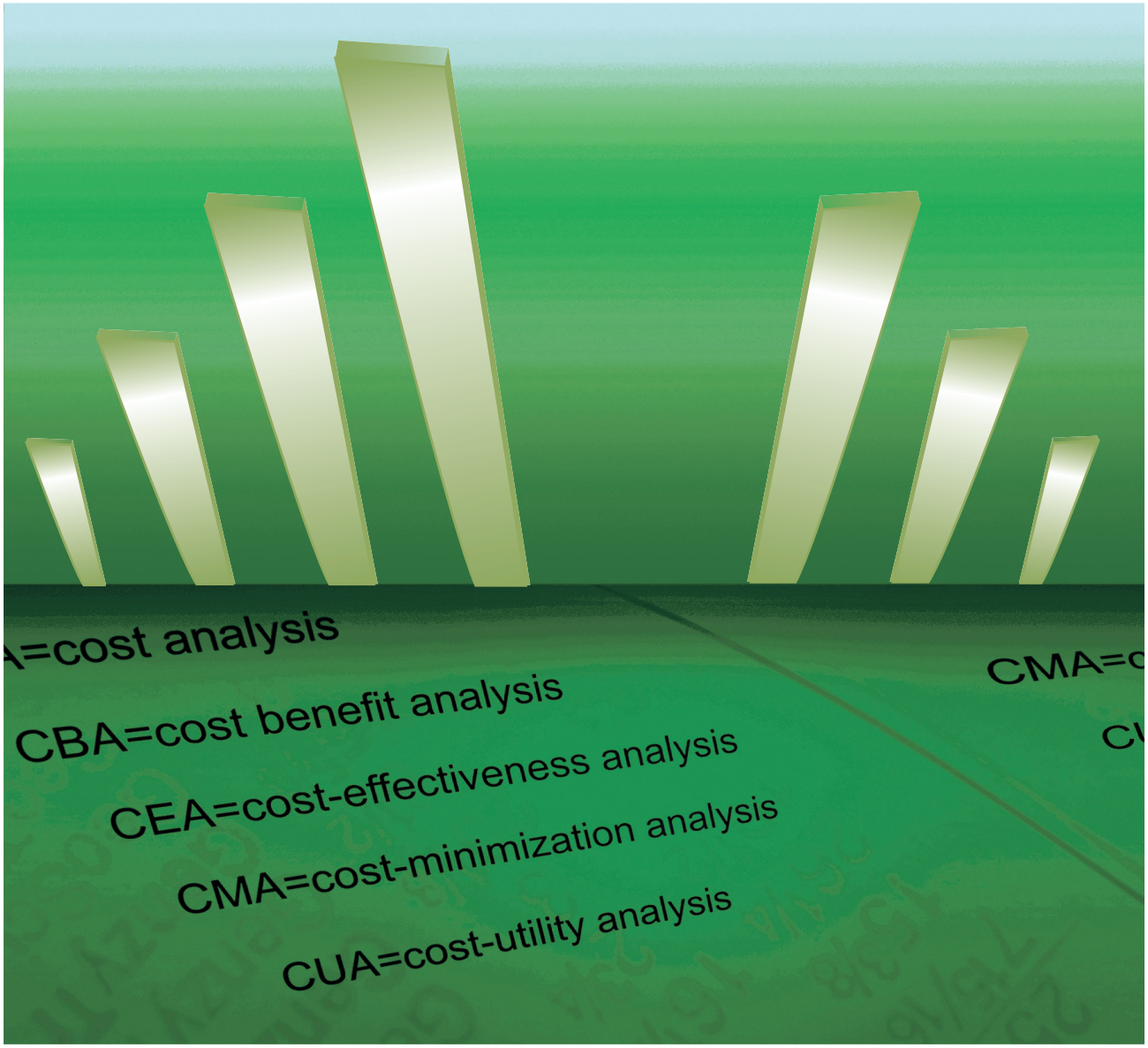
Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



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

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

№3 Том 11
2018

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

Фармакоэкономика

СОВРЕМЕННАЯ ФАРМАКОЭКОНОМИКА И ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ Том 11, №3, 2018

DOI номера: 10.17749/2070-4909.2018.11.3

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)
Гайковая 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 Гутиэрре-Ибарлузиа
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)
Панос Канавос
проф. (Великобритания, Лондон)
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»
Член Ассоциации Научных Редакторов и Издателей (АНРИ)
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

Зарегестрирован 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"

Включен в международную базу "EBSCO"

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 Омельяновский В. В., Федяева В. К., Мусина Н. З.
Концепция многокритериального анализа принятия решений в текущей системе оценки технологий в здравоохранении России

8 Сиукаева Д. Д., Наркевич И. А., Тимченко В. Н., Немятых О. Д., Маслова Н. А.
Исследование структуры потребления лекарственных препаратов в условиях стационарного лечения детей с внебольничной пневмонией

13 Тепцова Т. С., Безденежных Т. П., Федяева В. К., Мусина Н. З., Хачатрян Г. Р., Тарасов В. В.
Возможные методики определения порога готовности платить для принятия решений о финансировании технологий здравоохранения за счет бюджетных средств

23 Толкушин А. Г., Погудина Н. Л.
Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата белимумаб на фоне стандартной терапии системной красной волчанки

38 Колбин А. С., Курылев А. А.
Насколько оценка безопасности противоопухолевых лекарств влияет на их включение в ограничительные перечни в России?

Научные обзоры

43 Клабукова Д. Л., Холовня-Волоскова М.Э., Давыдовская М. В., Ермолаева Т. Н., Полякова К. И., Фисун А. Г., Кокушкин К. А.
Моноклональное антитело окрелизумаб для терапии рассеянного склероза у взрослых пациентов: систематический обзор

58 Пономаренко С. В.
Экономические барьеры, тормозящие производство терапевтического рекомбинантного трипсина человека. Применение инновационных технологий для их преодоления

Руководитель проекта – Е. В. Дижевская
Шеф-редактор – Е. Н. Стойнова
Выпускающий редактор – Н. А. Рамос

Дизайнер – В. Ю. Андреева
Корректор – Н. И. Кононова
Интернет версия – В. Н. Костров, Т. А. Дорошенко

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

Farmakoekonomika
MODERN PHARMACOECONOMICS AND PHARMACOEPIDEMIOLOGY Vol. 11, №3, 2018

DOI full issue: 10.17749/2070-4909.2018.11.3

Editorial board
The editor-in-chief
Omelyanovsky V.V.
MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Deputy
editor-in-chief
Avksenteva M.V.
MD, PhD, Prof. (Moscow, Russia)

Members of the 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 Gutierre-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)
Panos Kanavos
Prof. (United Kingdom, London)
Plavinskiy S.L.
MD, PhD (Saint-Petersburg, Russia)
Rachina S.A.
MD, PhD (Smolensk, Russia)
Rostova N.B.
Prof. (Perm, Russia)
Simbirtsev A.S.
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
Member of Russian Association
of Science Editors and Publishers (RASEP)
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 СМИ ПИ № ФС77-32713

ISSN 2070-4909

Post-graduate students can publish their articles free of charge

Reprinting any material of this issue without
written permission of the editor is illegal.

The editor accepts no responsibility for the content
of the advertising materials.

The opinions of the authors are nor necessarily shared by the editors.

The Journal is enlisted in the Russian Science Citation Index (RSCI); Information on the Journal appears on the website of the Russian General Science 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 journal included in EBSCO database

The contents:

Original articles

3 Omelyanovsky V. V., Fedyaeva V. K., Musina N. Z.
The concept of multi-criteria analysis of decision-making in the current system of health technology assessment in Russia

8 Siukaeva D. D., Narkevich I. A., Timchenko V. N., Nemyatyh O. D., Maslova N. A.
Use of medications in children hospitalized with community-acquired pneumonia

13 Teptsova T. S., Bezdenezhnyh T. P., Fedyaeva V. K., Musina N. Z., Hachatryan G. R., Tarasov V. V.
Determination of a willingness-to-pay threshold and decision-making in financing the healthcare technologies

23 Tolkushin A. G., Pogudina N. L.
Pharmacoeconomic analysis of using belimumab for the treatment of systemic lupus erythematosus

38 Kolbin A. S., Kurylev A. A.
What is the role of antineoplastic drug safety in reimbursement decision making?

Scientific reviews

43 Klabukova D. L., Holownia-Voloskova M. E., Davydovskaya M. V., Ermolaeva T. N., Polyakova K. I., Fisun A. G., Kokushkin K. A.
Ocrelizumab – a monoclonal antibody – in the treatment of adult patients with multiple sclerosis: a systematic review

58 Ponomarenko S. V.
Economic barriers restraining the production of therapeutic recombinant human trypsin. Use of innovative technologies to overcome them

Project-manager – E.V. Digevskaya
Managing editor – E.I. Stoinova
Copy editor – N.A. Ramos
Designer – V.Yu. Andreeva
Proofreader – N.I. Kononova
Online version – V.N. Kostrov, T.A. Doroshenko

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

© Коллектив авторов
ISSN 2070-4909
DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-003-007

Концепция многокритериального анализа принятия решений в текущей системе оценки технологий в здравоохранении России

Омельяновский В. В.[1,2], Федяева В. К.[1,2], Мусина Н. З.[1-3]

[1] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский финансовый институт» Министерства финансов Российской Федерации (Настасьинский пер., д. 3 стр. 2, Москва 127006, Россия)
[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва (Хохловский пер., вл. 10, стр. 5, Москва 109028, Россия)
[3] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва 119048, Россия)

Резюме
В статье проводится анализ текущей версии Постановления Правительства №871 с точки зрения перспектив совершенствования принципов формирования ограничительных перечней в РФ. Сделано заключение о том, что идеология системы комплексной оценки в России соответствует концепции многокритериального анализа принятия решений (МКА). Авторами даны рекомендации по усовершенствованию шкал Постановления Правительства №871, а также обозначены основные этапы данной работы.

Ключевые слова
Комплексная оценка, оценка технологий в здравоохранении, ОТЗ, ограничительные перечни, ЖНВЛП, многокритериальный анализ принятия решений, МКА, MCDA, медицинские технологии, лекарственные препараты.

Статья поступила: 10.07.2018 г.; **в доработанном виде:** 16.08.2018 г.; **принята к печати:** 12.09.2018 г.

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

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования
Омельяновский В. В., Федяева В. К., Мусина Н. З. Концепция многокритериального анализа принятия решений в текущей системе оценки технологий в здравоохранении России. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018; 11 (3): 003-007. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-003-007.

The concept of multi-criteria analysis of decision-making in the current system of health technology assessment in Russia

Omelyanovsky V. V.[1,2], Fedyaeva V. K.[1,2], Musina N. Z.[1-3]

[1] Research Financial Institution of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Federal State Budget Institution (3-2 Nastasyinsky pereulok, Moscow 127006, Russia)

[2] Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation (10-5 Khokhlovskii pereulok, Moscow 109028, Russia)

[3] I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (8-2 Trubetskaya, Str., Moscow 119048, Russia)

Summary
In the article, we analyze the current version of Government Regulation No. 871 where the principles of health technologies assessment (HTA) and the reimbursement strategies in Russia have been put forward. We conclude that the HTA methodology in Russia is consistent with the multi-criteria decision analysis. Recommendations on the improvement of the assessment methodology in Regulation No. 871 are provided.

Key words
Health technologies assessment, HTA, reimbursement lists, vital and essential drugs list, multi-criteria decision analysis, MCDA, medical technologies, medicines.

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

Received: 10.07.2017; **in the revised form:** 16.08.2018; **accepted:** 12.09.2018.

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

All authors contributed equally to this article.

For citation
Omelyanovsky V. V., Fedyaeva V. K., Musina N. Z. The concept of multi-criteria analysis of decision-making in the current system of health technology assessment in Russia. FARMAKOEKONOMIKA. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [*FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*]. 2017; 11 (3): 003-007 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-003-007.

Corresponding author
Address: 10-5 Khokhlovskii pereulok, Moscow 109028, Russia.
E-mail address: vlada.fedyaeva@gmail.com (Fedyaeva V. K.).

Современное развитие здравоохранения в большинстве стран характеризуется смещением приоритетов от снижения расходов на оказание медицинской помощи в сторону разработки и внедрения более эффективных способов распределения бюджетов на здравоохранение. Основным подходом к решению этой задачи является создание ограничительных перечней медицинских технологий, стоимость которых возмещается за счет средств бюджетов системы здравоохранения различных уровней – так называемых списков возмещения.

Включение или исключение медицинских технологий при формировании перечней должно осуществляться на основе подходов оценки технологий в здравоохранении (ОТЗ, англ. – health technology assessment, HTA), основным инструментом которой является клинико-экономический анализ (КЭА). Во всем мире КЭА является ведущим инструментом поддержки принятия решений о возмещении расходов на медицинские технологии и включает в себя проведение сравнения клинической эффективности и безопасности новых и уже включенных в списки возмещения медицинских технологий, на результатах которых основывается оценка приемлемости использования новой технологии с точки зрения ее затратной эффективности – в условиях реальной практики и уровня существующего финансирования.

Основным критерием клинической эффективности, применяемым при проведении КЭА на первых этапах развития ОТЗ, являлся критерий количества сохраненных лет жизни: рассчитывались дополнительные финансовые затраты, связанные с сохранением дополнительного года жизни при использовании новой медицинской технологии. Полученные результаты сравнивались с порогом готовности платить (ПГП) за год сохраненной жизни (или его границами) в случае, если ПГП установлен государством (национальной системой здравоохранения). Однако, так как многие современные медицинские технологии оказывают существенное влияние именно на качество жизни пациентов и не всегда оказывают значительное влияние на ее продолжительность, был предложен критерий стоимости одного сохраненного года жизни с поправкой на ее качество. Данный показатель был разработан в Великобритании и в настоящее время применяется для системы ОТЗ во многих странах мира: при использовании данного подхода учитывается только продолжительность качественной жизни (англ. – quality-adjusted life year, QALY) [1]. Следует отметить, что для критерия стоимость одного сохраненного QALY при принятии решений о целесообразности возмещения затрат на медицинские технологии необходимо также сравнивать стоимость одного сохраненного QALY с ПГП именно за QALY.

Несмотря на то, что использование критерия стоимости одного сохраненного QALY является общепринятым в системе ОТЗ, значения данного показателя и его сравнения с ПГП не всегда достаточно для принятия решений о затратной эффективности медицинской технологии с позиции плательщика, так как не учитывает множество других социально-значимых факторов, являющихся важными как для пациента, так и в целом для государства. К таким факторам можно отнести приоритетность социальных групп (дети, население трудоспособного возраста, пациенты с орфанными заболеваниями, инвалиды и др.), факторы производства (уровень локализации производства медицинской технологии в государстве-плательщике, выполнение критериев GMP в производстве медицинской технологии), дополнительные характеристики медицинской технологии (например, уровень ее инновационности) и многие другие.

Большинство вновь появляющихся медицинских технологий, в т.ч. орфанных лекарственных препаратов (ЛП), обладающих высокой клинической эффективностью и приводящих к существенному улучшению результатов лечения пациентов, имеют крайне высокую стоимость. По причине высокой стоимости решение о включении данной технологии в ограничительные перечни по результатам традиционного КЭА на основании только стоимости одного сохраненного года жизни или стоимости одного сохраненного QALY в большинстве случаев окажется отрицательным, вследствие чего пациенты не смогут получить доступ к действительно необходимому и высокоэффективному лечению. Данная ситуация обуславливает необходимость внедрения в систему принятия решений возможности учета дополнительных критериев ценности медицинских технологий.

Вследствие такой необходимости в настоящее время происходит активное внедрение методологии, позволяющей агрегировать множество разнородных, на первый взгляд, не связанных между собой критериев в один общий показатель ценности медицинской технологии, основанной на учете разных релевантных рассматриваемой проблеме факторов и их относительной значимости (веса, или весовых коэффициентов), а не только результатов КЭА. Данная методология носит название мультикритериального анализа принятия решений (МКА, англ. – multi-criteria decision analysis, MCDA). Основной отличительной чертой данной методологии является обеспечение прозрачности и воспроизводимости принимаемых решений, поскольку все используемые критерии имеют оцифрованные шкалы, и результат оценки по каждой шкале выражается числовым интегральным показателем.

На основании МКА могут решаться различные задачи в ОТЗ – например, поддержка принятия решений о включении медицинской технологии в ограничительные перечни возмещаемых технологий, ранжирование медицинских технологий в порядке приоритетности и др. Однако применение МКА, несмотря на удобство данной методологии, остается ограниченным: до настоящего времени данный вид анализа в чистом виде в практике принятия решений в здравоохранении применяется крайне редко, хотя подобные инструменты уже были разработаны в различных сферах здравоохранения, например в онкологии [2] и редких заболеваниях [3].

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

Следует отметить, что сферами, в которых использование методологии МКА является не только оправданным решением, но и часто вынужденной необходимостью, являются те сферы, которые требуют финансирования дорогостоящих медицинских технологий, поскольку, как упоминалось ранее, при традиционном КЭА, учитывающем стоимость одного сохраненного года жизни или одного сохраненного QALY, решение о возмещении в большинстве случаев окажется отрицательным, в первую очередь по причине крайне высокой стоимости технологии.

В РФ в 2011 г. был принят Федеральный закон №323-ФЗ [4], в который было введено понятие «комплексная оценка», являющееся в России синонимом ОТЗ. В 2014 г. было принято Постановление Правительства РФ №871 [5], которое регламентирует проведение комплексной оценки досье для включения ЛП в ограничительные перечни на основании шкал количественной оценки (перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ПЖНВЛП), перечень дорогостоящих лекарственных препаратов, перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан; минимальный ассортимент лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи). Анализ данного документа и используемых шкал позволяет отметить определенное сходство с методом МКА. Рассмотрим подробно структуру шкал Постановления Правительства РФ №871.

Оценка досье ЛП производится экспертными организациями Минздрава России по результатам проведенных ранее клинических и клинико-экономических исследований. Принципиальная новизна данного м етода по сравнению с ранее действующей системой принятия решений заключается в том, что впервые в России была предпринята попытка обеспечить прозрачность решений за счет использования количественных шкал:

1. Шкала оценки уровней доказательности результатов клинических исследований ЛП – вспомогательная шкала, представляет собой рейтинг уровней доказательности результатов клинических исследований. Оценке по данной шкале подлежат все клинические исследования, представленные в досье.

2. Шкала оценки уровней убедительности доказательств клинических исследований ЛП – также вспомогательная шкала, представляет собой рейтинг уровней убедительности доказательств клинических исследований. Также оценке по данной шкале подлежат все клинические исследования, представленные в досье.

3. Интегральная количественная оценка качества клинического исследования ЛП для медицинского применения – на основании шкалы оценки уровня доказательности и шкалы оценки уровня убедительности каждого из клинических исследований, представленных в досье, вычисляется интегральное значение, отражающее качество каждого клинического исследования, затем данные показатели усредняются. Шкала имеет пороговые значения, при получении оценки ниже которых препарат не может получить рекомендации к включению в ограничительные перечни, при этом данные пороговые значения различаются для орфанных ЛП и остальных ЛП: для орфанных ЛП пороговое значение ниже.

4. Количественная оценка эффективности применения ЛП в рамках клинических исследований – представляет собой набор анализируемых критериев эффективности, специфичных для каждого ЛП, с оценкой степени достижения каждого предполагаемого результата по сравнению с компаратором – тем ЛП, уже включенным в ограничительные перечни, который используется в качестве препарата сравнения, и последующим вычислением среднего арифметического для всех результатов.

5. Количественная оценка безопасности применения ЛП в рамках клинических исследований – представляет собой набор анализируемых критериев безопасности, специфичных для каждого ЛП, с оценкой частоты возникновения побочного эффекта у пациентов, получавших ЛП в клинических исследованиях, при этом степень тяжести побочных эффектов (легкая, средняя, тяжелая) имеют весовые коэффициенты (0,25; 0,5; 1 соответственно), на которые умножается балльная оценка для каждого из побочных эффектов. Для вычисления итогового показателя безопасности также вычисляется среднее значение для всех результатов.

6. Количественная оценка дополнительной терапевтической ценности ЛП, включающая только оценку кратности приема и наличия нового механизма действия у рассматриваемого ЛП.

7. Количественная оценка клинико-экономической эффективности ЛП представляет собой комбинацию критериев влияния на бюджет и оценки затрат и эффективности. Вычисляются последовательно (1) средний показатель преимуществ клинико-экономической эффективности для всех представленных КЭИ, (2) итоговая оценка – сумма баллов среднего показателя клинико-экономической эффективности и анализа влияния на бюджет. Итоговая оценка клинико-экономической эффективности имеет пороговое значение для рекомендации к включению в ограничительные перечни;

8. Количественная оценка дополнительных данных о ЛП (набор различных критериев, таких как целесообразность включения ЛП в клинические рекомендации, применение ЛП при заболеваниях, преобладающих в структуре заболеваемости и смертности в РФ, локализацию производственного процесса в России и др.). Итоговая оценка дополнительных данных о ЛП имеет пороговое значение для рекомендации к включению в ограничительные перечни.

Таким образом, можно отметить следующие тенденции, являющиеся характерными чертами МКА, нашедшими свое отражение в текущей версии Постановления Правительства РФ №871:

1) Количественная оценка всех шкал (критериев) – перевод качественных или порядковых показателей в количественные значения;

2) Наличие пороговых уровней для шкал, получив в результате экспертизы оценку ниже которых, ЛП не может получить положительной рекомендации к включению в ограничительные перечни;

3) Введение понятия весового коэффициента. Весовые коэффициенты согласно методологии МКА отражают относительную значимость критериев. По всей видимости, однако, весовые коэффициенты были оценены без использования специальных процедур, что не вполне соответствует общепринятой методологии МКА.

Однако результаты, полученные на основании всех шкал, при проведении комплексной оценки, в настоящей редакции Постановления Правительства РФ №871 не суммируются и носят самостоятельное значение. Это, в свою очередь, затрудняет интерпретацию результатов оценки медицинских технологий и принятия прозрачных решений о включении в ограничительные перечни.

Безусловно, следует отметить существенный прорыв в уровне развития ОТЗ в России с точки зрения объективности и прозрачности результатов комплексной оценки (в т.ч. по сравнению с мировой практикой), однако до сих пор существует ряд методологических неточностей и ошибок в методике интерпретации результатов оценки ЛП и системе принятия решений о включении ЛП в ограничительные перечни. Рассмотрим данные аспекты:

1) Отсутствие расчета интегрального показателя целесообразности включения ЛП в ограничительные перечни: в настоящее время введены отсекающие пороговые значения только для ряда шкал (шкала качества клинических исследований, шкала клинико-экономической эффективности, шкала дополнительных данных о ЛП);

2) Введение весовых коэффициентов только в рамках одной шкалы: весовые коэффициенты внедрены в шкалу оценки безопасности ЛП, однако отсутствуют для всех остальных шкал;

3) Двойной учет критериев: в текущем варианте методологии могут одновременно учитываться множество разнородных показателей клинической эффективности, безопасности, имеющих

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

различную значимость как для пациентов, так и для системы здравоохранения – например, в итоговом результате могут быть одновременно учтены как суррогатные исходы, как правило, не учитывающиеся в традиционном КЭА, так и конечные точки.

Кроме того, есть ряд направлений, которые могли бы быть полезны для оптимизации существующей методологии (согласно основным требованиям к инструменту, разработанному на основании методологии МКА [6]):

1) Проверка связи (ассоциированности) результатов балльной оценки по различным шкалам и изменение шкал таким образом, чтобы оценки по шкалам не были ассоциированы друг с другом, то есть шкалы оказались независимы;

2) Оценка валидности шкал – их способности измерять те параметры, которые шкалы в действительности призваны измерять;

3) Оценка полноты набора шкал и при необходимости введение дополнительных шкал, которые могли бы способствовать оптимизации состава ограничительных перечней, например:

a) Учет вида исходов при оценке ЛП по шкале клинической эффективности [7]:

i. «Конечные» исходы – такие исходы, как общая выживаемость, количество сохраненных QALY, продолжительность госпитализации и т.п. – должны учитываться при оценке клинической эффективности, на основании таких исходов возможно делать однозначный вывод о клинической эффективности медицинской технологии;

ii. Суррогатные исходы – лабораторные или инструментальные показатели, значения шкал оценки функционального состояния пациента и т.п. – не рекомендуются к рассмотрению в качестве исходов, поскольку зачастую могут рассматриваться только как предикторы конечных исходов, связь с которыми еще необходимо доказать в клинических исследованиях.

b) Учет предлагаемого для рассматриваемого ЛП препарата сравнения (компаратора):

i. Наличие данного компаратора в перечне ПЖНВЛП;

ii. Сравнение рассматриваемого ЛП с одним и тем же компаратором в приложенных к досье клинических исследованиях и КЭИ.

4. Введение интегрального показателя целесообразности включения ЛП в ограничительные перечни на основании пересмотренных (при необходимости) шкал, а также обоснование отсекающих пороговых значений данного показателя отдельно для каждого из действующих в настоящее время ограничительных перечней.

В случае внесения вышеупомянутых поправок к методологии комплексной оценки ЛП в соответствии с правилами проведения МКА интегральный показатель целесообразности включения ЛП в ограничительные перечни будет агрегировать вклад разных факторов, в т.ч. критерия КЭА, оцененного по одной из шкал МКА. То есть, с одной стороны КЭА, как и в настоящее время, останется основным видом анализа в рамках процедуры комплексной оценки, с другой стороны, если в рамках методологии МКА дополнить КЭА критериями, которые не могут быть учтены при использовании традиционных подходов, система комплексной оценки в РФ может способствовать повышению уровня прозрачности и объективности принимаемых решений. Таким образом, в ряде случаев КЭА может оказаться основным и единственным фактором принятия решений, а в других ситуациях при применении МКА будет использоваться только как дополнительный критерий, параллельно с другими факторами.

Таким образом, можно выделить следующие этапы, которые необходимы для оптимизации текущей методологии формирования ограничительных перечней:

I. Оценка валидности используемых в настоящее время шкал и определение набора релевантных критериев в случае необходимости

Система ОТЗ, отвечающая современным уровням развития медицинской помощи, должна состоять из универсальных критериев, на основании которых можно оценивать любые ЛП, а в перспективе – и другие медицинские технологии (медицинские устройства, средства диагностики, реабилитации, хирургические методы и проч.). Таким образом, на данном этапе оптимизации системы ОТЗ необходимо создать универсальный набор шкал (критериев), отвечающих основным требованиям к критериям для МКА: отсутствие двойного учета критериев; способность критериев измерять именно те аспекты, для измерения которых они предназначены (валидность шкал); полнота набора шкал (критериев).

II. Определение весовых коэффициентов для шкал

Одним из наиболее объемных этапов процесса оптимизации системы комплексной оценки является определение относительной значимости критериев (шкал), или их «весов» (весовых коэффициентов), отражающих влияние данных критериев на принятие решений о целесообразности включения медицинских технологий в ограничительные перечни. Определение весовых коэффициентов требует проведения глубинного интервью с релевантными экспертами, такими как лица, принимающими решения в здравоохранении; специалисты в экономике здравоохранения, клиническими экспертами различных профилей (практикующими врачами, в т. ч. главными врачами медицинских учреждений), представителями пациентских организаций и прочими лицами, заинтересованными в рациональном расходовании бюджетных средств на здравоохранение.

III. Разработка методологии определения итогового показателя целесообразности включения медицинской технологии в списки возмещения

Заключительным этапом оптимизации системы ОТЗ должна являться разработка методологии определения интегрального показателя целесообразности включения медицинской технологии в ограничительные перечни на основании критериев оценки медицинских технологий и их относительной значимости, а также с учетом дополнительных критериев, характеризующих популяцию. Следует отметить, что результатом применения описанной выше методологии является числовой показатель для каждой из рассматриваемых медицинских технологий, на основании которых могут быть приняты те или иные решения.

Таким образом, в статье предложена методика оптимизации существующей системы ОТЗ в России, внедрение которой позволило бы значительно усовершенствовать процесс принятия решений при формировании ограничительных перечней ЛП и, впоследствии, других медицинских технологий. Следует отметить, что внедрение предложенных нами изменений должно проводиться постепенно, поскольку требует не только глубинного научного исследования, но и дальнейшего обучения релевантных специалистов и подготовки лиц, принимающих решения.

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

Литература:

1. Мусина Н. З., Федяева В. К. Методы расчета QALY как интегрального показателя эффективности в процессе комплексной оценки лекарственных препаратов. Фармакоэкономика. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2017; (10) 1: 66-71. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.1.066-071.
2. Dombrovskiy V. S., Omelyanovskiy V. V. Review of Multicriteria Decision Analysis Application for DecisionMaking in Oncology. Value in health. November 2016; 19 (7): A751.
3. Федяева В. К., Омельяновский В. В., Реброва О. Ю. Многокритериальный анализ как инструмент поддержки принятия решений: обзор методов и возможностей их применения в оценке технологий здравоохранения. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2014; 2: 30-35.
4. Федеральный закон РФ № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г.
5. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 (ред. от 12.06.2017) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
6. Методические рекомендации по многокритериальному анализу принятия решений в здравоохранении. ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. [Электронный ресурс] URL: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/12/MR-MCDA-23.12.2016.pdf. Дата обращения: 31.06.2018.
7. Омельяновский В. В., Авксентьева М. В., Железнякова И. А., Сухоруких О. А., Хачатрян Г. Р., Галеева Ж. А., Власов В. В., Лукьянцева Д. В., Федяева В. К., Рыков М. Ю. Клинические рекомендации как инструмент повышения качества медицинской помощи. Онкопедиатрия. 2017; 4 (4): 246-259.

References:

1. Musina N. Z., Fedyaeva V. K. Metody rascheta QALY kak integral'nogo pokazatelya effektivnosti v protsesse kompleksnoy otsenki lekarstvennyh preparatov. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology (*in Russian). 2017; (10) 1: 66-71. DOI: 10.17749/2070-4909.2017.10.1.066-071.
2. Dombrovskiy V. S., Omelyanovskiy V. V. Review of Multicriteria Decision Analysis Application for DecisionMaking in Oncology. *Value in health*. November 2016; 19 (7): A751.
3. Fedyaeva V. K., Omel'yanovskiy V. V., Rebrova O. Yu. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor* (in Russian). 2014; 2: 30-35.
4. Federal Law of the Russian Federation No. 323-ФЗ "On the Principles of the Protection of the Health of Citizens in the Russian Federation" of November 21, 2011 [*Federal'nyy zakon RF № 323-FZ «Ob osnovah ohrany zdorov'ya grazhdan v Rossiyskoy Federatsii» ot 21 noyabrya 2011 g*. (in Russian)]/
5. Decree of the Government of the Russian Federation of 28.08.2014 N 871 (ed. Of 12.06.2017) "On approval of the Rules for the formation of the lists of drugs for medical use and the minimum range of drugs needed to provide medical care" [*Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 28.08.2014 N 871 (red. ot 12.06.2017) "Ob utverzhdenii Pravil formirovaniya perechney lekarstvennyh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennyh preparatov, neobhodimyh dlya okazaniya meditsinskoy pomoschi"* (in Russian)].
6. Methodical recommendations on multi-criteria analysis of decision-making in health care. FSBI "TSEKKMP" Ministry of Health of Russia (in Russian). [Electronic resource] URL: https://rosmedex.ru/wp-content/uploads/2016/12/MR-MCDA-23.12.2016.pdf. Accessed: 31.06.2018.
7. Omel'yanovskiy V. V., Avksent'eva M. V., Zheleznyakova I. A., Suhorukih O. A., Hachatryan G. R., Galeeva Zh. A., Vlasov V. V., Luk'yantseva D. V., Fedyaeva V. K., Rykov M. Yu. *Onkopediatriya* (in Russian). 2017; 4 (4): 246-259.

Сведения об авторах:

Омельяновский Виталий Владимирович – д.м. н., профессор, генеральный директор ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России, руководитель Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ. Тел.: +7(499)9569528. E-mail: vitvladom@gmail.com.

Федяева Влада Константиновна – главный специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной оценки технологий в здравоохранении ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России, лаборант Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ. Тел.: +7(499)9569528. E-mail: vlada.fedyaeva@gmail.com.

Мусина Нурия Загитовна – к.фарм.н., доцент, начальник отдела развития и внешних коммуникаций ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России, доцент кафедры фармакологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, старший научный сотрудник Центра финансов здравоохранения Научно-исследовательского финансового института Министерства финансов РФ. Тел.: +7(499)9569528. E-mail: nuriyamusina@gmail.com.

About the authors:

Omelyanovsky Vitaliy Vladimirovich – MD, PhD, Professor, Director of the Center for Technology Assessment in Healthcare, Institute of Applied Economic Research of RANEPA, Head of the Healthcare Finance Center, Research Financial Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation. Tel.: +7(499)9569528. E-mail: vitvladom@gmail.com.

Fedyaeva Vlada Konstantinovna – Chief Specialist, Department of Methodology and Support of Comprehensive HTA, Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Health of the Russian Federation; Laboratory Assistant at the Healthcare Finance Center, Research Financial Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation. Tel.: +7(499)9569528. E-mail: vlada.fedyaeva@gmail.com.

Musina Nuriya Zagitovna – PhD, Head of the Department of Development and External Communications, Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Lecturer, Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University; Senior Researcher, Center for Healthcare Finance, Research Financial Institute, Ministry of Finance of the Russian Federation. Tel.: +7(499)9569528. E-mail: nuriyamusina@gmail.com.

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

© Коллектив авторов
ISSN 2070-4909
DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-008-012

Исследование структуры потребления лекарственных препаратов в условиях стационарного лечения детей с внебольничной пневмонией

Сиукаева Д. Д.[1], Наркевич И. А.[1], Тимченко В. Н.[2], Немятых О. Д.[1], Маслова Н. А.[3]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Проф. Попова, д.14, Санкт-Петербург 197376, Россия)
[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург 194100, Россия)
[3] Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детская городская больница №2 Святой Марии Магдалины» (1-я линия В.О., д. 58, Санкт-Петербург 199053, Россия)

Резюме
Цель – исследование структуры потребления лекарственных препаратов в условиях стационарного лечения детей с внебольничной пневмонией. Материалы и методы. Для анализа использовались данные 547 медицинских карт стационарных больных четырех детских медицинских организаций г. Санкт-Петербурга с диагнозом «внебольничная пневмония» за 2015-2017 гг. Результаты ретроспективного исследования (N=547) показали, что наиболее уязвимая популяция представлена детьми в возрасте от года до трех лет (31,44%). При этом у 45,70% зарегистрированы сопутствующие заболевания, в структуре которых наибольшую долю занимают острые респираторные инфекции верхних дыхательных путей (32,20%). Оценка потребления лекарственных препаратов позволяет утверждать, что по величине стоимостных затрат и частоте назначений преобладают препараты категории J «Противомикробные препараты системного действия» (80,22 и 30,30% соответственно). При этом наибольший вклад вносит группа J01D «Бета-лактамные антибактериальные препараты другие» (64,54%), удельный вес которых в стоимостных затратах составляет 77,22%, охватывая 48,97% номенклатуры.

Ключевые слова
Внебольничная пневмония, педиатрия, стационарное лечение, антибактериальные препараты.

Статья поступила: 22.06.2018 г.; **в доработанном виде:** 15.08.2018 г.; **принята к печати:** 20.09.2018 г.

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

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования
Сиукаева Д. Д., Наркевич И. А., Тимченко В. Н., Немятых О. Д., Маслова Н. А. Исследование структуры потребления лекарственных препаратов в условиях стационарного лечения детей с внебольничной пневмонией. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018; 11 (3): 008-012. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-008-012.

Use of medications in children hospitalized with community-acquired pneumonia

Siukaeva D. D.[1], Narkevich I. A.[1], Timchenko V. N.[2], Nemyatyh O. D.[1], Maslova N. A.[3]

[1] Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University (14 Prof. Popova Str., St. Petersburg 197376, Russia)

[2] Saint-Petersburg State University Of Pediatrics (2 Litovskaya Str., St. Petersburg 194100, Russia)

[3] Childrens St.-Petersburg city hospital № 2 St. Mary Magdalene (47 2-lin. V.I., St. Petersburg 199053, Russia)

Summary
The aim is to characterize the use of medications in pediatric inpatients with community-acquired pneumonia. Materials and methods. Medical records of 547 children treated for community-acquired pneumonia in 4 medical organizations in St. Petersburg over 2015-2017

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

were analyzed. The results of this retrospective study (N = 547) showed that children aged 1 to 3 years were most vulnerable (31.44%). Along with that, 45.70% of patients had concomitant diseases; among those, acute respiratory infections of the upper respiratory tract prevailed (32.20%). As for the medications, the category J drugs "Antimicrobials of systemic action" were most commonly used (30.30%) and contributed the largest part in the total drug costs (80.22%). Specifically, the greatest contribution was made by the J01D group «Beta-lactam antibacterial drugs, other» (64.54%); their cost took 77.22% of the expenses and covered 48.97% of the drug list.

Key words
Community-acquired pneumonia, antibacterial therapy, pediatrics, inpatient treatment.

Received: 22.06.2018; **in the revised form:** 15.08.2018; **accepted:** 20.09.2018.

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

All authors contributed equally to this article.

For citation
Siukaeva D. D., Narkevich I. A., Timchenko V. N., Nemyatyh O. D., Maslova N. A. Use of medications in children hospitalized with community-acquired pneumonia. FARMAKOEKONOMIKA. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [*FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*]. 2017; 11 (3): 008-012 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-008-012.

Corresponding author
Address: 14 Prof. Popova Str., St. Petersburg 197376, Russia.
E-mail address: siukaeva.dina@pharminnotech.com (Siukaeva D. D.).

Введение

На сегодняшний день внебольничная пневмония занимает одну из лидирующих позиций по частоте возникновения и тяжести в структуре патологий органов дыхания как в мировой, так и российской клинической практике. Согласно статистике ВОЗ пневмония входит в список 10 наиболее распространенных причин летальности во всем мире. При этом она является причиной смертности 15% детей в возрасте до 5 лет. В России заболеваемость пневмонией составляет 4-17 случаев на 1000 детей в возрасте от 1 месяца до 15 лет. Ситуация значительно усложняется тем, что максимальному риску инфицирования пневмококком подвергаются дети раннего возраста.

Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения, вопросы рационального назначения антибактериальных препаратов детям с внебольничной пневмонией, учитывающие как уровень резистентности микроорганизмов, так и базовые аспекты полипрагмазии, остаются актуальными для клинической практики. Все это диктует острую необходимость использования новых эффективных подходов к фармакологической коррекции инфекционных патологий у пациентов детского возраста.

Высокий уровень затрат на приобретение лекарственных средств в структуре расходов медицинской организации педиатрического профиля обуславливает особое внимание научной и практической фармации к специфике потребления с учетом профиля стационара, а также демографических факторов и особенностей генеза патологий у детей [1,3-7].

Цель работы – исследование структуры потребления лекарственных препаратов в условиях стационарного лечения детей с внебольничной пневмонией.

Материалы и методы

Для оценки структуры потребления лекарственных препаратов на фоне нарастающей патологии использовались данные 547 медицинских карт стационарных больных с диагнозом «внебольничная пневмония». Диагноз был подтвержден клиническими, лабораторными и рентгенологическими исследованиями [8]. Формирование комплекта первичной информации для исследования проводилось в рамках обозначенной нозологии по номерам медицинских карт стационарных больных за 2015-2017 гг. на базе отделений пульмонологического профиля четырех детских медицинских организаций г. Санкт-Петербурга. Индивидуальность клинических случаев отсутствовала.

В качестве факторов, характеризующих потребление лекарственных препаратов, использовались количество наименований, объем потребления, а также стоимостные затраты на закупку. Статистическая обработка данных проводилась методом описательного анализа с помощью программного пакета «Statistica 10.0» (StatSoft Inc, США).

Результаты

Распределение пациентов по гендерному признаку позволило определить отсутствие статистически значимого влияния пола на структуру заболеваемости в рамках исследуемой патологии. Так, при анализе медицинских карт стационарных больных среди заболевших мальчики составили 50,10%, девочки – 49,90% (274 и 273 детей соответственно). Возраст пациентов в выборке колебался от 1 мес. до 18 лет, средний возраст составил 7,08±5,50 лет (85,06±59,50 мес).

В соответствии с возрастными периодами детства [9] пациенты были распределены на пять групп (**табл. 1**).

Установлено, что на стационарном лечении находились преимущественно дети II возрастного периода, что в значительной степени обусловлено тяжестью состояния данных пациентов. Наряду с основным диагнозом «внебольничная пневмония» у 249 пациентов (45,70% соответственно) зарегистрированы сопутствующие заболевания, в т.ч.: отит, ринофарингит, аденоидит, ангина, ОРВИ, бронхит, герпесвирусные инфекции, бронхиальная астма и др. (**табл. 2**).

Продолжительность лечения больных (N=249) с сопутствующими заболеваниями варьировала от 3 до 47 сут. (11,80±4,22), стационарная терапия пациентов (N=297) без сопутствующей патологии была несколько короче с продолжительностью от 3 до 25 сут. (11,36±3,38).

Таким образом, значительное разнообразие клинических форм сопутствующих заболеваний, а также вариабельность и длительность сроков лечения обуславливают использование широкой номенклатуры лекарственных препаратов и приводят к весьма значимым затратам на лекарственное обеспечение применяемой терапии.

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

Таблица 1. Распределение пациентов.

Table 1. Patient characteristics.

Возрастной период	Границы возрастного периода	Количество больных, чел.	Удельный вес в выборке, %	Продолжительность лечения, сут.
I	До 1 года	26	4,75	10,50±3,93
II	1-3 лет	172	31,44	11,16±4,57
III	3-7 лет	86	15,72	10,96±3,29
IV	7-12 лет	137	25,05	11,67±2,94
V	12-18 лет	126	23,04	12,67±3,53

Проведенный анализ показал, что при лечении исследуемой патологии использовались 214 наименований лекарственных препаратов. Стоимость одного случая заболевания внебольничной пневмонией у детей колебалась в пределах от 506,62 до 40055,96 руб. (3555,82±204,05).

Общее количество назначенных препаратов варьировало от 2 до 21 наименования на одного больного и в среднем составило 7,49±3,55. Чаще остальных назначались препараты, влияющие на дыхательную систему (42,00%), и противомикробные (30,30%). Характеристика структуры потребления представлена в **таблице 3** [2].

Таблица 2. Распределение пациентов по структуре осложнений.

Table 2. Distribution of patients by complications.

№ п/п	Коды сопутствующих болезней	Число осложнений	Удельный вес в выборке, %
1	J00-J06	98	32,20
2	J20-J22	12	3,90
3	J30-J39	36	11,72
4	J40-J47	19	6,18
5	J95-J99	7	2,28
6	J90-J94	23	7,56
7	B25-B34	20	6,51
8	H60-H95	23	7,49
9	D50-D89	8	2,60
10	L00-L99	8	2,60
11	N30-N39	4	1,30
12	A30-A49	11	3,58
13	A70-A74	3	0,97
14	K55-K64	3	0,97
15	G80-G83	3	0,97
16	M05-M14	2	0,65
17	Q20-Q28	2	0,65
18	Прочие	25	8,14
19	ВСЕГО	307	100,00

Таблица 3. Структура потребления лекарственных препаратов.

Table 3. Groups of medications used by the treated patients.

№	АТХ группа	Количество наименований, ед.	Частота назначений, %	Удельный вес в стоимостных затратах, %	Удельный вес в номенклатуре, %
1	A	43	8,41	3,37	20,09
2	B	11	4,83	0,39	5,14
3	C	8	0,40	0,05	3,73
4	D	8	5,00	0,36	3,73
5	G	1	0,03	0,01	0,46
6	H	1	0,50	0,11	0,46
7	J	56	30,30	80,22	26,16
8	L	6	2,17	1,17	2,80
9	M	6	2,00	0,13	2,80
10	N	19	3,62	0,54	8,87
11	R	49	42,00	13,49	22,96
12	S	6	0,74	0,16	2,80
13	ИТОГО	214	100,00	100,00	100,00

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

Таблица 4. Структура потребления группы J01 «Антибактериальные препараты системного действия».

Table 4. "Systemic antibacterial drugs" (Group J01) used by the treated patients.

№	АТХ группа	Количество наименований, ед.	Частота назначений, %	Удельный вес в стоимостных затратах, %	Удельный вес в номенклатуре, %
1	J01D	23	64,54	77,22	48,97
2	J01F	10	20,62	10,55	21,28
3	J01C	5	0,44	0,23	10,63
4	J01G	2	10,31	3,11	4,25
5	J01B	2	3,21	6,60	4,25
6	J01M	2	0,17	0,08	4,25
7	J01X	2	0,62	2,20	4,25
8	J01E	1	0,09	0,01	2,12
9	Итого	47	100,00	100,00	100,00

Установлено, что по величине стоимостных затрат лидирующие позиции занимают две группы – противомикробные для системного действия и препараты, предназначенные для лечения дыхательной системы (80,22 и 13,49% соответственно).

Сходная картина выявлена и при анализе количества наименований лекарственных препаратов в отдельных группах, которая позволяет выделить категории противомикробных препаратов (26,16%), дыхательной системы (22,96%) и пищеварительного тракта (20,09%).

Углубленный анализ группы антибактериальных препаратов, которая составляет 83,92% номенклатуры противомикробных препаратов системного действия, показал, что потребляются, преимущественно, препараты группы J01D «Другие бета-лактамные антибактериальные препараты» (64,54%), удельный вес которых в стоимостных затратах составляет 77,22%, охватывая 48,97% номенклатуры, что вполне согласуется с современными клиническими рекомендациями (**табл. 4**) [8,10]. Важно подчеркнуть, что в структуре врачебных назначений преобладают цефалоспорины III поколения (цефтриаксон), при этом удельный вес потребления данного препарата достигает 62,50%.

Сравнительная оценка частоты назначений и стоимостных затрат позволяет выделить также группы J01F «Макролиды, линкозамиды и стрептограмины» (20,62 и 10,55% соответственно) и J01G «Аминогликозиды» (10,31 и 3,11% соответственно). Удельный вес данных групп в номенклатуре составляет 21,28 и 4,25% соответственно.

Оценка структуры потребления по видам лекарственных форм показала, что в педиатрической практике при лечении внебольничной пневмонии используются пероральные формы (преимущественно таблетки и капсулы), а также лекарственные формы для парентерального введения (порошки и лиофилизаты для приготовления растворов). При этом доля твердых лекарственных форм суммарно составляет 86,70% всех стоимостных затрат и 53,03% врачебных назначений (**рис. 1**).

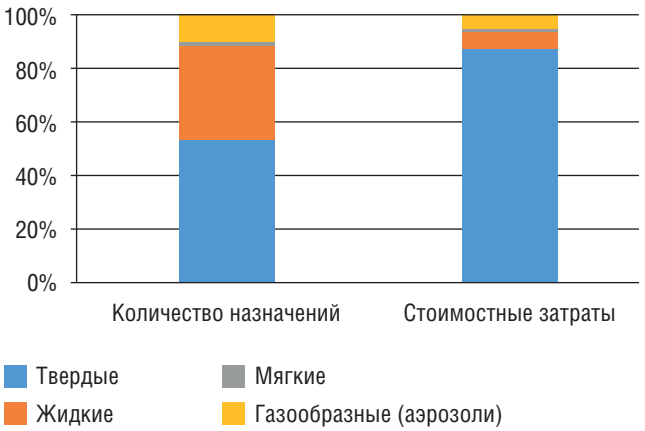


Рисунок 1. Структура потребления препаратов по видам лекарственных форм.

Figure 1. Dosage forms of medications used by the patients.

Заключение

Анализ потребления лекарственных препаратов в условиях стационарного лечения детей с внебольничной пневмонией позволил выделить группу J01D «Бета-лактамные антибактериальные препараты прочие» в виде твердых лекарственных форм как в структуре стоимостных затрат, так и по частоте врачебных назначений. Снижению расходуемых бюджетных средств в рамках лечения исследуемой патологии у пациентов будет способствовать оптимизация номенклатуры и объемов закупаемых медицинскими организациями лекарственных препаратов, что позволит обеспечить целевую эффективность терапии путем использования эффективных инструментов фармакоэкономики.

Литература:

1. Наркевич И. А. Научные основы нормирования медицинского имущества в Вооруженных силах Российской Федерации: автореф. дис. … докт. фарм. наук: 15.00.01 СПб. 2001; 39 с.

2. Реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/atc_tree.htm. Дата обращения: 03.02.2018.

3. Наркевич И. А., Немятых О. Д., Басакина И. И., Сиукаева Д. Д. Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов для педиатрической практики: фундаментальные основы и специфические особенности. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2016; 3(16): 194-201.

4. Наркевич И. А., Немятых О. Д., Кулдыркаева Е. В., Шумлянская В. Е., Сиукаева Д. Д. Система фармаконадзора: международный опыт и перспективы в России. Фармация. 2016; 7 (65): 3-7.

5. Сиукаева Д. Д., Баяндуров Д. А., Емелина О. С., Савельева Д. В., Павленко Н. И. Антибиотикотерапия внебольничной пневмонии в педиатрии: региональные аспекты. Молодая фармация – потенциал будущего. 2017; 912-917.

6. Сиукаева Д. Д., Немятых О. Д. Внебольничная пневмония в педиатрии: тактика фармакологической коррекции и центральные аспекты фармакоэкономики. Медицинский вестник Башкортостана. 2016; 6 (66): 11: 114-118.

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

7. Инфекционные болезни у детей: учебник для педиатрических факультетов медицинских вузов. Под ред. проф. В.Н. Тимченко. 4-е изд., испр. и доп. СПб. 2012; 623 с.

8. Баранов А.А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию скорой медицинской помощи при внебольничной пневмонии у детей. М. 2015; 12.

9. Покровский В.И. Возраст. Малая медицинская энциклопедия. М. 1991-96 гг.

10. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 20.12.2012 № 1213н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при пневмонии».

References:

1. Narkevich I.A. Scientific basis for rationing medical equipment in the Armed Forces of the Russian Federation. MD diss. [*Nauchnye osnovy normirovaniya meditsinskogo imuschestva v Vooruzhennyh silah Rossiyskoy Federatsii: avtoref. dis. … dokt. farm. Nauk.* (in Russian)] 15.00.01. SPb. 2001; 39 s.

2. The Register of Medicinal Products (in Russian). [Electronic resource]. URL: https://www.rlsnet.ru/atc_tree.htm. Accessed: 03.02.2018.

3. Narkevich I.A., Nemyatyh O.D., Basakina I.I., Siukaeva D.D. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennyh sredstv* (in Russian). 2016; 3 (16): 194-201.

4. Narkevich I.A., Nemyatyh O.D., Kuldyrkaeva E.V., Shumlyanskaya V.E., Siukaeva D.D. *Farmatsiya* (in Russian). 2016; 7 (65): 3-7.

5. Siukaeva D.D., Bayandurov D.A., Emelina O.S., Savel'eva D.V., Pavlenko N.I. *Molodaya farmatsiya – potentsial buduschego* (in Russian). 2017; 912-917.

6. Siukaeva D.D., Nemyatyh O.D. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana* (in Russian). 2016; 6 (66): 11: 114-118.

7. Infectious diseases in children: a textbook for pediatric faculties of medical universities. Ed. prof. V.N. Timchenko. 4 th ed., Rev. and additional [*Infektsionnye bolezni u detey: uchebnik dlya pediatricheskih fakul'tetov meditsinskih vuzov. Pod red. prof. V.N. Timchenko. 4-e izd., ispr. i dop.* (in Russian)]. SPb. 2012; 623 c.

8. Baranov A.A. Federal clinical guidelines for emergency medical care for community-acquired pneumonia in children [*Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu skoroy meditsinskoy pomoschi pri vnebol'nichnoy pnevmonii u detey* (in Russian)]. Moscow. 2015; 12.

9. Pokrovskiy V.I. Age. Small Medical Encyclopedia [Vozrast. Malaya meditsinskaya entsiklopediya (in Russian)]. Moscow. 1991-96.

10. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 12/12/2012 № 1213н "On the approval of the standard of primary health care for pneumonia" [*Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya RF ot 20.12.2012 № 1213n «Ob utverzhdenii standarta pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoschi pri pnevmonii*» (in Russian)].

Сведения об авторах:

Сиукаева Дина Динорьевна – ассистент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России. E-mail: siukaeva.dina@pharminnotech.com.

Наркевич Игорь Анатольевич – д. фарм. н. проф., заведующий кафедрой управления и экономики фармации, ФГОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России. E-mail: igor.narkevich@pharminnotech.com.

Тимченко Владимир Николаевич – д.м. н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей им. профессора М.Г. Данилевича, ФГОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. E-mail: timchenko220853@yandex.ru.

Немятых Оксана Дмитриевна – д. фарм. н., профессор кафедры управления и экономики фармации, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России. E-mail: oksana.nemyatyh@pharminnotech.com.

Маслова Наталья Анатольевна – клинический фармаколог, СПб ГБУЗ «Детская городская больница №2 Святой Марии Магдалины». E-mail: maslovanatal@yandex.ru.

About the authors:

Siukayeva Dina Dinoryevna – Assistant of the Department of Management and Economics Pharmacy, Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University. E-mail: siukaeva.dina@pharminnotech.com.

Narkevich Igor Anatolyevich – Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Department of Management and Economics Pharmacy, Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University. E-mail: igor.narkevich@pharminnotech.com.

Timchenko Vladimir Nikolayevich – Doctor of Pharmacy, Professor of the Department of Infectious diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich, Saint-Petersburg State University of Pediatrics. E-mail: timchenko220853@yandex.ru.

Nemyatykh Oksana Dmitriyevna – Doctor of Pharmacy, Professor of the Department of Management and Economics Pharmacy. Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical University. E-mail: oksana.nemyatyh@pharminnotech.com.

Maslova Natalya Anatolyevna – clinical pharmacologist, Childrens Saint Petersburg city hospital № 2 St. Mary Magdalene. E-mail: maslovanatal@yandex.ru.

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

© Коллектив авторов
ISSN 2070-4909
DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-013-022

Возможные методики определения порога готовности платить для принятия решений о финансировании технологий здравоохранения за счет бюджетных средств

Тепцова Т. С.[1], Безденежных Т. П.[2], Федяева В. К.[3,4], Мусина Н. З.[1,3,4], Хачатрян Г. Р.[3,4], Тарасов В. В.[1]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва 119048, Россия)
[2] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва (Хохловский пер., вл. 10, стр. 5, Москва 109028, Россия)
[3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации» (просп. Вернадского, д. 82, Москва 119571, Россия)
[4] Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский финансовый институт» Министерства финансов Российской Федерации (Настасьинский пер., д. 3 стр. 2, Москва127006, Россия)

Резюме

Цель – выявление возможной методики определения порога готовности платить (ПГП) и его предельной величины в рамках российской системы здравоохранения. Материалы и методы. ПГП рассчитывался методом оценки теневой цены бюджета (определение ПГП стороной предложения). Данный метод представляет собой эмпирическую оценку порога эффективности затрат, которая отражает предельную производительность системы здравоохранения, определенную на основании взаимосвязи между изменениями расходов на здравоохранение и достигнутыми результатами здравоохранения. Была оценена готовность государства платить за улучшение здоровья граждан на основании данных о численности населения РФ, смертности и продолжительности жизни в разрезе половозрастных групп, а также уровня государственных расходов. Стоимость предотвращенного года жизни с поправкой на нетрудоспособность (DALY) и стоимость сохраненного года жизни с поправкой на качество (QALY) были определены со стороны предложения, то есть они отражают стоимость, которую государство готово заплатить за улучшение здоровья населения страны при ограниченном бюджете. Описываемый подход использует данные о результатах работы системы здравоохранения страны в определенный период и затраты, понесенные в результате функционирования системы. Результаты. В рамках данного исследования было установлено, что стоимость одного дополнительно предотвращенного DALY составит 313 878,21 руб., а стоимость одного дополнительно сохраненного QALY – 365 060,31 руб. Заключение. Таким образом, ПГП за медицинские технологии в РФ, определенный методом оценки теневой цены бюджета, составит 313 878,21 руб. за один предотвращенный DALY и 365 060,31 руб. за один сохраненный QALY. Применительно к клинико-экономическому анализу медицинские технологии, инкрементальный показатель «затраты-эффективность» которых не превышает рассчитанные в данном исследовании показатели, могут быть оценены как экономически эффективные. Полученное пороговое значение носит рекомендательный характер. Медицинская технология может быть одобрена даже при ПГП выше рекомендованного уровня, поскольку в процессе формирования рекомендаций в отношении той или иной медицинской технологии могут учитываться другие преимущества по сравнению с технологиями сравнения.

Ключевые слова

Порог готовности платить, пороговое значение инкрементального показателя «затраты-эффективность», год сохраненной качественной жизни, год жизни с поправкой на нетрудоспособность, ICER, cost-effectiveness threshold, willingness-to-pay threshold.

Статья поступила: 09.07.2018 г.; **в доработанном виде:** 17.08.2018 г.; **принята к печати:** 19.09.2018 г.

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

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
Тепцова Т.С., Безденежных Т.П., Федяева В.К., Мусина Н.З., Хачатрян Г.Р., Тарасов В.В. Возможные методики определения порога готовности платить для принятия решений о финансировании технологий здравоохранения за счет бюджетных средств. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018; 11 (3): 013-022. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-013-022.

Determination of a willingness-to-pay threshold and decision-making in financing the healthcare technologies

Teptsova T.S.[1], Bezdenezhnyh T.P.[2], Fedyaeva V.K.[3,4], Musina N.Z.[1,3,4], Hachatryan G.R.[3,4], Tarasov V.V.[1]

[1] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (8-2 Trubetskaya, Str., Moscow 119048, Russia)

[2] Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Health of the Russian Federation (10-5 Khokhlovskii pereulok, Moscow 109028, Russia)

[3] Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Federal State Educational Institution of Higher Professional Education (82 Vernadskogo prospect, Moscow 119571, Russia)

[4] Research Financial Institution of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Federal State Budget Institution (3-2 Nastasyinsky pereulok, Moscow 127006, Russia)

Summary
The aim was to develop a methodology for determining the willingness to pay threshold (WTPT) and its upper limit value within the Russian health care system. Materials and methods. WTPT was calculated based on the shadow budget price (i.e. determining the WTPT by the suppling party). This method is an empirical assessment of the cost-effectiveness threshold that reflects the utmost productivity of the health care system, as determined from the relationship between changes in healthcare expenditure and health outcomes achieved. The state's willingness to pay for improving their citizens' healthcare was evaluated considering the population of the Russian Federation, mortality and life expectancy in different age and gender groups, as well as the volume of government spending. The cost of disability-adjusted life-year prevented (DALY) and the cost of quality-adjusted life-year saved (QALY) were determined by the suppling party, that is, they reflect the cost the state is willing to pay for improving the health of their population under conditions of limited budget. The described approach considers the performance of the country's healthcare system over a certain period and the costs incurred in functioning of the system. Results. As part of this study, it was found that the cost of one additionally prevented DALY would be 313,878.21 rubles, and the cost of one additionally saved QALY – 365,060.31 rubles. Conclusion. The WTPT for medical technologies in the Russian Federation, determined by estimating the shadow budget price will amount to 313,878.21 rubles for one prevented DALY and 365 060,31 rubles for one saved QALY. With regard to clinical and economic analysis, medical technologies with the incremental cost-effectiveness indicator not exceeding the one calculated in this study can be seen as cost-effective. The obtained threshold value is a recommendation. A medical technology can be approved even with a WTPT higher than the recommended level, because this specific technology may have additional advantages other than WTPT when compared with the reference technologies.

Key words
Disability-adjusted life-year prevented, quality-adjusted life-year saved, ICER, cost-effectiveness threshold, willingness-to-pay threshold.

Received: 09.07.2018; **in the revised form:** 17.08.2018; **accepted:** 19.09.2018.

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

All authors contributed equally to this article.

For citation
Teptsova T.S., Bezdenezhnyh T.P., Fedyaeva V.K., Musina N.Z., Hachatryan G.R., Tarasov V.V. Determination of a willingness-to-pay threshold and decision-making in financing the healthcare technologies. FARMAKOEKONOMIKA. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [*FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*]. 2017; 11 (3): 013-022 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-013-022.

Corresponding author
Address: 10-5 Khokhlovskii pereulok, Moscow 109028, Russia.
E-mail address: tatteptsova@gmail.com (Teptsova T.S.).

Введение

В настоящее время глобальной проблемой систем здравоохранения всех стран является ограниченность финансовых ресурсов. Крайне важным является рациональное использование бюджетных средств, выделяемых государством на оказание медицинской помощи и лекарственное обеспечение.

Инструментом, позволяющим принять решение о финансировании медицинских технологий в рамках ограниченного бюджета, является оценка технологий в здравоохранении (ОТЗ). Законодательное регулирование внедрения системы ОТЗ в РФ началось с принятия Федерального закона от 22.12.2014 № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств», где закреплено понятие «комплексная оценка лекарственного препарата». Процедура проведения комплексной оценки регламентируется Постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 №871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необ-

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

ходимых для оказания медицинской помощи». Проведение комплексной оценки является поддержкой принятия решений по включению лекарственных препаратов (ЛП) в ограничительные перечни и списки и способствует оптимизации расходов бюджетных средств при формировании программ лекарственного обеспечения. Важной составной частью комплексной оценки является клинико-экономический анализ.

Основным видом клинико-экономического анализа является анализ «затраты-эффективность». Расчет инкрементного показателя «затраты-эффективность» (англ. – incremental cost-effectiveness ratio, ICER), то есть стоимости одной добавленной единицы клинической эффективности за счет внедрения в практику оказания медицинской помощи новой технологии, является результатом анализа «затраты-эффективность». Расчет ICER должен производиться на основании данных о клинической эффективности каждой из сравниваемых медицинских технологий и данных о затратах, связанных с каждой из сравниваемых медицинских технологий.

В текущей практике принятия решений в области возмещения затрат на медицинские технологии во всем мире общепринятым показателем клинической эффективности является показатель продолжительности жизни с учетом ее качества (англ. – quality-adjusted life years, QALY). Кроме того, во многих странах релевантным показателем клинической эффективности является продолжительность жизни (количество сохраненных лет жизни), а также показатель количества лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности (англ. – disability-adjusted life years, DALY), – исход, разработанный Всемирным Банком и применяемый Всемирной организацией здравоохранения для оценки бремени заболевания. По сути, показатель DALY является обратным QALY и может быть определен как количество лет жизни, потерянных в результате нетрудоспособности [1]. Сумму всех DALY по популяции можно рассматривать как меру «разрыва» между текущим состоянием здоровья популяции и идеальной ситуацией, когда все население страны проживает всю ожидаемую продолжительность жизни без болезней и инвалидности.

Показатель ICER рассчитывается, как правило, как стоимость года сохраненной жизни или стоимость года качественной жизни (QALY). Он используется для содействия процессу принятия решений о включении в ограничительные перечни вмешательств, которые являются более дорогостоящими и более эффективными, чем их технология сравнения.

Однако ICER как таковой не позволяет сделать выводы о целесообразности включения вмешательства в ограничительные перечни. Для таких выводов требуется сравнение с определенным пороговым значением ICER, выше которого вмешательство будет считаться экономически неэффективным, поскольку дополнительные затраты на дополнительную единицу эффективности будут считаться слишком высокими [2]. Именно потому вводится понятие «порог готовности платить».

Порог готовности платить (ПГП) отражает ту дополнительную сумму в денежных единицах, которую государство готово заплатить за достижение определенного терапевтического эффекта или неких суррогатных точек для определенной категории пациентов [3]. Определение ПГП приведет к установлению той стоимости, которую государство будет готово заплатить за дополнительную эффективность.

Существуют различные методические подходы к определению ПГП [4]. Наименее известен в РФ метод оценки теневой цены бюджета (определение ПГП стороной предложения). Однако именно этот подход становится наиболее часто применяемым в зарубежных странах в настоящее время [5]. Суть подхода заключается в проведении эмпирической оценки порога эффективности затрат на основе методов эконометрического моделирования, которая отражает предельную производительность системы здравоохранения, определенную на основании взаимосвязи между изменениями расходов на здравоохранение и достигнутыми результатами здравоохранения, с учетом возможности направления дополнительных затрат как на экономически эффективные, так и на неэффективные вмешательства.

Стоимость предотвращенного года жизни с поправкой на нетрудоспособность (DALY) и стоимость сохраненного года жизни с поправкой на качество (QALY) могут быть определены со стороны предложения, то есть отражать, сколько государство готово заплатить за улучшение здоровья населения страны при ограниченном бюджете. Описываемый подход использует данные о результатах работы системы здравоохранения страны в определенный период и затраты, понесенные в результате функционирования системы. Теоретические основы определения ПГП со стороны предложения лежат в теории ранговых таблиц и оптимизационной теории в рамках здравоохранения [6]. На сегодняшний день существует лишь небольшое количество исследований, где ПГП измерен эмпирическим путем [5,7,8]. Для подобных исследований необходима детальная информация о состоянии здоровья населения (смертность, заболеваемость, ожидаемая продолжительность жизни) на региональных уровнях в разрезе основных нозологий по половозрастным группам, а также подробная информация о расходах на каждую из нозологий и половозрастных групп. В РФ консолидированная статистика по результатам работы системы здравоохранения отражает лишь общую смертность и ожидаемую продолжительность жизни населения в целом, поэтому эмпирическая оценка ПГП может быть проведена в соответствии с упрощенной методологией на основании имеющихся данных и хорошо изученной связи уровня государственных затрат на здравоохранение и уровня здоровья населения. В 2015 г. Международная организация по поддержке процесса принятия решений IDSI (англ. – International Decision Support Initiative) выпустила отчет [9], основной целью которого было продвижение принятия информированных решений о распределении ресурсов в здравоохранении путем применения методологии определения ПГП на основании ограниченных данных. Исследователями были рассчитаны стоимости DALY для стран с низким и средним уровнем дохода, в т.ч. для России ($688-914 за один предотвращенный DALY, что соответствует 50 143-66 614 руб. по курсу Центробанка РФ на 31 декабря 2015 г.).

Основой представленной в отчете методологии стали исследования о взаимосвязи затрат на здравоохранение и уровня здоровья граждан страны. В первом исследовании Bokhari с соавт. (2007) [10] проанализированы данные 127 стран о государственных затратах на здравоохранение, уровне смертности в возрасте до 5 лет и материнской смертности с использованием эконометрических методов моделирования. В данном исследовании была выявлена статистически значимая зависимость между уровнем государственных расходов на здравоохранение и показателями смертности. В исследовании Moreno-Serra с соавт. (2015) [11] были проанализированы данные 153 стран с использованием аналогичной методологии, и авторы пришли к таким же выводам. Набор данных из двух вышеупомянутых исследований был повторно проанализирован исследователями IDSI, а данные о зависимости показателей детской и взрослой смертности в отношении изменения уровня государственных расходов были положены в основу отчета. В **таблице 1** представлены результаты анализа зависимости различных показателей смертности от увеличения государственных расходов на здравоохранение на 10%.

Таким образом, увеличение государственных расходов на 10% в среднем ведет к снижению детской смертности в возрасте до 5 лет на 3,3%, смертности взрослого населения – на 1,8% вне зависимости от пола. Данные показатели зависимости показателей смертности от расходов системы здравоохранения были в дальнейшем использованы нами для расчета более точных показате-

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

Таблица 1. Зависимость показателей смертности относительно государственных расходов на здравоохранение.

Table 1. Relation between the mortality rates and public healthcare spending.

Показатель / Parameter	Изменение показателя смертности, % / Change in the mortality rate
Смертность до 5 лет / Mortality at an age <5 yrs	–3,3
Смертность, мужчины / Mortality, men	–1,8
Смертность, женщины / Mortality, women	–1,8

лей стоимости предотвращенного DALY, а также сохраненного QALY на основании методологии, представленной в отчете [9].

Цель исследования – проведение расчета ПГП за один дополнительно предотвращенный DALY и за один дополнительно сохраненный QALY в рамках системы здравоохранения РФ.

Материалы и методы

Для расчетов использовались данные сайта Федеральной государственной службы статистики, Министерства финансов РФ [12] и базы данных о смертности mortality.org.

Расчет стоимости одного предотвращенного года жизни с поправкой на нетрудоспособность

Для определения влияния изменений уровня государственных расходов на здравоохранение на показатели здоровья населения необходима информация о количестве смертей, которые были предотвращены в результате изменения расходов системы здравоохранения. На основании данных о количестве предотвращенных смертей имеется возможность рассчитать количество лет жизни (англ. – life years lived, YLL), сохраненных при увеличении расходов системы здравоохранения. Сохраненные годы жизни, как показатель смертности в комбинации с данными о годах жизни, прожитых в состоянии нетрудоспособности (англ. – life years lived with disability, YLD), как показатель заболеваемости, дают в сумме количество DALY (формула (1)).

$$(1) \qquad DALY = YLL_{\text{сохраненные}} + YLD_{\text{предотвращенные}},$$

где DALY – предотвращенные годы жизни с поправкой нетрудоспособность; $YLL_{\text{сохраненные}}$ – сохраненные годы жизни; $YLD_{\text{предотвращенные}}$ – количество лет, прожитых в состоянии нетрудоспособности.

Рассмотрим процесс расчета количества DALY поэтапно. На начальном этапе было рассчитано количество сохраненных лет жизни на основании количества смертей в каждой из возрастных групп при текущем уровне расходов на систему здравоохранения.

Количество смертей в каждой возрастной группе вычислялось как произведение показателя смертности и количества лиц, находящихся в настоящий момент в каждой возрастной группе, согласно формуле (2).

$$(2) \qquad \text{Количество смертей_до}_{ig} = \text{Смертность_до} \times \text{население}_{ig},$$

где ig – половозрастная группа; количество смертей_до – количество смертей до гипотетического изменения государственных расходов на здравоохранение в РФ на 1%; смертность_до – показатель смертности, представлявший собой отношение случаев смерти на 1 000 человек населения до гипотетического изменения государственных расходов на здравоохранение; население – население РФ в определенный период.

Далее необходимо было рассчитать, как изменяются показатели смертности в каждой из половозрастных групп населения после гипотетического изменения уровня расходов на систему здравоохранения на основании данных о зависимости показателей смертности от уровня расходов на здравоохранение.

Представленные в **таблице 1** данные о зависимости показателей смертности в зависимости от уровня расходов на здравоохранения представляются обладающими высоким уровнем достоверности, поскольку были получены независимо в двух крупных исследованиях [9,10], поэтому они были использованы для определения уровня смертности после гипотетического изменения уровня государственных расходов на здравоохранение. Так, нами было сделано допущение, что смертность после увеличения уровня финансирования на 1% снижается на 0,33% для детей до 5 лет и на 0,18% для взрослого населения (формула (3)).

$$(3) \qquad \text{Смертность_после} = \text{Смертность_до} - (\text{Смертность_до} \times k_{\text{зависимости ig}}),$$

где ig – половозрастная группа; сметрность_после – показатель смертности, выраженный отношением случаев смерти на 1 000 человек населения после гипотетического изменения государственных расходов на здравоохранение на 1%; смертность_до – показатель смертности, выраженный отношением случаев смерти на 1 000 человек населения до гипотетического изменения государственных расходов на здравоохранение; $k_{\text{зависимости ig}}$ – коэффициент зависимости показателей смертности от изменения государственных расходов на здравоохранение.

Далее было рассчитано количество смертей в разрезе половозрастных групп после изменения уровня расходов на здравоохранение.

Количество смертей в каждой половозрастной группе после гипотетического изменения государственных расходов на здравоохранение вычисляется как произведение показателей смертности и количества лиц в каждой половозрастной группе согласно формуле (4).

$$(4) \qquad \text{Количество смертей_после}_{ig} = \text{Смертность_после} \times \text{население}_{ig},$$

где ig – половозрастная группа; количество смертей_после$_{ig}$ – количество смертей после гипотетического изменения государственных расходов на здравоохранение в РФ на 1%; сметрность_после – показатель смертности, выраженный отношением случаев смерти на 1 000 человек населения после гипотетического изменения государственных расходов на здравоохранение на 1%; население – население РФ в определенный период.

Затем было рассчитано количество предотвращенных смертей в каждой из половозрастных групп после гипотетического увеличения уровня государственных расходов на здравоохранение.

Общее количество предотвращенных смертей по половозрастным группам вычисляется как разница в количестве смертей до и после гипотетического увеличения уровня государственных расходов на здравоохранение (формула (5)).

$$(5) \qquad \text{Количество смертей_предотвращенные}_{ig} = \text{Количество смертей_до}_{ig} - \text{Количество смертей_после}_{ig},$$

где ig – половозрастная группа; количество смертей_предотвращенные$_{ig}$ – количество предотвращенных смертей вследствие увеличения расходов на здравоохранение на 1%; количество смертей_до$_{ig}$ – количество смертей до гипотетического изменения государственных расходов на здравоохранение в РФ на 1%; количество смертей_после$_{ig}$ – количество смертей после гипотетического изменения государственных расходов на здравоохранение в РФ на 1%.

Далее осуществлялся расчет количества сохраненных лет жизни, возникших в результате гипотетического увеличения государственных расходов на здравоохранение на 1%.

Для расчета количества сохраненных лет жизни были использованы данные об ожидаемой продолжительности жизни в зависимости от возраста (условная продолжительность жизни, УПЖ).

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

Количество сохраненных лет жизни вычислялось как произведение количества предотвращенных смертей в каждой половозрастной группе и на ожидаемую в данном возрасте продолжительность жизни с последующим суммированием по всем половозрастным группам согласно формуле (6).

$$(6) \quad YLL_{сохраненные} = \sum_{i=1} Количество\ смертей_предотвращенные_{ig} \times УПЖ_{ig},$$

где ig – половозрастная группа; $YLL_{сохраненные}$ – дополнительно сохраненные годы жизни; количество смертей_предотвращенные – количество предотвращенных смертей вследствие увеличения расходов на здравоохранение на 1%; УПЖ – услов ная продолжительность жизни в зависимости от возраста.

Изменения в расходах на здравоохранение сказываются не только на выживаемости, но и на заболеваемости [4]. Поэтому, помимо оценки влияния изменения уровня государственных расходов на здравоохранение на выживаемость, необходимо учесть их влияние на заболеваемость. Государственные расходы на здравоохранение могут влиять на уровень заболеваемости населения напрямую и косвенно. Прямое влияние увеличения расходов проявляется через профилактику и лечение заболеваний. Косвенное влияние расходов возникает за счет изменения уровня смертности. Ожидаемо, что человек, смерть которого была предотвращена вследствие медицинского вмешательства, не будет полностью работоспособен, поскольку смертность обычно является результатом хронических или инфекционных заболеваний, которые, как правило, приводят к некоторому уровню нетрудоспособности.

Ввиду отсутствия в РФ достаточных данных для проведения анализа заболеваемости по всем основным нозологиям (заболеваемость по основным группам заболеваний в разрезе половозрастных групп в контексте настоящего исследования) представляется возможным сделать допущение о переходе от показателя смертности к показателю заболеваемости.

Для применения данного метода необходимо знать отношение общего количества лет, прожитых с нетрудоспособностью (YLD), для всего населения к общему количеству лет жизни (YLL) для всего населения. В рамках проекта «Глобальное бремя болезни» (англ. – Global Burden of Disease, GBD) [13] были получены данные по количеству YLD по всем странам, в т.ч. и для РФ. Оценка общего количества лет жизни может быть вычислена как произведение количества человек в каждой из половозрастных групп и ожидаемой продолжительности жизни в каждой из половозрастных групп.

Для расчета количества лет, прожитых в состоянии нетрудоспособности, было вычислено количество лет жизни в каждой из половозрастных групп согласно формуле (7).

$$(7) \quad YLL_{общее} = \sum_{i=1} (население_{ig} \times УПЖ_{ig}),$$

где ig – половозрастная группа; $YLL_{общее}$ – общее число лет жизни в стране; население – население РФ в определенном периоде; УПЖ – условная продолжительность жизни в зависимости от возраста.

Далее определялось соотношение общего количества YLD к общему количеству YLL, рассчитывающееся по формуле (8).

$$(8) \quad \gamma = \frac{YLD_{общие}}{YLL_{общие}},$$

где γ – соотношение общего количества YLD к общему количеству YLL; $YLL_{общее}$ – общее число лет жизни, прожитых населением в стране; $YLD_{общее}$ – общее число лет, прожитых населением в состоянии нетрудоспособности.

Затем было рассчитано количество YLD согласно формуле (9) на основании допущения о пропорциональности влияния увеличения расходов на здравоохранение на заболеваемость и смертность населения.

$$(9) \quad YLD_{прямой\ эффект} = YLL_{сохраненные} \times \gamma,$$

где $YLD_{прямой\ эффект}$ – предотвращенное количество лет, прожитых с нетрудоспособностью за счет снижения смертности; γ – соотношение общего количества YLD к общему количеству YLL; $YLL_{сохраненные}$ – сохраненные годы жизни.

Помимо прямого влияния увеличения расходов на заболеваемость, необходимо учесть непрямой эффект, связанный с предотвращением смертей (выживаемостью). Очевидно, что смерть не может быть предотвращена навсегда, но ее наступление может быть отложено на некоторое время с помощью медицинских вмешательств. При расчете количества сохраненных лет жизни используется ожидаемая продолжительность жизни для всего населения. Данный расчет подразумевает, что каждый сохраненный YLL будет прожит в полной трудоспособности, что не может соответствовать действительности. Таким образом, необходимо скорректировать количество сохраненных лет жизни на уровень заболеваемости в стране.

Данные проекта GBD по уровню YLD [13] рассчитаны с учетом распространенности заболеваний и на основании коэффициентов нетрудоспособности, связанных с этими заболеваниями. Общее количество YLD, взвешенное на население страны, обеспечивает оценку среднего уровня здоровья населения на душу населения. Согласно данным проекта в 2014 г. в РФ было зафиксировано 18 984 442,57 YLD.

Далее рассчитывалось количество YLD на душу населения на основании данных описанных выше источников согласно формуле (10).

$$(10) \quad YLD_{на\ душу\ населения} = \frac{YLD_{общие}}{население},$$

где $YLD_{на\ душу\ населения}$ – количество лет, прожитых с нетрудоспособностью в РФ в 2014 г. на душу населения; $YLD_{общее}$ – общее число лет, прожитых в нетрудоспособности; население – население РФ в определенном периоде.

Размер корректировки сохраненных лет жизни на фактор нетрудоспособности в эти годы рассчитывается по формуле (11).

$$(11) \quad YLD_{косвенный\ эффект} = YLL_{сохраненные} \times YLD_{на\ душу\ населения},$$

где $YLD_{косвенный\ эффект}$ – размер корректировки сохраненных лет жизни для учета фактора нетрудоспособности; $YLL_{сохраненные}$ – сохраненные годы жизни; $YLD_{на\ душу\ населения}$ – количество лет, прожитых с нетрудоспособностью в РФ в определенном периоде на душу населения.

Количество предотвращенных YLD необходимо уменьшить на размер корректировки сохраненных лет жизни, так как сохраненные годы жизни годы будут прожиты населением не в полном здоровье, а с некоторой корректировкой по степени нетрудоспособности (формула (12)).

$$(12) \quad YLD_{предотвращенные} = YLD_{прямой\ эффект} - YLD_{косвенный\ эффект},$$

где $YLD_{предотвращенные}$ – общее количество лет, прожитых с нетрудоспособностью; $YLD_{прямой\ эффект}$ – предотвращенное количество лет, прожитых с нетрудоспособностью за счет снижения смертности; $YLD_{косвенный\ эффект}$ – размер корректировки сохраненных лет жизни для учета фактора нетрудоспособности.

Расчет стоимости одного дополнительного сохраненного года жизни с поправкой на качество

По аналогии с расчетом DALY увеличение государственных расходов на здравоохранение должно влиять как на выживаемость (увеличивая продолжительность жизни), так и на заболеваемость (улучшая качество жизни) населения страны.

Для расчета дополнительно сохраненных лет жизни с поправкой на качество необходима информация о количестве сохранен-

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

Таблица 2. Центральные тенденции показателей качества жизни населения стран, в которых проведены исследования оценки полезности состояний здоровья [15].

Table 2. Major trends in the quality of life among the populations in countries that have conducted studies assessing the usefulness of health conditions [15].

Страна / Country	Среднее значение качества жизни / Quality of life, average value	Стандартное отклонение / Standard deviation	Минимум / Minimum	Максимум / Maximum
Канада / Canada	0,698	0,208	0,019	0,949
Англия / UK	0,713	0,229	–0,117	1,000
Япония / Japan	0,699	0,176	0,161	1,000
Корея / Korea	0,704	0,173	0,172	1,000
Нидерланды / Netherlands	0,622	0,273	–0,289	0,953
Уругвай / Uruguay	0,818	0,147	0,240	1,000
Дания / Denmark	0,677	0,175	0,083	1,000
Франция / France	0,604	0,268	–0,169	1,000
Германия / Germany	0,742	0,202	0,069	1,000
Япония / Japan	0,665	0,132	0,127	1,000
Нидерланды / Netherlands	0,658	0,212	0,088	1,000
Испания / Spain	0,666	0,241	–0,198	1,000
Таиланд / Thailand	0,570	0,199	–0,124	1,000
Великобритания / UK	0,610	0,235	–0,107	1,000
США / USA	0,714	0,158	0,188	1,000
Зимбабве / Zimbabwe	0,710	0,131	0,303	0,900

ных лет жизни, рассчитанное нами ранее согласно формуле (6), и качестве жизни людей в эти сохраненные годы жизни. Дополнительно сохраненные годы жизни не будут прожиты в состоянии полного здоровья, поэтому необходимо выполнить корректировку количества сохраненных лет жизни на коэффициенты полезности различных состояний здоровья. Однако, помимо прямого эффекта на предотвращение смерти и сохраненные годы жизни, необходимо учесть эффект увеличения уровня государственных расходов на здравоохранение на снижение общей заболеваемости населения.

Наиболее часто используемым способом определения полезности состояний здоровья является опросник EQ-5D [14], тарифы для которого на сегодняшний день были определены для некоторых стран.

В РФ подобные исследования на данный момент проведены не были и, как следствие, оценить качество сохраненных лет жизни в зависимости от увеличения государственных расходов на здравоохранение в контексте российской системы здравоохранения не представляется возможным. Однако, с целью проведения настоящего исследования, возможно использование показателей качества жизни населения других стран. Нами было сделано предположение о том, что средний показатель качества жизни населения тех стран, для которых доступны результаты исследований, соответствует среднему качеству жизни в РФ.

В **таблице 2** приведена информация о мерах центральных тенденций полезностей состояний здоровья населения для стран с доступными данными о качестве жизни населения [15].

Исходя из данных, приведенных в таблице 2, среднее значение полезности состояния здоровья общей популяции в РФ может считаться равным 0,679.

Таким образом, общее количество сохраненных лет жизни с поправкой на ее качество рассчитывается по формуле (13).

$$(13) \qquad QALY_{прямой} = LLY_{сохраненные} \times средняя\ полезность_{до},$$

где $QALY_{прямой}$ – количество дополнительно сохраненных тем жизни с поправкой на качество за счет снижения смертности; средняя $полезность_{до}$ – среднее значение полезности качества всех стран, где было проведено исследование по методологии EuroQol, $LLY_{сохраненные}$ – сохраненные годы жизни.

Таблица 3. Количество смертей до гипотетического изменения государственных расходов на здравоохранение.

Table 3. The number of deaths before a hypothetical change in public health spending.

Возрастная группа / Age group	Женщины, человек / Number of women	Мужчины, человек / Number of men	Все население, человек / Total population
0	6 083	7 972	14 055
1-4	1 359	1 765	3 124
5-9	726	1 094	1 820
10-14	718	1 283	2 002
15-19	1 626	3 852	5 478
20-24	3 026	11 358	14 385
25-29	6 550	22 436	28 986
30-34	10 303	33 524	43 826
35-39	12 931	40 465	53 396
40-44	14 449	41 159	55 607
45-49	18 152	48 854	67 006
50-54	30 867	78 902	109 769
55-59	45 493	102 032	147 526
60-64	58 884	117 994	176 879
65-69	53 658	84 337	137 995
70-74	88 187	93 758	181 945
75-79	149 287	114 229	263 516
80-84	166 788	80 998	247 786
85-89	165 911	51 024	216 934
90-94	59 239	11 232	70 471
95-99	15 177	2 554	17 731
100-104	2 500	398	2 898
105-109	167	30	196
110+	5	1	6
Итого / Total	912 085	951 253	1 863 338

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

Таблица 4. Показатели смертности после гипотетического изменения государственных расходов на здравоохранение на 1%.

Table 4. Mortality rates after a hypothetical change in government healthcare spending by 1%.

Возрастная группа / Age group	Женщины / Women	Мужчины / Men
0	0,0066171	0,0082158
1-4	0,0003967	0,0004884
5-9	0,0001937	0,0002785
10-14	0,0002156	0,0003663
15-19	0,0004781	0,0010801
20-24	0,0006179	0,0022310
25-29	0,0010541	0,0035436
30-34	0,0017608	0,0057496
35-39	0,0023777	0,0077900
40-44	0,0028748	0,0086793
45-49	0,0037572	0,0111739
50-54	0,0051098	0,0152804
55-59	0,0075883	0,0219045
60-64	0,0111699	0,0319514
65-69	0,0165661	0,0413564
70-74	0,0282031	0,0601346
75-79	0,0471520	0,0832369
80-84	0,0874952	0,1182817
85-89	0,1455156	0,1673043
90-94	0,2327922	0,2522661
95-99	0,3565840	0,3494898
100-104	0,4181100	0,3666229
105-109	0,4635880	0,3888628
110+	0,5737943	1,2826032

Для учета косвенного эффекта по аналогии с расчетом YLD по формуле (8) необходимо принять во внимание снижение общей заболеваемости населения, так как многие заболевания не приводят к смерти, а лишь снижают качество жизни пациента в различной степени. Чтобы отразить повышение качества жизни в целом для всего населения, необходимо сделать допущение, что зависимость показателей качества жизни от изменения уровня государственных расходов на здравоохранение соответствует зависимости показателей смертности, использованных при расчете количества сохраненных лет жизни. Так как показатели детской смертности и взрослой смертности различаются, нами принято решение использовать показатели зависимости смертности от уровня государственных расходов на здравоохранение для взрослого населения, поскольку они составляют большую часть популяции. В результате показатель полезности после гипотетического изменения в расходах составил 0,679×1,0018=0,681.

Косвенный эффект уменьшения заболеваемости рассчитывается путем нахождения разницы между общим количеством лет качественной жизни до и после улучшения ее качества за счет увеличения государственных расходов на здравоохранение (формула (14)).

$$(14) \quad QALY_{косвенный} = YLL_{общие} \times средняя\ полезность_{после} - YLL_{общие} \times средняя\ полезность_{до},$$

где $QALY_{косвенный}$ – дополнительные годы жизни с поправкой на качество, полученные в результате снижения общей заболеваемости населения; $YLL_{общие}$ – общие годы жизни; средняя $полезность_{до}$ – среднее значение полезности качества всех стран, где было проведено исследование по методологии EuroQol; средняя $полезность_{после}$ – значение полезности, повышенное после увеличения государственных расходов на здравоохранение.

Таблица 5. Количество смертей после гипотетического увеличения уровня государственных расходов на здравоохранение на 1%.

Table 5. The number of deaths after a hypothetical increase in public healthcare spending by 1%.

Возрастная группа / Age group	Женщины, человек / Number of women	Мужчины, человек / Number of men	Все население, человек / Total population
0	6063	7946	14009
1-4	1354	1759	3113
5-9	724	1092	1816
10-14	717	1281	1998
15-19	1624	3845	5469
20-24	3021	11338	14359
25-29	6538	22396	28907
30-34	10284	33463	43747
35-39	12908	40392	53300
40-44	14423	41085	55508
45-49	18119	48766	66885
50-54	30812	78760	109572
55-59	45412	101849	147261
60-64	58778	117782	176560
65-69	53561	84186	137747
70-74	88028	93590	181618
75-79	149019	114023	263042
80-84	166487	80852	247339
85-89	165612	50932	216544
90-94	59132	11212	70344
95-99	15150	2549	17699
100-104	2495	397	2892
105-109	166	30	196
110+	5	1	6
Итого / Total	910432	949526	1 859958

Объединив влияние косвенного и прямого эффекта увеличения расходов на 1%, получаем:

$$(15) \quad QALY_{сохраненные} = QALY_{прямой} + QALY_{косвенный},$$

где $QALY_{сохраненные}$ – общее количество сохраненных лет жизни с поправкой на качество; $QALY_{прямой}$ – количество дополнительно сохраненных лет жизни с поправкой на качество за счет снижения смертности; $QALY_{косвенный}$ – дополнительные годы жизни с поправкой на качество, полученные в результате снижения общей заболеваемости населения.

Результаты

Расчет стоимости одного предотвращенного года жизни с поправкой на нетрудоспособность

В **таблице 3** представлены результаты расчета количества смертей по половозрастным группам, рассчитанные согласно формуле (2) на основании данных о смертности и численности населения Российской Федерации по состоянию на 2014 г.

Таким образом, общее количество смертей до гипотетического изменения государственных расходов на здравоохранение в РФ составило 1 863 338 человек.

Результаты расчетов уровня изменения показателей смертности при изменении расходов на здравоохранение согласно формуле (3) представлены в **таблице 4**.

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

Таблица 6. Количество предотвращенных смертей в разрезе половозрастных групп в результате увеличения государственных расходов на здравоохранение на 1%.

Table 6. The number of prevented deaths in different sex and age groups as a result of an increase in public healthcare spending by 1%.

Возрастная группа / Age group	Женщины, человек / Number of women	Мужчины, человек / Number of men	Все население, человек / Total population
0	20	26	46
1-4	4	6	10
5-9	1	2	3
10-14	1	2	3
15-19	3	7	10
20-24	5	20	25
25-29	12	40	52
30-34	19	60	79
35-39	23	73	96
40-44	26	74	100
45-49	33	88	121
50-54	56	142	198
55-59	82	184	266
60-64	106	212	318
65-69	97	152	249
70-74	159	169	328
75-79	269	206	475
80-84	300	146	446
85-89	299	92	391
90-94	107	20	127
95-99	27	5	32
100-104	4	1	5
105-109	0	0	0
110+	0	0	0
Итого / Total	1 653	1 727	3 380

В **таблице 5** представлено количество смертей после гипотетического изменения государственных расходов на здравоохранение в РФ на 1%.

Таким образом, общее количество смертей после гипотетического изменения государственных расходов на здравоохранение в РФ на 1% составило 1 859 958.

Результаты расчетов общего количества предотвращенных смертей по половозрастным группам представлено в **таблице 6**.

Таким образом, вследствие гипотетического увеличения финансирования система здравоохранения на 1% может быть предотвращено 3 380 смертей.

Результаты расчета дополнительно сохраненных лет жизни представлены в **таблице 7**.

Таким образом, в результате гипотетического увеличения государственных расходов на здравоохранение на 1% может быть дополнительно сохранено 52 027,86 лет жизни населения РФ.

Результаты расчета общего числа лет жизни в РФ в 2014 г. представлены в **таблице 8**.

Таким образом, общее число лет жизни в РФ в 2014 г. составило 27 829 258,7 лет.

Согласно данным GBD [12], общее количество YLD в РФ в 2014 г. для всего населения составило 19 025 342,25 лет, таким образом, соотношение общих YLD к YLL составляет 0,68.

Прямой эффект от увеличения государственных расходов на здравоохранение на 1% поможет предотвратить 35 568,59 лет, прожитых с нетрудоспособностью, для населения РФ.

Таблица 7. Количество сохраненных лет жизни в результате увеличения государственных расходов на здравоохранение на 1%.

Table 7. The number of life-years saved as a result of an increase in government healthcare spending by 1%.

Возрастная группа / Age group	Женщины, человек / Number of women	Мужчины, человек / Number of men	Всего, лет / Total, yrs
0	1 675,34	1 902,84	3 578,19
1-4	321,17	358,04	679,20
5-9	94,25	117,03	211,27
10-14	80,58	118,81	199,39
15-19	170,30	352,14	522,43
20-24	340,56	1 002,58	1 343,14
25-29	614,31	1 654,17	2 268,48
30-34	858,38	2 153,30	3 011,67
35-39	910,64	2 211,96	3 122,59
40-44	929,53	1 994,68	2 924,22
45-49	1 089,58	2 232,50	3 322,08
50-54	1 575,74	3 048,87	4 624,61
55-59	1 910,88	3 142,66	5 053,54
60-64	2 068,05	3 068,97	5 137,03
65-69	1 293,53	1 518,24	2 811,77
70-74	2 413,58	1 987,21	4 400,79
75-79	2 213,26	1 399,78	3 613,05
80-84	2179,31	924,99	3 104,30
85-89	1 306,80	348,30	1 655,10
90-94	308,47	58,74	367,21
95-99	58,25	10,23	68,47
100-104	7,47	1,22	8,69
105-109	0,50	0,10	0,60
110+	0,02	0,00	0,02
Итого / Total	22 420,50	29 607,36	52 027,86

Используя данные GBD и численность населения страны на 2014 г., можно вычислить бремя нетрудоспособности, которое составит 0,132 YLD на душу населения.

Размер корректировки сохраненных лет жизни на фактор нетрудоспособности в связи с бременем заболеваний в среднем по стране составил 6 905,27 YLD.

Таким образом, общее количество предотвращенных лет жизни с учетом нетрудоспособности составит 28 663,32 YLD.

С использованием формулы (1) было рассчитано общее количество предотвращенных лет жизни с нетрудоспособностью в РФ в 2014 г. после гипотетического изменения государственных расходов на 1%, которое составило 80 691,16 DALY.

Согласно данным Министерства Финансов РФ, бюджет здравоохранения в 2014 г. составил 2 532 719 808 740 руб. На основании показателей зависимости уровня смертности от изменения уровня государственных расходов на здравоохранение нами было рассчитано число предотвращенных DALY в результате увеличения финансирования на 1%.

Таким образом, дополнительно затратив 25 327 198 087,40 руб. (2 532 719 808 740 рублей × 1%), было предотвращено 80 691,16 DALY. Следовательно, стоимость одного предотвращенного DALY составила 313 878,21 руб.

Расчет стоимости одного дополнительного сохраненного года жизни с поправкой на качество (QALY)

С использованием результатов расчетов согласно формуле (6) и среднего значения полезности состояний здоровья был рассчитан прямой эффект от увеличения уровня государственных расхо-

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

Таблица 8. Общее количество лет жизни в России в 2014 г.

Table 8. Total number of life-years among the population of Russia in 2014.

Возрастная группа / Age group	Женщины, человек / Number of women	Мужчины, человек / Number of men	Всего / Total YLL
0	507 679,8	576 618,7	1 084 298,5
1-4	97 323,2	108 496,5	205 819,7
5-9	52 359,0	65 014,9	117 373,9
10-14	44 764,9	66 008,0	110 772,9
15-19	94 609,9	195 631,2	290 241,1
20-24	189 200,3	556 990,5	746 190,8
25-29	341 280,6	918 983,7	1 260 264,3
30-34	476876,1	1196275,9	1 673 152,0
35-39	505 908,5	1 228 864,4	1 734 772,9
40-44	516 406,4	1 108 157,6	1 624 564,0
45-49	605 323,4	1 240 278,2	1 845 601,6
50-54	875 410,1	1 693 817,7	2 569 227,9
55-59	1 061 599,0	1 745 922,2	2 807 521,2
60-64	1 148 919,3	1 704 985,1	2 853 904,4
65-69	718 627,6	843 465,2	1 562 092,8
70-74	1 340 876,0	1 104 006,3	2 444 882,3
75-79	1 229 591,2	777 657,5	2 007 248,7
80-84	1 210 728,9	513 881,9	1 724 610,7
85-89	726 002,6	193 498,6	919 501,2
90-94	171 370,8	32 632,9	204003,7
95-99	32 359,9	5 681,2	38041,1
100-104	4 150,7	677,8	4 828,4
105-109	278,2	53,6	331,8
110+	10,9	2,1	12,9
Итого / Total	11 951 657,2	15 877 601,5	27 829 258,7

дов на здравоохранение на 1% на количество лет с поправкой на качество 35 346,42 QALY. При этом косвенный эффект увеличения расходов привел к сохранению дополнительных 34 031,70 QALY.

Общее количество сохраненных лет жизни с поправкой на качество в РФ в 2014 г. после гипотетического изменения государственных расходов на 1% составило 69 378,12 QALY. Таким образом, дополнительно затратив 25 327 198 087,40 руб. (2 532 719 808 740 рублей × × 1%), было дополнительно сохранено 69 378,12 QALY. Следовательно, стоимость одного дополнительного QALY составила 365 060,31 руб.

Заключение

Таким образом, в исследовании была проведена оценка государства готовности платить за улучшение здоровья граждан на основании данных о численности населения РФ, смертности и продолжительности жизни в разрезе половозрастных групп, а также уровне государственных расходов. Результатом стали рассчитанные предельные стоимости дополнительно сохраненного года жизни с поправкой на нетрудоспособность и дополнительно предотвращенного года с поправкой на качество. Стоимость одного дополнительно предотвращенного DALY составила 313 878,21 руб., а стоимость одного дополнительно сохраненного QALY составила 365 060,31 руб. Таким образом, ПГП за медицинские технологии в РФ, определенный методом оценки теневой цены бюджета, составит 313 878,21 руб. за один предотвращенный DALY и 365 060,31 руб. за один сохраненный QALY. Применительно к клинико-экономическому анализу медицинские технологии, инкрементальный показатель «затраты-эффективность» которых не превышает рассчитанные в данном исследовании показатели, могут быть оценены как экономически эффективные.

Полученное значение ПГП за один предотвращенный DALY сопоставимо с ПГП, определенным в отчете Международной организации по поддержке процесса принятия решений 2015 г. [9] для следующих стран (для сопоставимости значение ПГП были переведены в рубли согласно курсу Центробанка РФ на 1 октября 2018 г.): Венгрия – 257 180,74 руб., Турция – 147 513,26 руб., Хорватия – 333 856,15 руб., Эстония – 181 685,96 руб.

Необходимо отметить, что полученное пороговое значение клинико-экономической эффективности носит рекомендательный характер. Медицинская технология может быть одобрена даже при ПГП выше рекомендованного уровня, поскольку в процессе формирования рекомендаций в отношении той или иной медицинской технологии могут учитываться другие преимущества по сравнению с технологиями сравнения. В частности, важными факторами могут быть степень тяжести, редкость заболевания, влияние на бюджет, значительное продление жизни, соблюдение принципов справедливости и равенства доступа к медицинским услугам и другие факторы.

Литература:

1. Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY). World Health Organization [Электронный ресурс] URL: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/. Дата обращения: 06.07.2018.
2. Threshold values for cost-effectiveness in health care. KCE reports 100 C. 2008; 86 pp.
3. Омельяновский В. В., Авксентьева М. В., Сура М. В., Хачатрян Г. Р., Савилова А. Г. Подходы к формированию единой методики расчета инкрементных показателей «затраты/эффективность» на примере противоопухолевых препаратов в рамках пересмотра перечней лекарственных препаратов для медицинского применения. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2018; 1 (31): 10-20.
4. Thokala P., Ochalek J., Leech A. A., Tong T. Cost-Effectiveness Thresholds: the Past, the Present and the Future. Pharmacoeconomics. 2018 May; 36 (5): 509-522.
5. Claxton K., Martin S., Soares M. et al. Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold. Health Technol Assess. 2015 Feb; 19 (14): 1-503, v-vi.
6. Williams A. Economics of coronary artery bypass grafting. Br Med J (Clin Res Ed). 1985; 291 (6491): 326-329.
7. Edney L. C., Afzali H. H. A., Cheng T. C., Karnon J. Estimating the Reference Incremental Cost-Effectiveness Ratio for the Australian Health System. PharmacoEconomics. 2018; 36 (2); 239-252.
8. Vallejo-Torres L., García-Lorenzo B., Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. Health economics. 2018; 27 (4): 746-761.
9. Ochalek J. M., Lomas J., Claxton K. P. Cost per DALY averted thresholds for low-and middle-income countries: evidence from cross country data. 2015.
10. Bokhari F. A. S., Gai Y., Gottret P. Government health expenditures and health outcomes. Health Economics. 2007; 16 (3): 257-273.
11. Moreno-Serra R, Smith P. C. Broader health coverage is good for the nation's health: evidence from country level panel data. Journal of the Royal Statistical Society. Series A, (Statistics in Society). 2015; 178 (1): 101-124.
12. Министерство финансов Российской Федерации [Электронный ресурс] URL: https://www.minfin.ru/ru/perfomance/budget/. Дата обращения: 06.07.2018.
13. Проект «Глобальное бремя болезни». Global Burden of Disease Study 2016 (GBD 2016) Data Resources [Электронный ресурс] URL: http://ghdx.healthdata.org/ Дата обращения: 06.07.2018.

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

14. Европейский опросник оценки качества жизни EuroQol [Электронный ресурс] URL: https://euroqol.org/. Дата обращения: 06.07.2018.

15. EQ-5D-5L Utility Index for different countries. [Электронный ресурс] URL: http://bbs.ceb-institute.org/wp-content/uploads/2018/04/1_2___BBS-EQ-5D-5L-2018-04-17-Gerlinger.pdf. Дата обращения: 06.07.2018.

References:

1. Metrics: Disability-Adjusted Life Year (DALY). World Health Organization [Electronic resource] URL: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/metrics_daly/en/. Accessed: 06.07.2018.

2. Threshold values for cost-effectiveness in health care. KCE reports 100 C. 2008; 86 pp.

3. Omel'yanovskiy V.V., Avksent'eva M.V., Sura M.V., Hachatryan G.R., Savilova A.G. *Meditsinskie tekhnologii. Otsenka i vybor* (in Russian). 2018; 1 (31): 10-20.

4. Thokala P., Ochalek J., Leech A.A., Tong T. Cost-Effectiveness Thresholds: the Past, the Present and the Future. *Pharmacoeconomics*. 2018 May; 36 (5): 509-522.

5. Claxton K., Martin S., Soares M. et al. Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold. *Health Technol Assess*. 2015 Feb; 19 (14): 1-503, v-vi.

6. Williams A. Economics of coronary artery bypass grafting. *Br Med J* (Clin Res Ed). 1985; 291 (6491): 326-329.

7. Edney L.C., Afzali H.H.A., Cheng T.C., Karnon J. Estimating the Reference Incremental Cost-Effectiveness Ratio for the Australian Health System. PharmacoEconomics. 2018; 36 (2); 239-252.

8. Vallejo-Torres L., García-Lorenzo B., Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. Health economics. 2018; 27 (4): 746-761.

9. Ochalek J.M., Lomas J., Claxton K.P. Cost per DALY averted thresholds for low-and middle-income countries: evidence from cross country data. 2015.

10. Bokhari F.A.S., Gai Y., Gottret P. Government health expenditures and health outcomes. *Health Economics*. 2007; 16 (3): 257-273.

11. Moreno-Serra R., Smith P.C. Broader health coverage is good for the nation's health: evidence from country level panel data. *Journal of the Royal Statistical Society*. Series A, (Statistics in Society). 2015; 178 (1): 101-124.

12. Ministry of Finance of the Russian Federation (in Russian) [Electronic resource] URL: https://www.minfin.ru/ru/perfomance/budget/. Accessed: 06.07.2018.

13. Global Burden of Disease Study 2016 (GBD 2016) Data Resources (in Russian) [Electronic resource] URL: http://ghdx.healthdata.org/. Accessed: 06.07.2018.

14. European questionnaire for assessing the quality of life EuroQol (in Russian) [Electronic resource] URL: https://euroqol.org/. Accessed: 06.07.2018.

15. EQ-5D-5L Utility Index for different countries. [Electronic resource] URL: http://bbs.ceb-institute.org/wp-content/uploads/2018/04/1_2_BBS-EQ-5D-5L-2018-04-17-Gerlinger.pdf. Accessed: 06.07.2018.

Сведения об авторах:

Тепцова Татьяна Сергеевна – аспирант кафедры фармакологии образовательного департамента Института фармации, Сеченовский Университет Минздрава России, ведущий специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной ОТЗ ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. Тел.: +7 (495) 783-19-05. E-mail: tatteptsova@gmail.com.

Безденежных Татьяна Павловна – ведущий специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной ОТЗ ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России. Тел.: +7 (495) 783-19-05. E-mail: bezdenezhnyh@rosmedex.ru.

Федяева Влада Константиновна – главный специалист отдела методологического обеспечения проведения комплексной ОТЗ ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России, лаборант Центра финансов здравоохранения ФГБУ НИФИ Минфина РФ, научный сотрудник лаборатории оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований РАНХиГС. Тел.: +7 (495) 783-19-05. E-mail: fediaeva@rosmedex.ru.

Мусина Нурия Загитовна – к. фарм. н., доцент кафедры фармакологии образовательного департамента Института фармации, Сеченовский Университет Минздрава России, начальник отдела развития и внешних коммуникаций ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России, старший научный сотрудник Центра финансов здравоохранения ФГБУ НИФИ Минфина РФ. Тел.: +7 (495) 783-19-05. E-mail: nuriyamusina@gmail.com.

Хачатрян Георгий Рубенович – и.о. начальника отдела методологического обеспечения проведения комплексной ОТЗ ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России, младший научный сотрудник Центра финансов здравоохранения ФГБУ НИФИ Минфина РФ, научный сотрудник лаборатории оценки технологий здравоохранения Института прикладных экономических исследований РАНХиГС. Тел.: +7 (495) 783-19-05. E-mail: khachatryan@rosmedex.ru.

Тарасов Вадим Владимирович – к. фарм. н., заведующий кафедрой фармакологии образовательного департамента Института фармации, Сеченовский Университет Минздрава России, директор Института трансляционной медицины и биотехнологии Сеченовского Университета Минздрава России. Тел.: +7 (495) 622-98-34. E-mail: tarasov-v-v@mail.ru.

About the authors:

Teptsova Tatiana Sergeevna – PhD student at the Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Leading Specialist at the Department of Methodological Support of Comprehensive HTA, Center of Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Tel.: +7 (495) 783-19-05. E-mail: tatteptsova@gmail.com.

Bezdenezhnykh Tatiana Pavlovna – Leading Specialist at the Department of Methodological Support of Comprehensive HTA, Center of Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Tel.: +7 (495) 783-19-05. E-mail: bezdenezhnyh@rosmedex.ru.

Fediaeva Vlada Konstantinovna – Chief Specialist at the Department of Methodological Support of Comprehensive HTA, Center of Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Laboratory Assistant at the Center for Healthcare Funding, Financial Research Institute; Researcher at the Laboratory for HTA at the Institute of Applied Economic Research of the Presidential Academy. Tel.: +7 (495) 783-19-05. E-mail: fediaeva@rosmedex.ru.

Musina Nuriya Zagitovna – PhD, Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Head of the Department of the Development and External Affairs, Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Senior Researcher at the Center for Healthcare Funding, Financial Research Institute. Tel.: +7 (495) 783-19-05. E-mail: nuriyamusina@gmail.com.

Khachatryan Georgii Rubenovich – Acting Director, Department of Methodological Support of Comprehensive HTA, Center of Healthcare Quality Assessment and Control, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Junior Researcher at the Center for Healthcare Funding, Financial Research Institute; Researcher at the Laboratory for HTA at the Institute of Applied Economic Research of the Presidential Academy. Tel.: +7 (495) 783-19-05. E-mail: khachatryan@rosmedex.ru.

Tarasov Vadim Vladimirovich – PhD, Head of the Department of Pharmacology, Institute of Pharmacy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Director of the Institute of Translational Medicine and Biotechnology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Tel.: +7 (495) 622-98-34. E-mail: tarasov-v-v@mail.ru.

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

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

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

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

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

Резюме

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

Ключевые слова

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

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

Конфликт интересов

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

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

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

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

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

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

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

Summary

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

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

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

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

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

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

All authors contributed equally to this article.

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

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

Введение

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

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

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

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

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

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

Материалы и методы

Медицинская технология сравнения

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

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

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

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

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

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

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

Структура модели

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

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

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

Кластер А включает три состояния:

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

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

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

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

Описание целевой популяции пациентов

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

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

Методика поиска информации о вероятности Марковских переходов

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

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

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

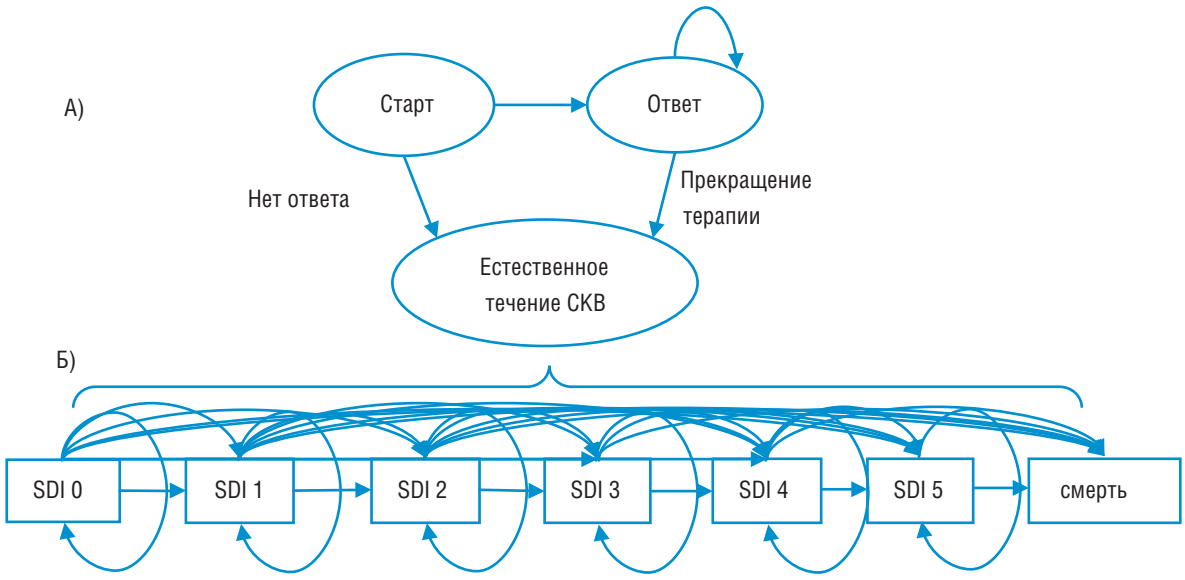


Рисунок 1. Модель исходов СКВ, использованная для фармакоэкономической оценки.

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

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

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

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

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

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

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

Источники информации для анализа затрат

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

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

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

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

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

Методика анализа затрат

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

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

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

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

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

Примечание. КЗ – коэффициент относительной затратоемкости.

Note. КЗ – coefficient of relative cost intensity.

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

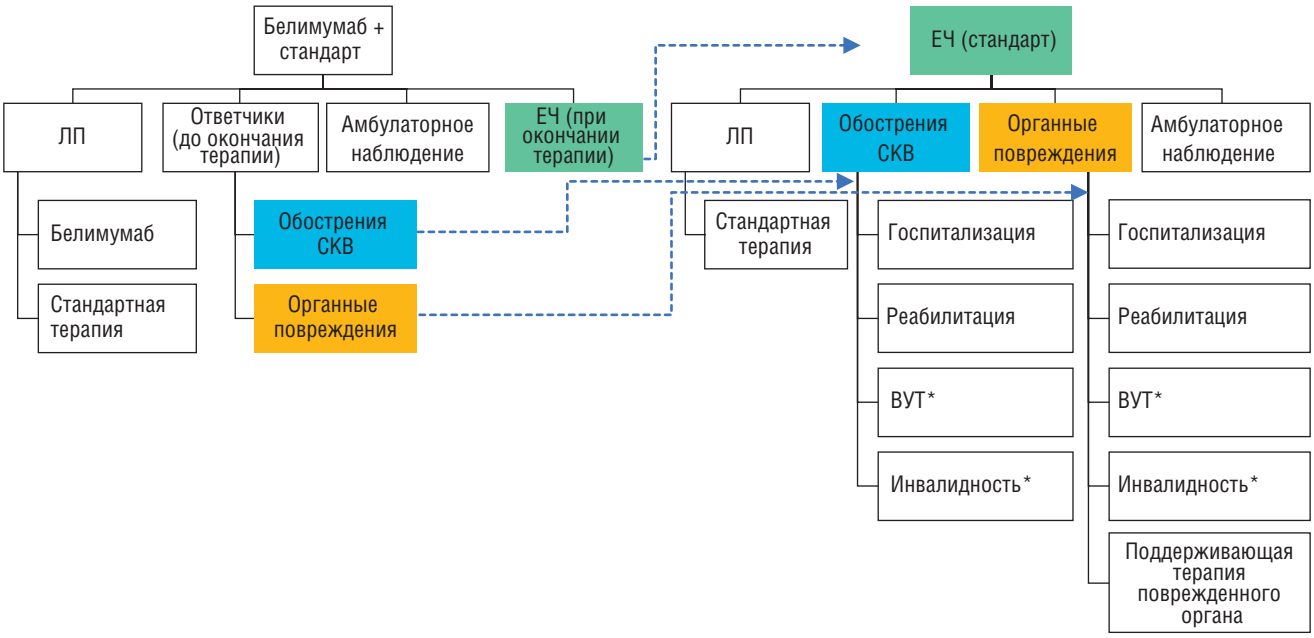


Рисунок 2. Схематическое изображение учтенных прямых затрат.

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

Figure 2. Schematic representation of the calculated direct costs.

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

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

Таблица 3. Ключевые параметры, использованные при проведении расчетов.

Table 3. Key parameters used in the calculations.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Стоимость госпитализаций рассчитывали по формулам:

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

$$НФЗ_{КСГ} = НФЗ \times КЗ_{КСГ},$$

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

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

Стоимость реабилитации после обострения СКВ рассчитывали по формуле

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

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

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

$$С_{ВУТ} = ЗП \times Д_{ВУТ},$$

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

$$С_{инв} = ПИ + ЕВД;$$

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

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

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

Для расчета по методу человеческого капитала использовали формулу

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

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

Основные допущения и ограничения модели

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

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

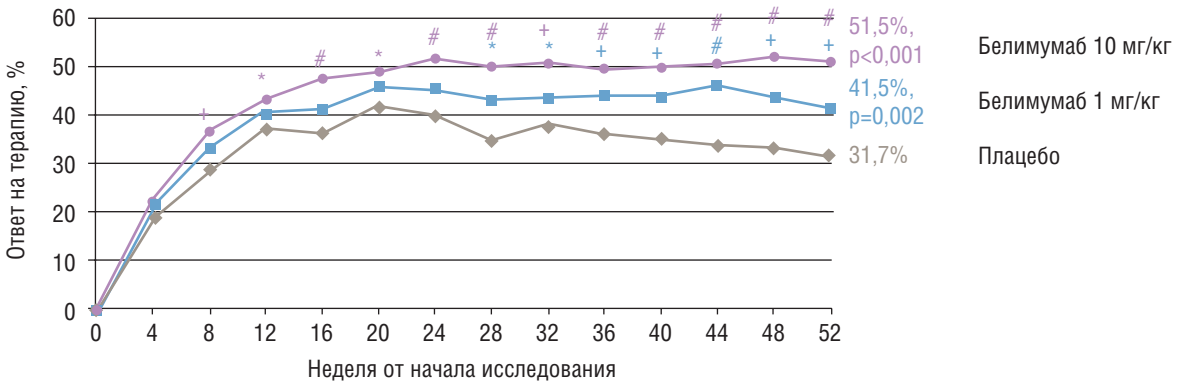


Рисунок 3. Результаты РКИ для подгруппы пациентов с наличием анти-ДНК и низким уровнем комплемента по критерию ответа на терапию [19].

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

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

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

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

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

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

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

Результаты

Результаты оценки вероятности Марковских переходов

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

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

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

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

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

Таблица 4. Прекращение терапии белимумабом [11].

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

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

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

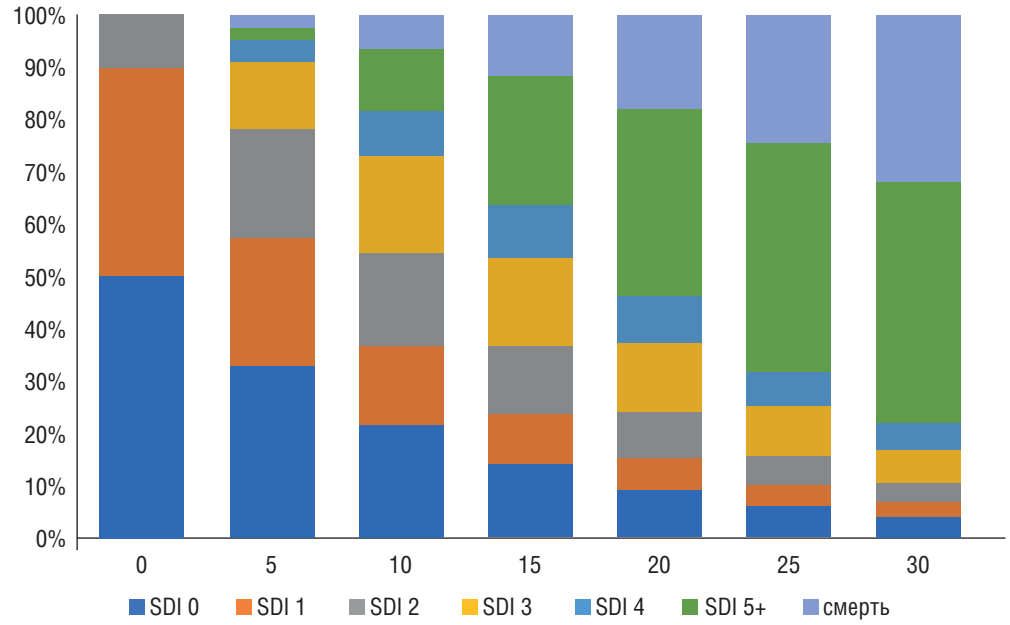


Рисунок 4. Результаты Марковского моделирования органных повреждений при естественном течении системной красной волчанки (кластер «Б»).

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

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

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

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

Результаты анализа затрат

Прямые медицинские затраты

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

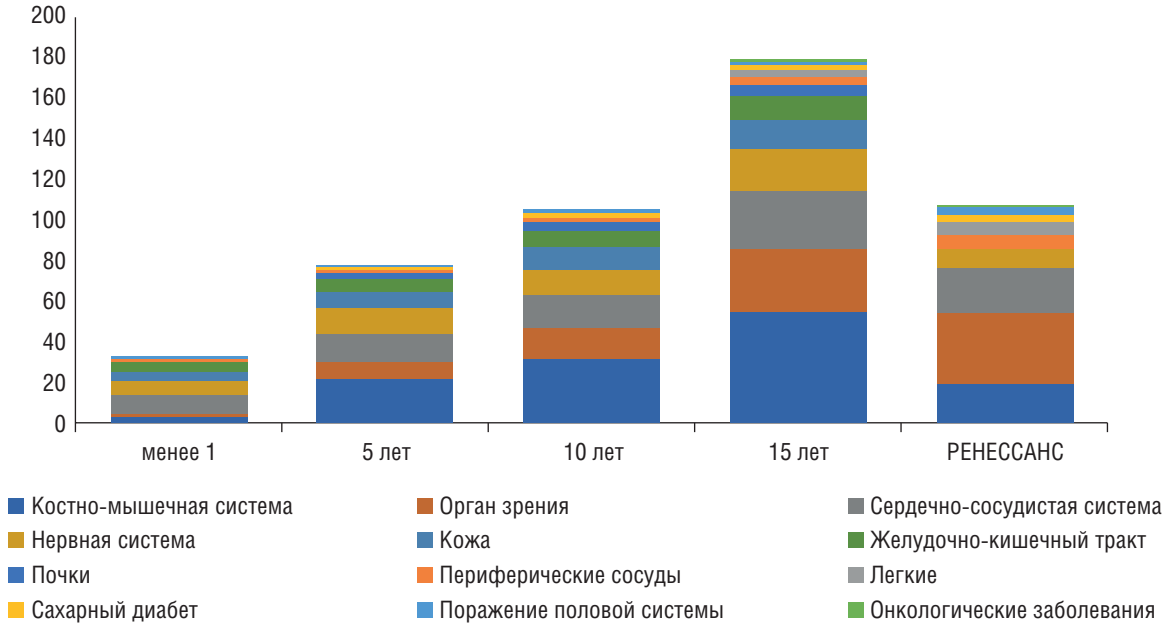


Рисунок 5. Количество органных повреждений при длительности СКВ менее 1 года, 5, 10 и 15 лет в когорте Торонто [21] и когорте исследования РЕНЕССАНС (107,65±97,36 мес.).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Прямые немедицинские и непрямые затраты

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

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

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

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

Примечание. СКВ – системная красная волчанка.

Note. СКВ – systemic lupus erythematosus.

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

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

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

Сумма общих затрат в сравниваемых группах

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

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

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

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

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

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

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

Таблица 10. Расчет непрямых затрат после органного повреждения.

Table 10. Calculation of indirect costs after organ damage.

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

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

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

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

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

Результаты оценки выживаемости

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

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

Результаты анализа «затраты-эффективность»

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

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

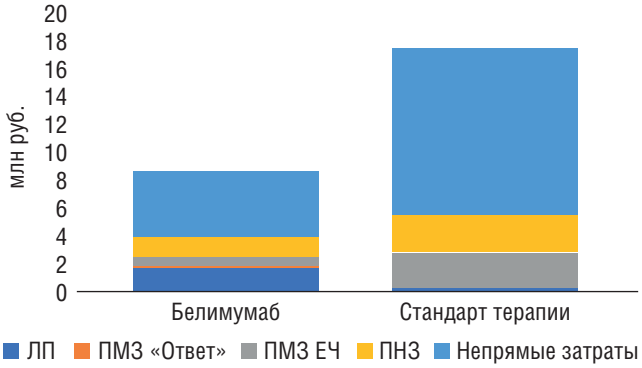


Рисунок 6. Результаты анализа затрат.

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

Figure 6. Results of cost analysis.

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

Заключение

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

Литература:

1. Подчерняева Н. С., Солнцева О. А., Соболева М. К., Щербакова М. Ю. Системная красная волчанка. Педиатрическая фармакология. 2006; 3 (6): 21-28.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению системной красной волчанки. Ассоциация ревматологов России. 2015
3. Насонов Е. Л., Решетняк Т. М., Денисов Л. Н., Станислав М. Л., Соловьев С. К. Белимумаб: прогресс в лечении системной красной волчанки. Научно-практическая ревматология. 2012; 54 (5): 13-19.
4. Чиркин А. А., Окороков А. Н., Гончарик И. И. Диагностический справочник терапевта. 1991.
5. Bruce I. N., O'Keeffe A.G., Farewell V. et al. Factors associated with damage accrual in patients with systemic lupus erythematosus: results from the Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Inception Cohort. Ann Rheum Dis. 2015 Sep; 74 (9):1706-13. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-205171.
6. Постановление Правительства РФ от 8 декабря 2017 г. № 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов».
7. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Проценко М. В. Использование метода «человеческого капитала» при проведении фармакоэкономических исследований. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2009; 3: 80.
8. Ягудина Р. И., Серпик В. Г. Методология анализа затрат. Фармакоэкономика: теория и практика 2016; 4 (2): 5-9.
9. Ивахненко О. И., Авксентьева М. В., Максимова Л. В. Методы учета непрямых затрат в оценке технологий здравоохранения. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2013; (1): 29-35.
10. Navarra S. V., Guzman R. M., Gallacher A. E. et al., for the BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2011; 377: 721-31.
11. Bruce I. N., Urowitz M., van Vollenhoven R., Aranow C. et al. Long-term organ damage accrual and safety in patients with SLE treated with belimumab plus standard of care. Lupus. 2016 Jun; 25 (7): 699-709. doi: 10.1177/0961203315625119.
12. Jönsen A., Hjalte F., Willim M., Carlsson K. S. et al. Direct and indirect costs for systemic lupus erythematosus in Sweden. A nationwide health economic study based on five defined cohorts. Semin Arthritis Rheum. 2016 Jun; 45 (6): 684-90. doi: 10.1016/J.SEMARTHRIT.2015.11.013.
13. Постановление Правительства РФ от 8 декабря 2017 г. № 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов».
14. Асеева Е. А., Соловьев С. К., Клюквина Н. Г., Попкова Т. В. и соавт. Необратимые органные повреждения в когорте пациентов с системной красной волчанкой (РЕНЕССАНС). Научно-практическая ревматология. 2016; 54 (4): 404-411. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-404-411.
15. Сигидин Я. А. Трудоспособность больных при системной красной волчанке. [Электронный ресурс]. URL: http://medbe.ru/materials/sistemnaya-krasnaya-volchanka-skv/trudosposobnost-bolnykh-pri-sistemnoy-krasnoy-volchanke/. Дата обращения: 01.03.2018.
16. Сигидин Я. А., Гусева Н. Г., Иванова М. М. Системная красная волчанка. Реабилитация больных. [Электронный ресурс]. URL: http://medbe.ru/materials/sistemnaya-krasnaya-volchanka-skv/sistemnaya-krasnaya-volchanka-reabilitatsiya-bolnykh/. Дата обращения: 01.03.2018.

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

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

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

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

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

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

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

References:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Сведения об авторах:

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

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

About the authors:

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

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

РАЗУМНЫЙ ВЫБОР
НЕЗАВИСИМАЯ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ КОМПАНИЯ

КЛИНИКО-экономические исследования
ФАРМАКО экономические обоснования

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

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

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

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

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

© Коллектив авторов
ISSN 2070-4909
DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-038-042

Насколько оценка безопасности противоопухолевых лекарств влияет на их включение в ограничительные перечни в России?

Колбин А. С.[1,2], Курылев А. А.[1]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Льва Толстого, д. 6-8, Санкт-Петербург 197022, Россия)
[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (Университетская набережная, д. 7-9, Санкт-Петербург 199034, Россия; наб. р. Фонтанки, д. 154, Санкт-Петербург 190103, Россия)

Резюме

Актуальность. Доля досье лекарственных препаратов для лечения злокачественных новообразований, поданных для включения в ограничительные лекарственные перечни в Российской Федерации, в период с 2014 по 2017 г. увеличилась с 15 до 28%. Известно, что для данной группы лекарств характеры тяжелые и серьезные нежелательные явления (НЯ). При этом вопрос о роли фактора безопасности лекарственных препаратов (ЛП) в процессе принятия решений остается открытым. Цель – оценить роль фактора безопасности и итоговую сумму баллов по НЯ противоопухолевых ЛП в процессе принятия решений о включении препаратов в перечни. Материалы и методы. Источником данных для анализа послужили заключения экспертных организаций по досье ЛП, поданных заявителями в 2014 и 2016 гг. В базу данных включали следующую информацию: международное непатентованное название (МНН); год подачи досье; баллы по п 5.3. заключения; результат рассмотрения комиссией предложения о включении (включен или не включен). Параметрические и непараметрические методы статистической обработки данных применяли для оценки различий средних значений баллов по оценке безопасности ЛП по годам и в группах, включенных и не включенных в перечни. Результаты. Среднее значение баллов по оценке безопасности составило –4,67 (95% ДИ: от –5,04 до –4,29); для ЛП, включенных в лекарственные перечни (–4,05, 95% ДИ: от –4,68 до –3,42) оно было статистически достоверно выше (p=0,01) в сравнении с лекарствами, не включенными в перечень (–5,03; 95% ДИ: от –5,49 до –4,58). Средние значения баллов по годам были ниже в группе ЛП, не включенных в перечни, по сравнению с включенными в перечни. Post-hoc-анализ показал, что эти различия достигают статистической достоверности только в 2015 г. (p=0,01). В основном анализировали НЯ типа А. Выводы. Проведенный анализ показал, что данные по безопасности ЛП играют роль в процессе принятия решений о включении ЛП в лекарственные перечни. Однако суммарное значение по шкале оценки безопасности несопоставимо мало в сравнении с другими критериями. Как правило, анализу подвергаются только лишь НЯ типа А, в то же время данных по D и C крайне недостаточно.

Ключевые слова

Безопасность, ограничительные перечни, фармаконадзор.

Статья поступила: 12.07.2018 г.; **в доработанном виде:** 22.08.2018 г.; **принята к печати:** 27.09.2018 г.

Конфликт интересов

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

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Колбин А. С., Курылев А. А. Насколько оценка безопасности противоопухолевых лекарств влияет на их включение в ограничительные перечни в России? ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018; 11 (3): 038-042. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-038-042.

What is the role of antineoplastic drug safety in reimbursement decision making?

Kolbin A. S.[1,2], Kurylev A. A.[1]

[1] Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (6-8 L'va Tolstogo Str., Sankt-Peterburg 197022, Russia)

[2] Saint-Petersburg State University (7-9 Universitetskaya Emb., Sankt-Peterburg 199034, Russia; 154 riv. Fontanka Emb., Sankt-Peterburg 190103, Russia)

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

Summary

Rationale. From 2014 to 2017, the portion of antineoplastic drugs dossiers submitted to reimbursement in Russia has grown from 15% to 28%. This group of drugs is characterized by severe adverse events (AEs). The question whether drug safety is taken into consideration by decision makers is still open. Aim: To evaluate the role of drug safety in making the decision on reimbursement. Materials and methods. The data were taken from the reports of expert committees concerning the dossiers submitted between 2014 and 2016. The year of submission, the international drug name, the total safety score and the final decision of the committee were entered into our database. Parametric and non-parametric statistics were used to calculate the difference between the mean safety scores plotted by years and by inclusion/non-inclusion into VED lists. Results. The mean safety score for all drugs of this group was -4,67 (95% CI from -5,04 to -4,29); for the drugs included into VED lists it was -4,05 (95% CI from -4,68 to -3,42), that was significantly higher (p = 0,01) compared to the non-included medications (-5,03; 95% CI from -5,49 to -4,58). The mean safety scores year-by-year for the non-included drugs were lower than those for the VED-included drugs, but the difference reached significance only in 2015 (p = 0,01). The safety scores were mainly based on AEs of type A. Conclusion. Our analysis shows that the drug safety data play a role in the decision making on reimbursement and inclusion/non-inclusion into VED lists. Yet the total safety score contributes much less than other criteria in the decision making process. The safety analysis is usually based on AEs of type A, whereas the data on AEs of types C and D are insufficient.

Key words

Drug safety, reimbursement, pharmacovigilance.

Received: 12.07.2018; **in the revised form:** 22.08.2018; **accepted:** 27.09.2018.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Kolbin A. S., Kurylev A. A. What is the role of antineoplastic drug safety in reimbursement decision making? FARMAKOEKONOMIKA. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [*FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*]. 2017; 11 (3): 038-042 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-038-042.

Corresponding author

Address: 6-8 L'va Tolstogo Str., Sankt-Peterburg 197022, Russia.
E-mail address: alex.kolbin@mail.ru (Kolbin A. S.).

Актуальность

В лечении пациентов с онкологическими заболеваниями во всем мире достигнут значимый прогресс [1]. Благодаря современным противоопухолевым лекарствам, иммунофармакологическим средствам при целом ряде опухолей повысились как общая выживаемость, так безрецидивная выживаемость, качество жизни, частота ответа на опухоль и тд. [2]. В то же время крайне высокая утилитарная стоимость этих лекарств является ограничением для получения их всем нуждающимся пациентам. Целью системы реимберсмента (reimbursement – возмещение государством в полной мере или частично затрат пациента на оказанную медицинскую помощь) является повышение доступности инновационных лекарственных препаратов [3]. Одной из частей этой системы (медицинское страхование; возмещение затрат пациентов государством; проведение переговоров с поставщиком с целью поиска взаимоприемлемых цен на лекарственные препараты (ЛП); оценка медицинских технологий и др.) являются ограничительные списки. В 2014 г. Правительство РФ приняло Постановление №871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения…» [4]. Принципиально новым стал формализированный и структурированный подход оценки предложений, а также введение баллов по нескольким оценочным шкалам [5]. За период с 2014 по 2017 г. доля предложений к включению в ограничительные перечни ЛП для лечения злокачественных новообразований увеличилась с 15 до 28% [6]. Это увеличение обусловлено в первую очередь представлением к включению современных лекарств, относящихся к биологическим. Вместе с тем биологические препараты по своему профилю безопасности отличаются от малых молекул прежде всего тем, что среди них доля инфекций и вторичных опухолей выше [7,8]. Конечно, и сами малые молекулы, относящиеся к группе противоопухолевых, имеют широкий спектр серьезных и тяжелых нежелательных явлений неинфекционной природы. В связи с этим представляется крайне актуальным вопрос: насколько оценка безопасности применения ЛП в соответствии с Постановлением №871 влияет на принятие решений о включении лекарств в ограничительные перечни?

Цель исследования – оценить роль фактора безопасности противоопухолевых лекарств в процессе принятия решений о включении их в ограничительные перечни.

Материалы и методы

Источником данных для анализа были заключения экспертных организаций по поданным заявителями досье ЛП в 2014-2016 гг. Критерии включения: заключения экспертных организаций по досье ЛП, поданные в 2014 и 2016 гг. под кодами АТХ (анатомо-терапевтически химической): L01… противоопухолевые препараты и L02… противоопухолевые гормональные препараты. Критерии исключения: 1) досье ЛП, поданные в 2017 г.; 2) отсутствие проведенной по п 5.3. Постановления Правительства РФ №871 оценки – отсутствуют баллы по шкале оценки безопасности применения ЛП.

Нежелательные явления. Под нежелательным явлением (НЯ) понимали непреднамеренную неблагоприятную реакцию организма, возможно, связанную с использованием ЛП [9]. Тип НЯ определяли по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (**табл. 1**).

По каждому из заключений экспертных организаций оценивали и вносили в базу данных следующие параметры: международное непатентованное название (МНН); год подачи досье; баллы по п. 5.3 заключения; результат рассмотрения комиссией предложения о включении (включен или не включен). Включение или невключение в перечни определяли: для досье, поданных в 2014 г., по наличию ЛП в перечнях, утвержденных Постановлением Правительства РФ от 30 декабря 2014 г. № 2782-р; для досье, поданных в 2015 г., – по наличию ЛП в перечнях, утвержденных Постановле-

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

Таблица 1. Классификация нежелательных явлений ВОЗ.

Table 1. WHO classification of adverse events.

Тип	Характеристика
A	– обусловлены механизмом действия ЛП (фармакологическими свойствами); – зависят от дозы; – встречаются часто; – низкая летальность; – предсказуемы
B	– обусловлены иммуноаллергическими механизмами; – не зависят от дозы; – встречаются редко; – часто носят серьезный характер; – непредсказуемы
C	– возникают на фоне длительного приема ЛП; – не зависят от дозы; – частота встречаемости трудно оценима; – носят серьезный характер (развитие «спонтанного» заболевания, например инфекции); – предсказуемы
D	– отсроченные реакции (тератогенность, канцерогенез, нарушение репродуктивных функций); – не зависят от дозы; – частота встречаемости трудно оценима; – носят серьезный характер; – непредсказуемы (возникают через месяцы или годы после терапии)

Таблица 2. Распределение количества заключений экспертных организаций по годам.

Table 2. Number of expert decisions year by year.

Год	Количество заключений
2014	27
2015	34
2016	38
2017	35
Итого	134

нием Правительства РФ от 26 декабря 2015 г. № 2724-р; для досье, поданных в 2016 г. – по результатам рассмотрения комиссией в 2016 г., для досье, поданных в 2017 г. – по наличию ЛП в перечнях, утвержденных Постановлением Правительства РФ от 23 октября 2017 г. № 2323-р. В случае подачи заявления о включении ЛП в несколько лекарственных перечней ЛП рассматривали как включенный в случае положительного решения комиссии по включению хотя бы в один из лекарственных перечней.

Различия средних значений баллов оценивали с помощью параметрических (ANOVA) и непараметрических критериев (ANOVA Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U-test). Обработку данных проводили в ППП Statistica 6.0 (StatSoft Inc, США).

Результаты

Всего в анализ было включено 134 заключения экспертных организаций за период подачи досье с 2014 по 2016 г. Распределение количества заключений по годам приведено в **таблице 2**.

Как видно из данных, представленных в таблице 2, количество анализируемых заключений по годам существенно не различается, что устраняет фактор неравнозначности выборок при анализе данных отдельно по годам. Среднее значение баллов по оценке

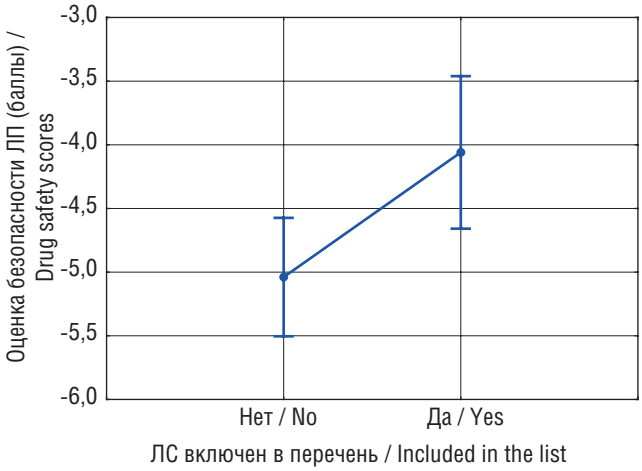


Рисунок 1. Средние баллы оценки безопасности по группам включения/не включения в перечни.

Figure 1. Average safety scores plotted by VED list inclusion / non-inclusion.

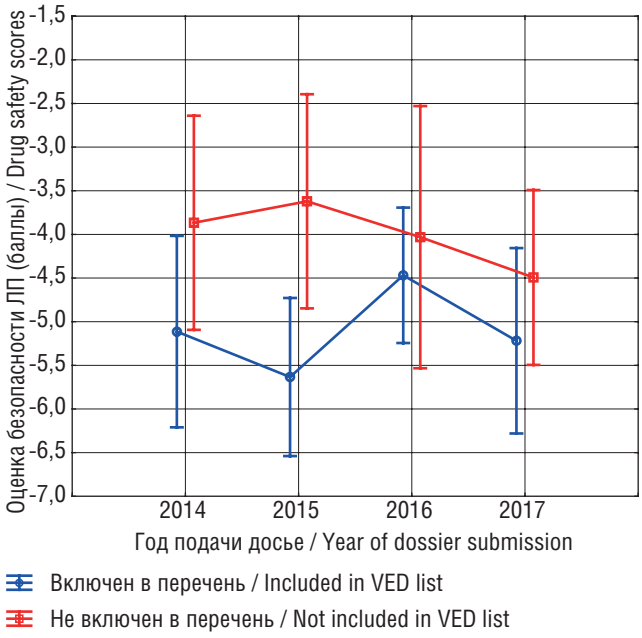


Рисунок 2. Средние баллы оценки безопасности по группам включения/не включения в перечни по годам.

Figure 2. Average safety scores for the included and non-included drugs plotted by years.

безопасности ЛП составило –4,67 (95% ДИ: от –5,04 до –4,29). Средние значения баллов оценки безопасности лекарственных средств (ЛС) для всех 134 заключений приведены на **рисунке 1**.

Исходя из данных, представленных на рисунке 1, ЛС, среднее значение баллов для лекарств, включенных в ограничительные перечни (–4,05, 95% ДИ: от –4,68 до –3,42), статистически достоверно было выше (p=0,01) в сравнении с не включенными в перечень (–5,03; 95% ДИ: от –5,49 до –4,58). Средние значения баллов оценки безопасности ЛС по годам приведены на **рисунке 2**.

Исходя из данных, представленных на рисунке 2, средние значения баллов по оценке безопасности по годам ниже в группе не включенных в перечни по сравнению с ЛП, включенными в перечни. Post-hoc-анализ показал, что эти различия достигают статистической достоверности только в 2015 г. (p=0,01). При этом различий средних значений баллов по оценке безопасности отдельно в группах, включенных и не включенных ЛП, не наблюдали (ANOVA Kruskal-Wallis, p>0,05).

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

Согласно классификации ВОЗ в основном НЯ относили к типу А. Это были несерьезные НЯ и, как правило, по тяжести – легкие (обычно транзиторные, не требующие отмены ЛП) и средние (требуют специального лечения).

Обсуждение

Впервые в России проведена оценка роли безопасности противоопухолевых ЛП в процессе принятия решения о включении в ограничительные перечни. Для данного класса лекарственных средств характерна высокая частота НЯ [10]. Наиболее часто в формах заключений экспертных организаций на досье лекарственных препаратов поданные в 2014-2016 гг. под кодами АТХ: L01… противоопухолевые препараты и L02… противоопухолевые гормональные препараты анализировались НЯ типа А. Именно их и регистрируют при проведении клинических исследований, их же и включает держатель регистрационного удостоверения в Досье. В то же время в группе противоопухолевых лекарств существенное место занимают биологические лекарственные препараты, а точнее их разновидность – биотехнологические лекарственные препараты. Это лекарственные препараты, производство которых осуществляется с использованием биотехнологических процессов и методов (в т.ч. ДНК-рекомбинантной технологии, технологии контролируемой экспрессии генов, кодирующих биологически активные белки в прокариотах и эукариотах, включая измененные клетки млекопитающих); гибридомного метода; метода моноклональных антител [9]. Зачастую эти средства являются типичными представителями иммунофармакологии – дисциплине, изучающей влияние ЛС на иммунную систему [10]. Именно для этой группы лекарств характерны НЯ типа D и C [7,8,11]. Так, авторы метаанализа, опубликованного в 2011 г., заключили, что в краткосрочной перспективе биотехнологические лекарственные препараты будут связаны со статистически значимо более высокими показателями серьезных инфекций, реактивацией туберкулеза [11]. Необходимо также отметить, что противоопухолевые препараты в Европе и США чаще других лекарств регистрируют по так называемой «ускоренной процедуре» (или ее разновидности), основанной на анализе суррогатных критериев эффективности [12,13]. Применение «ускоренных» процедур регистрации ЛП, горизонт наблюдения в которых ограничен, предъявляет особенные требования к системе мониторинга НЯ и ко всей системе фармаконадзора. Так, согласно данным FDA (Food and Drug Administration), за 1997-2016 гг. в США было одобрено 382 новых лекарства, из которых 135 (35%) в виде ускоренного одобрения. Для ЛП с ускоренным одобрением темпы изменений в инструкциях по противопоказаниям и безопасности были на 48% более высокие, чем для лекарств с традиционным одобрением (1,48; 95% ДИ 1,07-2,06) [14]. В ходе настоящего исследования было показано, что средние баллы по оценке безопасности составляют –4,67, что по модулю сопоставимо с такими характеристиками дополнительной терапевтической ценности как: сокращение кратности приема (+2 балла), новый механизм действия (+2 балла) [4]. Необходимо также отметить, что включенные в перечни ЛП характеризовались более высокими оценками безопасности в сравнении с не включенными в перечни, что свидетельствует о положительном влиянии фактора безопасности ЛП при принятии решений.

Выводы

1. Проведенный анализ показал, что данные по безопасности «онкопрепаратов» играют действительно определенную роль в процессе принятия решений о включении в ограничительные перечни. Однако итоговая сумма по шкале оценки безопасности несопоставимо мала в сравнении с другими критериями.

2. В основном анализу подвергаются только лишь НЯ типа А, как правило полученные в ходе проведения клинических исследований, в то же время данных по D и C крайне недостаточно.

Рекомендации

Необходимо переработать шкалу оценки безопасности ЛП с целью повышения влияния фактора безопасности ЛП в процессе принятия решений. Профиль безопасности лекарств должен быть сопоставим по весу с клиническими и фармакоэкономическими критериями. Для выявления НЯ типа D и C данных клинических исследований абсолютно недостаточно. При этом неинформативным является и метод спонтанных сообщений. Необходим активный мониторинг, источником которого являются национальные и международные реестры. Именно они являются релевантными источниками для предоставления дополнительных доказательств относительно краткосрочной и долгосрочной безопасности биологических препаратов.

Ограничения исследования

При проведении настоящего анализа мы основывались на оценках безопасности противоопухолевых ЛП, приведенных в заключениях экспертных организаций, и не пересматривали их. Известно, что субъективный фактор оценки экспертом тех или иных данных по безопасности ЛП вносит определенный вклад в итоговую оценку. Тем не менее, учитывая большой объем данных, полученные результаты достаточно валидны.

Литература:

1. Cao B., Bray F., Beltrán-Sánchez H. *et* al. Benchmarking life expectancy and cancer mortality: *global comparison with* cardiov ascular disease 1981-2010. BMJ. *2017;* 357: j2765.

2. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей Российского общества клинической онкологии. 2017; *Интернет портал российского общества клинической онкологии* [*электорнный ресурс]* https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/. *Дата обращения:* 10.07.2018.

3. *Власов В. В., Плавинский* С.Л. Варианты лекарственного обеспечения для России: уроки стран Европы и всего мира. М. 2013.

4. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 N 871 «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».

5. Прасолов А.В., Колбин А.С., Максимкина Е.А., Голант З.М., Курылев А.А., Вилюм И.А., Балыкина Ю.Е., Полушин Ю.С. Моделирование включения лекарственных средств в ограничительные перечни (пример – ЖНВЛП). Анализ данных 2014 года. Ремедиум. Журнал о российском рынке лекарств и медицинской технике. 2015; 4: 58-64.

6. Колбин А.С., Курылев А.А. Определение референтного значения инкрементного коэффициента эффективности и полезности затрат в России в онкологии. Качественная клиническая практика. 2017; 4: 38-44.

7. Giezen T.J., Mantel-Teeuwisse A.K., Meyboom R.H. et al. Mapping the safety profile of biologicals: a disproportionality analysis using the WHO adverse drug reaction database, VigiBase. Drug Saf. 2010; 33 (10): 865-78.

8. Ebbers H.C., Al-Temimi E., Moors E., et al. Differences Between Post-Authorization Adverse Drug Reactions of Biopharmaceuticals and Small Molecules. BioDrugs. 2013; 27 (2): 167-74. DOI: 10.1007/s40259-013-0012-y.

9. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ (последняя редакция). Консультатнт плюс [*электорнный ресурс]* http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/. Дата обращения: 10.07.18.

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

10. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепахина, В. И. Петрова. М. 2014; 976 с. (Серия «Национальные руководства»). ISBN 978-5-9704-2810-8.

11. Singh J.A., Wells G. A., Christensen R., et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Feb 16; (2): CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.

12. Boucaud-Maitre D., Altman J. J. Do the EMA accelerated assessment procedure and the FDA priority review ensure a therapeutic added value? 2006-2015: a cohort study. Eur J Clin Pharmacol. 2016; 72 (10): 1275-1281.

13. Nagai S., Ozawa K. Drug approval based on randomized phase 3 trials for relapsed malignancy: analysis of oncologic drugs granted accelerated approval, publications and clinical trial databases. Invest New Drugs. 2018; 36 (3): 487-495.

14. Mostaghim S.R. *et* al. Safety related label changes for new drugs after approval in the US through expedited regulatory pathways: retrospective cohort study. BMJ. *2017*; 358: j3837.

References:

1. Cao B., Bray F., Beltrán-Sánchez H. et al. Benchmarking life expectancy and cancer mortality: global comparison with cardiov ascular disease 1981-2010. *BMJ*. 2017; 357: j2765.

2. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the Russian Society of Clinical Oncology [*Prakticheskie rekomendatsii po lecheniyu zlokachestvennyh opuholey Rossiyskogo obschestva klinicheskoy onkologii* (in Russian)]. 2017; [electronic resource]. https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/. Accessed: 10.07.18.

3. Vlasov V. V., Plavinskiy S. L. Options for drug provision in Russia: lessons from countries in Europe and around the world [*Varianty lekarstvennogo obespecheniya dlya Rossii: uroki stran Evropy i vsego mira* (in Russian)]. Moscow. 2013.

4. Decree of the Government of the Russian Federation of August 28, 2014 N 871 "On approval of the Rules for the formation of lists of medicinal products for medical use and the minimum range of medicines required for the provision of medical care" [*Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 28.08.2014 N 871 "Ob utverzhdenii Pravil formirovaniya perechney lekarstvennyh preparatov dlya meditsinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennyh preparatov, neobhodimyh dlya okazaniya meditsinskoy pomoschi"* (in Russian)].

5. Prasolov A. V., Kolbin A. S., Maksimkina E. A., Golant Z. M., Kurylev A. A., Vilyum I. A., Balykina Yu.E., Polushin Yu.S. *Zhurnal o rossiyskom rynke lekarstv i meditsinskoy tekhnike* (in Russian). 2015; 4: 58-64.

6. Kolbin A. S., Kurylev A. A. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2017; 4: 38-44.

7. Giezen T. J., Mantel-Teeuwisse A.K., Meyboom R. H. et al. Mapping the safety profile of biologicals: a disproportionality analysis using the WHO adverse drug reaction database, VigiBase. *Drug Saf*. 2010; 33 (10): 865-78.

8. Ebbers H. C., Al-Temimi E., Moors E., et al. Differences Between Post-Authorization Adverse Drug Reactions of Biopharmaceuticals and Small Molecules. *BioDrugs*. 2013; 27 (2): 167-74. DOI: 10.1007/s40259-013-0012-y.

9. Federal Law "On circulation of medicines" of 12.04.2010 N 61-FZ (last version) [Federal'nyy zakon "Ob obraschenii lekarstvennyh sredstv" ot 12.04.2010 N 61-FZ (poslednyaya redaktsiya) (in Russian)]. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/. Accessed: 10.07.18.

10. Clinical pharmacology: national leadership / ed. Yu.B. Belousova, V. G. Kukes, V. K. Lepakhin, V. I. Petrov. (Series "National guidelines") [*Klinicheskaya farmakologiya: natsional'noe rukovodstvo / pod red. Yu. B. Belousova, V. G. Kukesa, V. K. Lepahina, V. I. Petrova. (Seriya "Natsional'nye rukovodstva")* (in Russian)]. Moscow. 2014; 976 sec. ISBN 978-5-9704-2810-8.

11. Singh J. A., Wells G. A., Christensen R. et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16; (2): CD008794. DOI: 10.1002/14651858.CD008794.pub2.

12. Boucaud-Maitre D., Altman J. J. Do the EMA accelerated assessment procedure and the FDA priority review ensure a therapeutic added value? 2006-2015: a cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016; 72 (10): 1275-1281.

13. Nagai S., Ozawa K. Drug approval based on randomized phase 3 trials for relapsed malignancy: analysis of oncologic drugs granted accelerated approval, publications and clinical trial databases. *Invest New Drugs*. 2018; 36 (3): 487-495.

14. Mostaghim S. R. et al. Safety related label changes for new drugs after approval in the US through expedited regulatory pathways: retrospective cohort study. *BMJ*. 2017; 358: j3837.

Сведения об авторах:

Колбин Алексей Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета. Тел.: +78123386685. E-mail: alex.kolbin@mail.ru. ORCID 0000-0002-1919-2909.

Курылев Алексей Александрович – ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова; врач клинический фармаколог СПБ ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П. П. Кащенко». E-mail: alexey-kurilev@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3031-4572.

About the authors:

Kolbin Aleksei Sergeevich – MD, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine, First Pavlov State Medical University; Professor, Department of Pharmacology, Saint-Petersburg State University. Tel.: +7(812)3386685. E-mail: alex.kolbin@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1919-2909.

Kurylev Aleksei Aleksandrovich – Assistant at the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine, First Pavlov State Medical University. E-mail: Alexey-kurilev@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-3031-4572.

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

© Коллектив авторов
ISSN 2070-4909
DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-043-056

Моноклональное антитело окрелизумаб для терапии рассеянного склероза у взрослых пациентов: систематический обзор

Клабукова Д. Л.[1], Холовня-Волоскова М.Э.[1], Давыдовская М. В.[1,2], Ермолаева Т. Н.[1], Полякова К. И.[1], Фисун А. Г.[1], Кокушкин К. А.[1]

[1] Государственное бюджетное учреждение города Москвы «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУ «НПЦ КИОМТ ДЗМ») (ул. Минская, д. 12, корп. 2, Москва 121096, Россия)

[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, д. 1, Москва 117997, Россия)

Резюме

Цель. Проведение сравнительного анализа эффективности, безопасности и клинико-экономических показателей препарата окрелизумаб (Окревус®) в терапии рецидивирующих форм рассеянного склероза (РРС) у взрослых пациентов. Материалы и методы. Определены критерии PICO(S): популяция – больные с РРС; интервенция – окрелизумаб; компараторы – все препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС); результаты – среднегодовая частота обострений, степень прогрессирования инвалидизации, результаты МРТ, годы жизни с поправкой на качество (QALYs), нежелательные явления (НЯ) и другие клинические результаты; вид исследований – все прямые и непрямые сравнения интервенции с одним или несколькими компараторами. Информационный поиск проведен в 2018 г. в базах данных Embase, PubMed, Cochrane, eLibrary.ru по ключевым словам «ocrelizumab» и «multiple sclerosis». Оценен уровень доказательности и убедительности результатов отобранных публикаций. Результаты. Терапия окрелизумабом характеризовалась более низкими показателями активности и прогрессирования заболевания, чем терапия интерфероном β-1a: годовая частота обострений на неделе 96 значительно ниже в группе окрелизумаба, чем в группе интерферона β-1a в РКИ (0,16 против 0,29, снижение на 47%; p<0,001). Окрелизумаб эффективнее, чем интерферон β-1a по большинству вторичных конечных точек. Наиболее частые НЯ у пациентов, получавших окрелизумаб: инфузионные реакции, инфекции, в частности назофарингит, инфекции мочевыводящих и верхних дыхательных путей, головная боль. Случаев прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) не отмечено. Окрелизумаб превосходит по клинической эффективности ПИТРС первой линии терапии, в том числе в популяции взрослых пациентов с агрессивной (высокоактивной) формой течения РС. В сравнении с ПИТРС второй линии окрелизумаб имеет сходную эффективность, но более благоприятный профиль безопасности. Клинико-экономические показатели свидетельствуют о значительной пользе окрелизумаба и положительном влиянии на бюджет в долгосрочной перспективе. Выводы. Окрелизумаб может рассматриваться в качестве главной альтернативы для терапии пациентов с высокоактивным РС и имеющим высокий риск развития ПМЛ, однако требуется дополнительная оценка для изучения риска развития редких НЯ.

Ключевые слова

Окрелизумаб, эффективность, безопасность, ремиттирующий рассеянный склероз, рецидивирующий рассеянный склероз, вторично-прогрессирующий рассеянный склероз, анти-B-клеточная терапия, моноклональные антитела.

Статья поступила: 02.07.2018 г.; **в доработанном виде:** 16.08.2018 г.; **принята к печати:** 25.09.2018 г.

Конфликт интересов

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

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Клабукова Д. Л., Холовня-Волоскова М.Э., Давыдовская М. В., Ермолаева Т. Н., Полякова К. И., Фисун А. Г., Кокушкин К. А. Моноклональное антитело окрелизумаб для терапии рассеянного склероза у взрослых пациентов: систематический обзор. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018; 11 (3): 043-056. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-043-056.

Ocrelizumab – a monoclonal antibody – in the treatment of adult patients with multiple sclerosis: a systematic review

Klabukova D. L.[1], Holownia-Voloskova M.E.[1], Davydovskaya M. V.[1,2], Ermolaeva T. N.[1], Polyakova K. I.[1], Fisun A. G.[1], Kokushkin K. A.[1]

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

[1] Research and Practical Center for Clinical Trials and Medical Technology Assessment, Moscow Department of Healthcare (12-2 Minskaya Str., Moscow 121096, Russia)

[2] N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

Summary

Aim: To analyze the efficacy, safety and pharmacoeconomic aspects of using ocrelizumab in adult patients with relapsing/remitting multiple sclerosis (R/R MS). Materials and Methods. We used the commonly accepted PICO(S) questionnaire with the following specifics: the population – patients with R/R MS; the intervention – ocrelizumab; the comparators – all disease-modifying treatments for MS; the outcomes – the annualized relapse rate, confirmed disability progression, MRI results, quality-adjusted years of survival (QALYs), adverse events, and other clinical outcomes. The search for the relevant information was conducted in 2018 by using the Embase, PubMed, Cochrane and eLibrary.ru databases and the «ocrelizumab» AND «multiple sclerosis» keywords. The levels of evidence and conclusiveness of the cited studies were also assessed. Results. Treatments with ocrelizumab resulted in a lower rate of disease progression as compared with interferon β-1a. As evidenced by a randomized clinical trial, the annualized relapse rate estimated after 96 weeks was lower with ocrelizumab than that with interferon β-1a (0.16 vs. 0.29, 47% decrease, p<0.001). For most secondary end points, patients on ocrelizumab showed better outcomes than those on interferon β-1a. In the ocrelizumab group, the most common adverse events were caused by reactions to the drug infusion, nasopharyngitis, upper respiratory and urinary tract infections, and headaches. No cases of progressive multifocal leukoencephalopathy have been reported so far. Ocrelizumab is more clinically effective than the first-line disease-modifying therapies; this conclusion also refers to patients with the aggressive (highly active) form of MS. Ocrelizumab showed the efficacy similar to the second-line disease-modifying therapies, but it had a more favorable safety profile. The pharmacoeconomic indices showed that using ocrelizumab had a positive impact on the budget in the long-term perspective. Conclusions. Ocrelizumab can be considered as the main treatment alternative for patients with highly active MS and patients with a high risk of progressive multifocal leukoencephalopathy. However, an additional assessment of the risk caused by rare adverse events is needed.

Key words

Ocrelizumab, efficacy, safety, relapsing-remitting multiple sclerosis, relapsing multiple sclerosis, secondary progressive multiple sclerosis, anti-B-cell therapy, monoclonal antibodies.

Received: 02.07.2018; **in the revised form:** 16.08.2018; **accepted:** 25.09.2018.

Conflict of interests

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

All authors contributed equally to this article.

For citation

Klabukova D.L., Holownia-Voloskova M.E., Davydovskaya M.V., Ermolaeva T.N., Polyakova K.I., Fisun A.G., Kokushkin K.A. Ocrelizumab – a monoclonal antibody – in the treatment of adult patients with multiple sclerosis: a systematic review. FARMAKOEKONOMIKA. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [*FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*]. 2017; 11 (3): 043-056 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-043-056.

Corresponding author

Address: 12-2 Minskaya Str., Moscow 121096, Russia.
E-mail address: daria.klabukova@gmail.com (Klabukova D.L.).

Введение

Рассеянный склероз (РС) является хроническим неврологическим состоянием, характеризующимся очаговым и диффузным аутоиммунно-воспалительным процессом, демиелинизацией и нейродегенерацией в центральной нервной системе с высокой клинической и патологической гетерогенностью. Данное заболевание является одной из важнейших медико-социальных проблем и требует значительных прямых и непрямых материальных затрат. Экономический ущерб от РС, связанный с высоким уровнем инвалидизации заболевших и существующими затратами на терапию, очень велик и, по данным популяционных исследований, РС является самым дорогостоящим неврологическим заболеванием [1].

В настоящее время в мире около 2,3 млн человек имеют РС. По данным Международной федерации рассеянного склероза (MSIF), с 2008 по 2013 г. глобальная распространенность РС возросла на 10% за 5 лет с 30 до 33 случаев на 100 тыс. населения [2], что соответствует эпидемиологическим данным в РФ. При этом в недавно опубликованном эпидемиологическом исследовании отмечен рост показателей распространенности РС на территории России [3].

Наиболее распространенным фенотипом болезни является ремиттирующая форма, связанная с наличием обострений и периодов отсутствия активности болезни. Данная форма заболевания у большинства пациентов впоследствии сменяется вторично-прогрессирующим течением (ВПРС), диагностируемым при сохранении демиелинизации и непрерывном нейродегенеративном процессе с острыми обострениями или без них [4].

В последние годы ремиттирующий РС и ВПРС с обострениями предложено объединить единым понятием РС с обострениями («рецидивирующий» РС или РРС) или «активный» РС, то есть с сохраняющейся клинической и/или радиологической активностью заболевания. Кроме этого, выделяют пациентов с «высокоактивным» или «агрессивным» РС. Для этих пациентов характерно стремительное нарастание ранней инвалидизации с развитием частых инвалидизирующих обострений, которые, как правило, заканчиваются неполной ремиссией, а также высокой активностью заболевания по МРТ-показателям. Некоторые исследователи описывают данное течение как подгруппу пациентов, достигших оценки EDSS 6,0 в течение 5 лет после начала заболевания [5]. От 4 до 14% всех пациентов с РС могут быть определены в данную группу [6].

В РФ в настоящее время зарегистрировано более 10 препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС) [7]. Однако, несмотря на широкие возможности терапии РС, остается актуальной проблема выбора высокоэффективного и безопасно-

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

го препарата при РРС с учетом полиморфности клинических проявлений.

Для подавления воспаления при РС большую роль играет деплеция пула В-клеток. В-лимфоциты участвуют в патогенезе РС, поскольку могут выделять цитокины, избирательно представлять антигены Т-клеткам и продуцировать антитела вместе с плазматическими клетками [8], а менингеальные лимфоидные фолликулы могут быть связаны с кортикальной демиелинизацией и потерей аксонов [9,10]. При этом В-клетки участвуют в клеточном росте, ремоделировании и восстановлении. Более того, регуляторные В-клетки играют важную роль в борьбе с чрезмерным воспалением [11].

Все большую роль в лечении РС играют терапевтические моноклональные антитела, являясь одной из наиболее эффективных из доступных терапий [12]. Одним из перспективных моноклональных антител является окрелизумаб, молекула которого получена из мышиного анти-CD20-антитела и гуманизирована методами рекомбинации. Хвост IgG1 окрелизумаба способен связываться с определенным эпитопом CD20 [13]. Молекула-мишень (CD20) представляет собой гликозилированный фосфопротеин, который экспрессируется в подавляющем большинстве линий В-лимфоцитов: пре-В-клетках, зрелых и незрелых В-клетках и клетках памяти [14]. В результате воздействия окрелизумаба происходит уменьшение популяции В-клеток тремя основными механизмами: антителозависимая клеточная цитотоксичность, комплементарно-зависимая цитотоксичность и апоптоз [11,15]. Кроме того, окрелизумаб действует также на подтип циркулирующих Т-клеток, которые экспрессируют CD20, что составляет ~6% от общего количества Т-клеток [16].

Данные обширных клинических исследований [17-19] явились основанием для одобрения препарата окрелизумаб (Окревус®) в марте 2017 г. американским Управлением по надзору за пищевыми продуктами и лекарствами (FDA) [20], в РФ – в октябре 2017 г. [21] и в феврале 2018 г. – Европейским медицинским агентством (EMA) [22] в качестве средства лечения рассеянного склероза у взрослых пациентов. Препарату присвоен код АТХ L04AA36: L – противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы, L04 – иммунодепрессанты, L04AA – селективные иммунодепрессанты.

Внутривенная инфузия лекарственного препарата окрелизумаба уменьшала количество CD19+ В-клеток (чувствительный, но неспецифический фармакодинамический маркер для оценки эффективности анти-CD20) в крови до незначительных уровней ко второй неделе лечения в двух основных исследованиях III фазы у пациентов с РРС [17]. Количество В-клеток повышалось выше нижнего предела нормы или выше исходного значения ≥1 на случай между инфузиями окрелизумаба у 0,3-4,1% пациентов в КИ. Среднее время восстановления пула В-клеток составляло 72 недели после последней инфузии окрелизумаба в исследовании II фазы у пациентов с РРС [21].

На основании данных КИ фармакокинетика окрелизумаба соответствует двухкамерной модели с зависимым от времени клиренсом. В основных исследованиях фазы III у пациентов с РРС [17] поддерживающие дозы окрелизумаба составляли 600 мг каждые 6 месяцев. Средняя максимальная концентрация окрелизумаба составляла 212 мкг/мл. Фармакокинетика окрелизумаба по существу линейна и пропорциональна дозе в диапазоне 400-2000 мг [21].

Окрелизумаб имеет центральный объем распределения в 2,78 л. Значения периферического объема и межкамерного клиренса – 2,68 л и 0,29 л/сут. соответственно. Постоянный клиренс оценивался в 0,17 л/сут., а начальный зависимый от времени клиренс – 0,05 л/сут., который уменьшался с периодом полувыведения 33 недели. Препарат имеет конечный период полувыведения – 26 дней [21].

Отдельных исследований взаимодействия с другими лекарственными препаратами не проводилось, поскольку взаимодействий, связанных с активностью изоферментов цитохрома Р450 и других метаболизирующих ферментов или транспортеров, не ожидается [21].

В данном обзоре рассмотрены безопасность и эффективность, а также клинико-экономические исследования окрелизумаба для оценки терапевтической ценности препарата и дальнейшего использования результатов в научных исследованиях и клинической практике.

Материалы и методы

Для выполнения обзора определены следующие критерии в соответствии со схемой PICO(S):

– популяция (P): больные с РРС;
– интервенция (I): окрелизумаб;
– компаратор (C): все ПИТРС;
– результаты (O): среднегодовая частота обострений (СЧО), степень прогрессирования заболевания (ПЗ), подтвержденного в течение не менее 12 недель (ППЗ-12) и 24 недель (ППЗ-24), результаты МРТ, годы жизни с поправкой на качество (QALYs), нежелательные явления и другие клинические результаты;
– вид исследований (S): все прямые и непрямые сравнения интервенции с одним или несколькими компараторами.

Литературный обзор проведен в 2018 г. по ключевым словам «ocrelizumab» AND «multiple sclerosis» в базах данных Embase, PubMed, Cochrane; «окрелизумаб» и «рассеянный склероз» в базе данных eLibrary.ru.

Применены следующие фильтры: клиническое исследование (КИ), рандомизированное клиническое исследование (РКИ), мета-анализ, систематический обзор (clinical trial, randomized clinical trial, meta-analysis, systematic review). Языки публикаций: английский и русский (для eLibrary.ru). Глубина поиска – 10 лет. Дата последнего поиска – 3 мая 2018 г.

Применялись следующие критерии исключения: 1) дублирующие публикации; 2) исследования без подходящих для использования данных; 3) письма, редакционные статьи, сообщения из историй болезни; 4) обзоры исследований низкого качества.

При анализе отобранных публикаций оценен уровень убедительности представленных в них доказательств в соответствии с интегральными шкалами клинической и клинико-экономической оценки лекарственного препарата при проведении экспертизы Постановления Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 (в ред. от 12.06.2017 № 700) [23].

Результаты

В результате проведенного литературного обзора в базах данных Embase, PubMed, Cochrane и eLibrary.ru. найдено 764 публикации. С учетом примененных фильтров и исключения дублирующих сообщений отобрана 51 публикация, из которых 8 вошли в итоговый обзор литературы. В результате дополнительного поиска по спискам литературы найдена одна публикация. Результаты отбора публикаций отражает схема «Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и мета-анализов (PRISMA)» (**рис. 1**).

Эффективность окрелизумаба рассмотрена во всех отобранных восьми публикациях, при этом одна публикация посвящена зависимости эффективности от возраста пациента [27]. В четырех публикациях оценивается профиль безопасности препарата [17,18,24,26], в двух – клинико-экономические показатели терапии окрелизумабом [24,29]. В результате анализа и оценки качества и уровня убедительности доказательств в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 [23] шести публикациям присвоен уровень А, двум – уровень В (**табл. 1**).

Анализ эффективности

В отобранных исследованиях представлены показатели эффективности окрелизумаба в показании РРС в сравнении с интерфе-

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

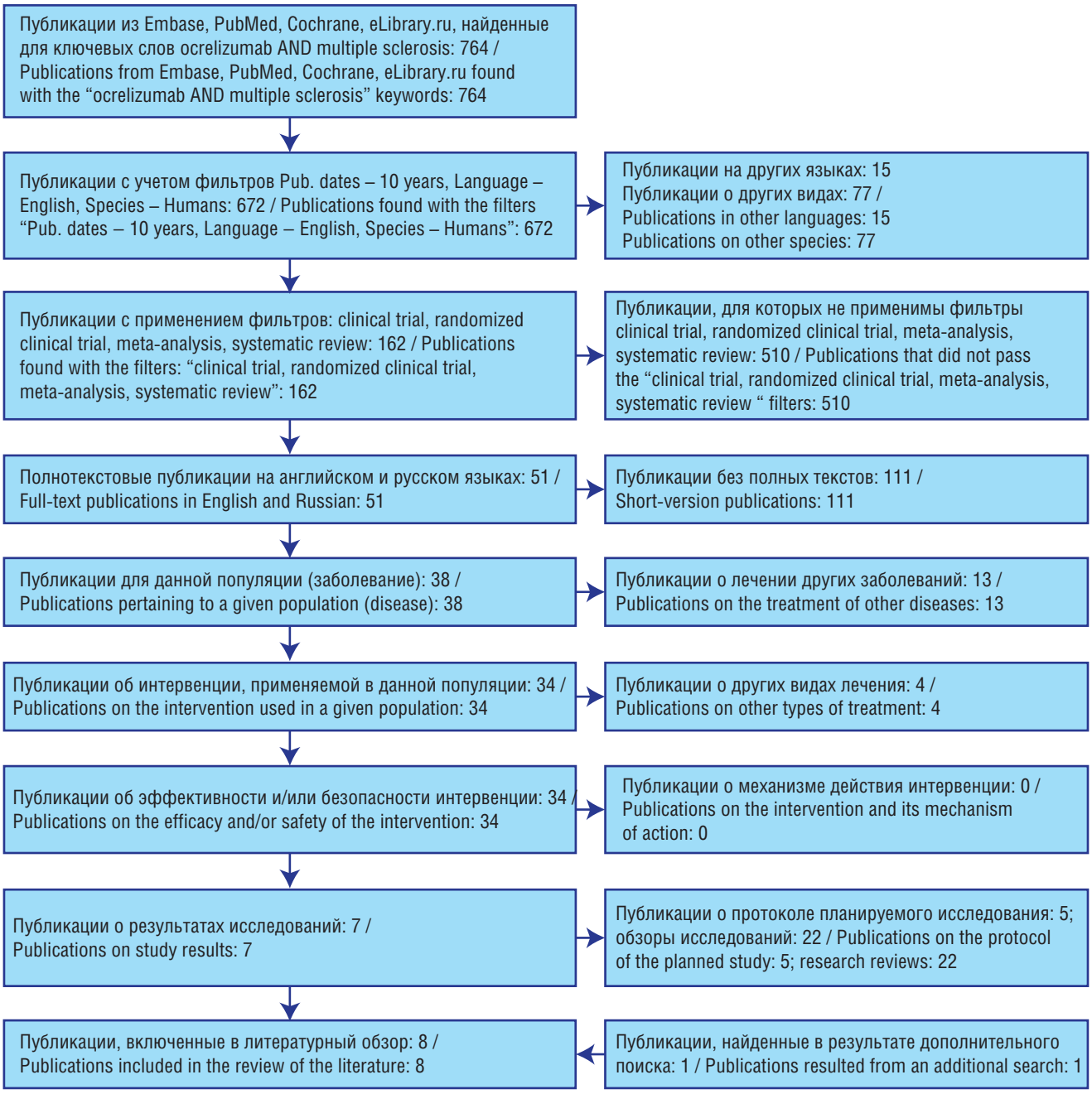


Рисунок 1. Схема PRISMA.

Figure 1. The PRISMA scheme.

роном (ИФН) бета-1а, имеющимися в настоящее время ПИТРС, а также плацебо.

Интересные данные относительно долгосрочных результатов лечения ремиттирующей формы РС с помощью окрелизумаба получены в двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ II фазы (NCT00676715) [18]. В исследовании участвовали 220 пациентов, которые были рандомизированы на четыре вида терапии (1:1:1:1): пациенты в группе 600 мг окрелизумаба получали двойную инфузию 300 мг в первый цикл лечения (дни 1 и 15), а затем инфузии 600 мг в последующие циклы лечения (недели 24, 48 и 72); группа 2000 мг окрелизумаба получала двойную инфузию 1000 мг (дни 1 и 15) в первый цикл лечения, а затем инфузию 1000 мг в последующие циклы лечения; пациенты в группе плацебо получали плацебо в дни 1 и 15 первого цикла лечения; группа ИФН β-1а получала внутримышечно ИФН β-1а один раз в неделю в течение первых 24 недель. Группы плацебо и ИФН β-1а получали окрелизумаб в дозировке 600 мг во втором и последующих циклах лечения.

По первичной конечной точке, которой служило общее количество очагов, наблюдаемых на Gd+ Т1-ВИ МРТ головного мозга в течение 12, 16, 20 и 24 недель по сравнению с плацебо, отмечены значительные различия (P<0,0001) на всех неделях: относительные уменьшения количества очагов составили 89% (95% ДИ 68-97) для группы, получавшей 600 мг окрелизумаба, и 96% (89-99) для группы, получавшей 2000 мг окрелизумаба. По сравнению с ИФН β-1а результаты пациентов по первичной конечной точке были лучше в обеих группах окрелизумаба (600 мг окрелизумаба: 91% снижение, 95% ДИ 73-98, 2000 мг окрелизумаба: 97% снижение, 95% ДИ 90-99). Пациенты в группах плацебо и ИФН β-1а достигли такой же низкой активности заболевания после одного цикла лечения с окрелизумабом [18].

Низкий уровень прогрессирования инвалидизации, наблюдавшийся при лечении окрелизумабом на 96-й неделе, наблюдался и на 144-й неделе [30]. Среди пациентов, получавших окрелизумаб 600 мг постоянно, СЧО составляла 0,13 (95% ДИ: 0,53-0,29)

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

Таблица 1. Уровни доказательности и убедительности доказательств выявленных исследований.

Table 1. The levels of evidence and conclusiveness of studies selected for this review.

Публикация / Publication	Вид Исследования / Type of study	Уровень доказательности результатов / Level of evidence	Уровень убедительности доказательств / Conclusiveness	Общая оценка исследования (баллы) / Overall score
[17]	РКИ / RCS*	II	A	27
[18]	РКИ / RCS	II	A	27
[24]	Систематический обзор и мета-анализ РКИ / Systematic review and meta-analysis of RCS	I	A	30
[25]	Систематический обзор и мета-анализ РКИ / Systematic review and meta-analysis of RCS	I	A	30
[26]	Систематический обзор и сетевой мета-анализ / Systematic review and net meta-analysis of RCS	I	A	30
[27]	Мета-анализ РКИ / Meta-analysis of RCS	I	A	30
[28]	Сетевой анализ РКИ / Net analysis of RCS	III	B	14
[29]	Клинико-экономический анализ / Clinical and economic analysis	III	B	14

* *RCS – Randomized Clinical Study.*

на 24-й неделе по сравнению с 0,08 (95% ДИ: 0,03-0,12) на 144-й неделе. В этой группе 92% пациентов не имели обострений от старта КИ до контроля безопасности; около 96% не имели обострений после периода наблюдения за В-клетками. Не наблюдалось появления новых Gd+ очагов на Т1-ВИ в группе 600 мг окрелизумаба ни на 96-й неделе, ни на 144-й неделе. Так же доля пациентов в группе 600 мг окрелизумаба, которая имела ППЗ в течение 12 или 24 недель, не изменилась с 96-й до 144-й недели [30].

В основных исследованиях окрелизумаба, РКИ III фазы OPERA I и OPERA II [17], пациенты с РРС были рандомизированы для приема в течение 96 недель окрелизумаба 600 мг, вводимого внутривенно каждые 24 недели (n=410 и 417 соответственно), или ИФН β-1a 44 мкг, вводимого подкожно три раза в неделю (n=411 и 418 соответственно).

Критериями включения пациента в исследование являлись возраст 18-55 лет, диагноз РС, оценка по EDSS от 0 до 5,5 баллов на скрининге, по крайней мере два документально подтвержденных клинических обострения в течение предыдущих 2 лет или одно клиническое обострение в течение года перед скринингом, результаты МРТ головного мозга, указывающие на изменения, соответствующие РС, и ухудшение неврологического статуса по крайней мере за 30 дней до скрининга и исходного уровня. Из исследования были исключены пациенты с диагнозом первично-прогредиентный (первично-прогрессирующий) рассеянный склероз (ППРС), прошедшие ранее анти-В-клеточную терапию или лечение другим иммунодепрессантом, имевшие продолжительность заболевания более 10 лет в сочетании с показателем EDSS 2,0 балла или менее во время скрининга.

В качестве первичной конечной точки выступала СЧО через 96 недель. Кроме того, оценивались следующие показатели: доля пациентов с ППЗ-12; общее среднее количество Gd+ очагов на Т1-ВИ МРТ головного мозга на 24-й, 48-й и 96-й неделях; общее количество новых или увеличившихся гиперинтенсивных очагов на Т2-ВИ МРТ головного мозга на 24-й, 48-й и 96-й неделях. Объединенный анализ: доли пациентов с регрессом ППЗ-12 до 96-й недели и времени до наступления события в отношении ППЗ-24 до 96-й недели; общее количество новых гипоинтенсивных очагов на Т1-ВИ МРТ головного мозга на 24-й, 48-й и 96-й неделях; изменение оценки по комплексной функциональной шкале оценки РС (MSFC) от начала до 96-й недели; изменение объема головного мозга с 24-й до 96-й недели; изменение общего балла физического состояния по SF-36; доля пациентов со статусом NEDA (no evidence of disease activity) при исходной оценке по EDSS не менее 2. Кроме того, для препарата оценивали фармакокинетику, фармакодинамику, иммуногенность и профиль НЯ.

В исследованиях OPERA I и OPERA II [17] 96-недельное лечение завершили 89,3% по сравнению с 82,7% и 86,3% по сравнению с 76,6% пациентов в группе окрелизумаба и в группе ИФН β-1a соответственно. Показатель СЧО был ниже при использовании окрелизумаба, чем ИФН β-1a, как в РКИ OPERA I (0,16 в сравнении с 0,29, снижение на 46% в группе окрелизумаба; P<0,001), так и в OPERA II (0,16 в сравнении с 0,29; снижение частоты на 47%; P<0,001). В предварительно заданных объединенных анализах процент пациентов с ППЗ-12 был значительно ниже в группе окрелизумаба, чем в группе ИФН β-1a (9,1% в сравнении с 13,6%, отношение рисков 0,60, 95% ДИ 0,45-0,81; P<0,001), как и процент пациентов с ППЗ-24 (6,9% в сравнении с 10,5%, отношение рисков 0,60, 95% ДИ 0,43-0,84; P=0,003). Среднее количество Gd+ очагов на Т1-взвешенных МРТ-изображениях составляло 0,02 в группе окрелизумаба в сравнении с 0,29 в группе ИФН β-1a в исследовании OPERA I (на 94% меньшее количество очагов при использовании окрелизумаба; P<0,001) и 0,02 в сравнении с 0,42 в исследовании OPERA II (на 95% меньшее количество очагов; P<0,001). Изменение оценки по MSFC указывало на значительное превосходство окрелизумаба над ИФН β-1a в РКИ OPERA II (0,28 в сравнении с 0,17; P=0,004), но не в исследовании OPERA I (0,21 в сравнении с 0,17; P = 0,33).

В анализе результатов исследований OPERA I и OPERA II [31] было показано, что в течение двухлетнего периода статус NEDA чаще отмечался у пациентов, получавших окрелизумаб, чем у пациентов в группе ИФН β-1a: в исследовании OPERA I 48% пациентов в группе окрелизумаба имели статус NEDA (в сравнении с 29% пациентов в группе ИФН β-1a), в исследовании OPERA II – 48% пациентов (в сравнении с 25% пациентов в группе ИФН β-1a).

Канадское агентство по оценке медицинских технологий (CADTH) в 2017 г. провело систематический обзор и мета-анализ, в котором показан схожий профиль эффективности лекарственных препаратов ИФН β-1a, ИФН β-1b, глатирамера ацетата и терифлуномида [32]. Учитывая, что клиническая эффективность окрелизумаба превосходит таковую для ИФН β-1a, можно предпо-

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

Таблица 2. Показатели эффективности различных препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС) в терапии рецидивирующих форм рассеянного склероза (РС) по сравнению с плацебо.

Table 2. Efficacy of medications that change the course of multiple sclerosis (MS) in patients with recurrent forms of MS as compared with placebo.

Лекарственный препарат / Medication	СЧО (95% ДИ) / Annualized relapse rate (95% CI)		Прогрессирование заболевания (95% ДИ) / Disease progression (95% CI)	
	[24]	[25]	в течение 24 недель [24] / for 24 weeks	в течение двух лет [25] / for 2 years
Алемтузумаб / Alemtuzumab	0,28 (0,22-0,35)	0,26 (0,22-0,29)[4]	0,43 (0,25-0,68)	0,44 (0,28-0,70)[4]
Натализумаб / Natalizumab	0,31 (0,25-0,40)	0,41 (0,31-0,51)	0,56 (0,37-0,84)	0,64 (0,52-0,80)
Окрелизумаб / Ocrelizumab	0,35 (0,27-0,44)	0,13 (0,09-0,18)	0,47 (0,28-0,76)	0,67 (0,51-0,88)
Финголимод / Fingolimod	0,46 (0,39-0,55)	0,21 (0,16-0,26)	0,68 (0,51-0,90)	0,81 (0,68-0,96)
Даклизумаб[1] / Daclizumab[1]	0,46 (0,38-0,58)	0,25 (0,13-0,37)	0,54 (0,36-0,78)	0,43 (0,22-0,84)[5]
Ритуксимаб[2] / Rituximab[2]	0,51 (0,27-0,93)	0,30 (–0,07-0,67)	н/д	н/д
Диметилфумарат / Dimethyl fumarate	0,53 (0,43-0,63)	0,19 (0,13-0,25)	0,62 (0,46-0,82)	0,65 (0,53-0,81)
Глатирамера ацетат 20 мг / Glatiramer acetate 20 mg	0,63 (0,55-0,71)	0,18 (0,09-0,28)	0,74 (0,58-0,94)	0,76 (0,53-1,08)
Глатирамера ацетат 40 мг / Glatiramer acetate 40 mg	0,67 (0,52-0,86)		1,17 (0,69-1,92)	
Пегилированный ИФН β-1a / Pegylated INF β-1a	0,63 (0,47-0,86)	0,11 (0,01-0,21)	0,63 (0,37-1,02)	0,61 (0,40-0,93)[5]
ИФН β-1a 44 мкг (Ребиф) / INF β-1a 44 mcg (Rebif)	0,64 (0,54-0,73)	н/д	0,73 (0,52-0,99)	0,77 (0,61-0,96)
ИФН β-1a 22 мкг (Ребиф) / INF β-1a 22 mcg (Rebif)	0,70 (0,55-0,85)		0,81 (0,52-1,23)	
ИФН β-1b 250 мкг / INF β-1a 250 mcg (Rebif)	0,65 (0,55-0,77)	0,43 (0,24-0,62)	0,66 (0,46-0,89)	0,73 (0,47-1,14)[6]
Терифлуномид 14 мг / Teri-flunomide14mg	0,67 (0,56-0,79)	0,18 (0,11-0,25)	0,72 (0,52-0,97)	0,76 (0,62-0,93)
Терифлуномид 7 мг / Teri-flunomide 7mg	0,77 (0,67-0,93)		0,86 (0,63-1,14)	
ИФН β-1a 30 мкг (Авонекс) / INF β-1a 30mcg (Avonex)	0,83 (0,74–0,94)	0,08 (0,01-0,15)	0,79 (0,63-0,10)	0,71 (0,52-0,97)
Азатиоприн / Azathioprine	н/д	0,49 (0,07-0,91)	н/д	0,58 (0,23-1,46)
Иммуноглобулин IV / Immuno globulin IV	н/д	0,37 (–0,21-0,94)	н/д	0,70 (0,39-1,24)
Кладрибин[3] / Cladribine[3]	н/д	0,19 (0,14-0,24)	н/д	0,72 (0,56-0,91)
Импульсные Кортикостероиды / Pulse corticosteroids	н/д	0,00 (–0,24-0,24)	н/д	0,14 (0,04-0,49)

Примечание. 1 – препарат не зарегистрирован на территории РФ и отозван компанией-производителем по всему миру в показании рассеянный склероз; 2 – препарат не зарегистрирован в показании рассеянный склероз; 3 – препарат не зарегистрирован на территории РФ; 4 – по сравнению с интерфероном-β-1a 44 мкг 3 раза в неделю подкожно; 5 – результаты в течение 1 года; 6 – результаты в течение 3 лет; н/д – данные не представлены; 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

Note. 1 – the drug is not registered in the Russian Federation, also it has been recalled by the manufacturer worldwide and is no more indicated for multiple sclerosis; 2 – the drug is not registered for the use in multiple sclerosis; 3 – the drug is not registered in the Russian Federation; 4 – in comparison with INF-β-1a 44 mcg, 3 times a week, subcutaneously; 5 – results for 1 year; 6 – results for 3 years; н/д *– data not presented; 95% CI – 95% confidence interval.*

ложить, что окрелизумаб эффективнее данных препаратов первой линии терапии РС.

В систематическом обзоре и мета-анализе 2017 г. [26], проводившем сравнение эффективности и безопасности таблеток кладрибина относительно других ПИТРС, лучшими препаратами при ранжировании по показателю СЧО в популяции активного ремиттирующего РС признаны алемтузумаб, натализумаб и окрелизумаб. По показателю ППЗ-24 (в течение двух лет) алемтузумаб, окрелизумаб и натализумаб ранжированы после ИФН β-1b как 2, 3 и 4 соответственно. Таким образом, в популяции активного ремиттирующего РС инфузионная терапия, включая алемтузумаб и окрелизумаб, была связана с численными преимуществами по показателям СЧО и ППЗ в течение 6 месяцев с более высоким общим риском нежелательных явлений (НЯ) по сравнению с таблетками кладрибина.

Сходные результаты по эффективности ПИТРС у пациентов с РРС получены в другом мета-анализе 2017 г. [24]. Наибольшее снижение СЧО отмечено при применении моноклональных антител алемтузумаба, натализумаба и окрелизумаба (примерно на 70% по сравнению с плацебо). Окрелизумаб и алемтузумаб показали наибольшее снижение прогрессирования заболевания (на 53 до 58% по сравнению с плацебо соответственно), несколько меньшее значение у даклизумаба (46%) и натализумаба (44%) (**табл. 2**).

Эффективность 23 ПИТРС, в т.ч. окрелизумаба, была рассмотрена в недавнем систематическом обзоре и мета-анализе 70 РКИ [25]. Результаты также подтвердили, что окрелизумаб с высокой степенью достоверности более эффективен, чем ИФН β-1a в снижении риска появления новых или увеличения очагов на Т2-ВИ, выявленных с помощью МРТ, в снижении СЧО и риска обострения в течение двухлетнего периода, в снижении потери объема мозга, а также наряду с алемтузумабом более эффективен, чем другие ПИТРС в снижении риска развития инвалидности, у людей с ремиттирующей формой РС (см. табл. 2).

Различия в величинах относительных рисков, показанных в публикациях [24] и [25], вероятно, обусловлены тем, что в исследо-

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

вании, проведенном Rae-Grant A. и соавт., пациенты с ВПРС не были включены в мета-анализ.

В сравнительном анализе 2017 г. [28] по результатам РКИ различных ПИТРС установлено, что и алемтузумаб, и окрелизумаб превосходят ИФН β-1a и, возможно, также глатирамера ацетат на основе прямых испытаний, однако нет четкой разницы в эффективности между этими двумя препаратами по показателям относительного риска и анализа абсолютного риска. Натализумаб превосходит все ПИТРС, не являющиеся моноклональными антителами, как по относительному риску, так и по анализу абсолютного риска, однако прямое сравнение натализумаба с алемтузумабом и окрелизумабом не проводилось, так как недостаточно плацебо-контролируемых данных для этих моноклональных антител.

В другом мета-анализе [27] изучалось влияние возраста пациента на эффективность терапии различными ПИТРС. В возрастной группе от 34 до 39 лет, сосредоточившей большее число пациентов, показатель снижения прогрессирования инвалидизации у окрелизумаба (около 60%) с учетом регрессии был выше, чем у натализумаба и алемтузумаба. Хотя авторы наблюдали существенную взаимосвязь между снижением прогрессирования заболевания и возрастом, результаты, полученные в сравнительном анализе эффективности препаратов, они признают неоднозначными.

Профиль безопасности

Никаких серьезных беспокойств относительно безопасности препарата не выявлено в двойном слепом РКИ фазы II [18] или в его расширенном варианте [30].

В РКИ фазы II серьезные НЯ и инфекции были сопоставимы во всех группах лечения, но в группе, получавшей высокую дозу окрелизумаба, отмечена одна смерть из-за острой тромботической микроангиопатии, возможная связь которой с терапией не исключается. Связанные с инфузией побочные эффекты чаще наблюдали в группах окрелизумаба (35% с низкой дозой окрелизумаба, 44% с высокой дозой окрелизумаба и 9% с плацебо) [18]. В расширенном исследовании частота инфицирования составила 6,5% в группе с дозой окрелизумаба 600 мг и 11,1% в группе с дозой окрелизумаба 2000 мг, главным образом из-за инфекций дыхательных путей и мочевых путей [30]. Не отмечено оппортунистических инфекций и клинически значимых изменений лабораторных показателей.

В исследованиях фазы III OPERA I и OPERA II [17] 80,1 и 86,3% пациентов в группах окрелизумаба сообщили о НЯ по сравнению с 80,9 и 85,6% пациентов в группе ИФН β-1a соответственно. Серьезные НЯ отмечены у 6,9 и 7,0% пациентов, получавших окрелизумаб, и у 7,8 и 9,6% пациентов, получавших ИФН β-1a, в КИ OPERA I и OPERA II соответственно. Зарегистрировано три случая летального исхода, в т.ч. одна смерть в группе окрелизумаба (самоубийство в исследовании OPERA II) и две смерти в группе компаратора (одно самоубийство в OPERA I и одна смерть вследствие механической непроходимости кишечника в OPERA II). Инфекции зарегистрированы у 56,9 и 60,2% пациентов в группах окрелизумаба и у 54,3 и 52,5% в группах ИФН β-1a в OPERA I и OPERA II соответственно. Наиболее распространенными инфекциями (зарегистрированными у более 10% пациентов в обеих группах в обоих КИ) были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит и инфекции мочевыводящих путей. Инфузионные реакции наблюдались у 34,3% пациентов, получавших окрелизумаб, и у 9,7% в группе ИФН β-1a, где пациенты получали инфузии плацебо. Серьезные инфекции отмечены у 1,3% пациентов во время терапии окрелизумабом, и у 2,9% пациентов, получавших ИФН β-1a. У четырех пациентов (0,5%) в группе окрелизумаба и двух пациентов (0,2%) в группе и ИФН β-1a во время 96-недельных исследований отмечены злокачественные новообразования.

У пациентов с РРС, получавших окрелизумаб, уменьшение числа нейтрофилов наблюдалось реже (14,7%), по сравнению с пациентами в группе ИФН β-1a (40,9%). В большинстве случаев снижение числа нейтрофилов было транзиторным, регистрировалось однажды в ходе терапии, имело 1-ю или 2-ю степень тяжести и в дальнейшем не повторялось. Нейтропения 3-й или 4-й степени тяжести отмечалась приблизительно у 1% пациентов, при этом корреляция с развитием инфекции отсутствовала. Также на фоне терапии происходило уменьшение общей концентрации иммуноглобулинов, в основном за счет снижения уровня иммуноглобулина М (IgM). При этом также не отмечалось корреляции с развитием серьезных инфекций [21].

Обновленные данные [33] по профилю безопасности окрелизумаба, наблюдаемые в расширенных исследованиях РРС и ППРС VELOCE (NCT02545868), CHORDS (NCT02637856), CASTING (NCT02861014), OBOE (NCT02688985), в целом соответствуют профилю, показанному в течение контролируемого периода в рамках КИ фазы II (NCT00676715), фазы III ORATORIO (NCT01194570), OPERA I (NCT01247324) и OPERA II (NCT01412333).

По состоянию на сентябрь 2017 г. НЯ любой степени на фоне терапии окрелизумабом наблюдались с частотой 243 (95% ДИ: 240-246), а НЯ, приведшие к прерыванию терапии – 1,09 (95% ДИ: 0,89-1,32) на 100 пациенто-лет. Наиболее частыми НЯ остаются инфекции, включая инфекции мочевыводящих и верхних дыхательных путей, с суммарной частотой 73,1 (95% ДИ: 71,4-74,8) и инфузионные реакции с частотой 28,4 (95% ДИ: 27,3-29,5) на 100 пациенто-лет среди всех пациентов, получивших окрелизумаб до сентября 2017 г. Один случай серьезной оппортунистической инфекции, системная инфекция Pasteurella, был подтвержден у пациентов, участвовавших в КИ окрелизумаба.

Частота злокачественных новообразований составила 0,48 (95% ДИ: 0,35-0,64) на 100 пациенто-лет, не превышая эпидемиологических значений 0,67 (95% ДИ: 0,63-0,71) для пациентов с РС из датского регистра [34]. То же касается отдельно рака молочной железы, поэтому пациентам достаточно следовать стандартным скрининговым процедурам для данной нозологии.

В КИ окрелизумаба у пациентов с РС не сообщалось о каких-либо оппортунистических инфекциях, в т.ч. не было отмечено случаев прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ). В постмаркетинговых исследованиях зарегистрировано три случая ПМЛ у пациентов, принимавших окрелизумаб после других ПИТРС [35].

Первый случай (май 2017 г.) был отмечен у пациента, имевшего антитела к JCV, который был переведен на окрелизумаб после 36 инфузий натализумаба. Случай был доведен до сведения регуляторов как относящийся к натализумабу, а не окрелизумабу.

Второй случай (апрель 2018 г.) имел место у пациента с прогрессирующим ухудшением неврологических симптомов и МРТ-результатов вплоть до прекращения лечения финголимодом в декабре 2017 г. Терапия окрелизумабом была начата в апреле 2018 г. В том же месяце у пациента отмечено ухудшение клинической и МРТ-картины, и подтвержден диагноз ПМЛ по обнаружению ДНК JC-вируса в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). Случай зарегистрирован как ПМЛ вследствие терапии финголимодом.

Третий случай (апрель 2018 г.) произошел у пациента, положительного по JCV, который получал терапию натализумабом в течение 7 лет вплоть до февраля 2018 г. Между концом 2017 г. и февралем 2018 г. у пациента появился новый очаг и нарастание неврологического дефицита. В апреле 2018 г. пациенту однократно проведена инфузия окрелизумаба, однако усугубление состояния продолжилось. На МРТ было отмечено увеличение нового очага, которое было расценено как возможное проявление ПМЛ. Анализ ЦСЖ подтвердил диагноз ПМЛ. Случай был сообщен врачом как carry-over ПМЛ после натализумаба.

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

Таблица 3. Причины и количество летальных исходов.

Table 3. The number and causes of deaths.

В рамках КИ / During the clinical study	В рамках постмаркетинговой фазы / During the post-marketing period
• Остановка сердца / Cardiac arrest (2) • Острая коронарная недостаточность / Acute coronary syndrome (1) • Аденокарцинома пищевода / Esophageal adenocarcinoma (1) • Аспирационная пневмония / Aspiration pneumonia (1) • Рак мочевого пузыря / Bladder cancer (1) • Эпилептический припадок / Epileptic seizure (1) • Травма / Trauma (1) • Метастатический рак поджелудочной железы / Metastatic cancer of the pancreas (1) • Прогрессирование заболевания рассеянного склероза / MS progression (1) • Пневмония / Pneumonia (1) • Эмболия легочной артерии / Pulmonary embolism (1) • Самоубийство / Suicide (1) • Синдром системного воспалительного ответа неопределенного генеза / Systemic inflammatory response syndrome of unknown nature (1) • Инфекция мочевыводящих путей, уросепсис / UTI, urosepsis (1) • Н еизвестная причина / Cause unknown (1)	• Неизвестная причина / Cause unknown (21) • Аспирационная пневмония / Aspiration pneumonia (2) • Инфаркт миокарда / Myocardial infarction (2) • Сепсис / Sepsis (2) • Уросепсис / Urosepsis (2) • Сердечное расстройство / Heart disorder (1) • Грыжа головного мозга / Cerebral herniation (1) • Легочная эмболия / Pulmonary embolism (1) • Передозировка опиоидов / Opioid overdose (1) • Внезапная смерть / Sudden death (1) • Острая почечная недостаточность / Acute renal failure (1) • Кардиогенный шок с циркуляционным коллапсом и инфекцией мочевыводящих путей / Cardiogenic shock with a circulatory collapse and UTI (1) • Эпилептический припадок / Epileptic seizure (1) • Воспаление соединительной ткани с пневмонией, сепсисом и инфекцией мочевыводящих путей / Connective tissue inflammation with pneumonia, sepsis and UTI (1) • Астения с болью в груди, пирексией и снижением аппетита / Asthenic syndrome with chest pain, fever and appetite loss (1) • Церебральное кровоизлияние / Cerebral hemorrhage (1) • Грипп / Influenza (1) • Рак легкого с метастазами в кости и метастазами в ЦНС / Lung cancer with metastases into the bones and the CNS (1) • Острая респираторная недостаточность и уросепсис / Acute respiratory failure and urosepsis (1) • Дыхательная недостаточность / Respiratory failure (1)

Не было увеличения летальных исходов у пациентов, получавших окрелизумаб, по сравнению с контролем в РКИ III фазы. По состоянию на сентябрь 2017 г. в РКИ и исследованиях расширения среди 3778 пациентов в группах окрелизумаба смертность составляла 0,169 на 100 пациенто-лет (95% ДИ: 0,097; 0,274) [17,19].

В рамках постмаркетинговой фазы за период с апреля 2017 г. до марта 2018 г. окрелизумаб получили более 37 000 пациентов. Смертность в данной группе составила 0,28 (0,21-0,40) на 100 пациенто-лет [33] при средних показателях смертности в популяции РС от 0,37 на 100 пациенто-лет, по данным обсервационного исследования во Франции (27 603 пациента с РС) [36], до 0,9 на 100 пациенто-лет по результатам ретроспективного исследования в США (30 402 пациента с РС из базы данных OptumInsight Research) [37].

Сообщено о различных причинах и количестве смертельных исходов у пациентов, принимавших окрелизумаб, в рамках КИ и постмаркетингового периода (**табл. 3**).

В двух исследованиях [24,26] проведен сравнительный анализ показателей безопасности различных ПИТРС. В систематическом обзоре и мета-анализе Siddiqui M. K. с соавт. [26] показан общий риск НЯ для различных ПИТРС в сравнении с таблетками кладрибина. Отмечен численный, но несущественно повышенный общий риск возникновения НЯ у алемтузумаба (отношение шансов 0,27, 95%; ДИ 0,05-1,47), пегИФН β-1a (0,51, 95%; ДИ 0,17-1,51) и окрелизумаба (0,67, 95%; ДИ 0,12-3,31) по сравнению с таблетками кладрибина. У натализумаба общий риск НЯ был ниже (2,70, 95%; ДИ 0,96-7,93), чем у таблеток кладрибина. ПИТРС, наиболее эффективные по показателю СЧО, проранжированы по наименьшему общему риску НЯ следующим образом: натализумаб 1-й, окрелизумаб 13-й, алемтузумаб 16-й.

В мета-анализе Института клинико-экономического анализа США [24] доли прекращений из-за НЯ и количество серьезных НЯ для различных ПИТРС составляли соответственно: ИФН β-1a 30 мкг (Avonex) – 4 и 14%; ИФН β-1b 250 мкг (Betaseron, Extavia) – 6 и 11%; глатирамера ацетат (Copaxone, Glatopa) – 3 и 13%; ИФН β-1a 22/44 мкг (Rebif) – 5 и 16%; пегИФН β-1a – 5 и 11%; даклизумаб – 15 и 22%; финголимод – 12 и 10%; терифлуномид – 13 и 13%; диметилфумарат – 14 и 18%; натализумаб – 6 и 19%; алемтузумаб – 2 и 13%; окрелизумаб – 4 и 7%; ритуксимаб – 4 и 13%.

Окрелизумаб не изучался в сочетании с другими методами лечения РС, однако при одновременном применении иммунотерапии, включая иммуномодулирующие дозы глюкокортикостероидов, ожидается увеличение риска подавления иммунного ответа. При переводе пациента с терапии ПИТРС с пролонгированным иммунным эффектом, таких как даклизумаб, финголимод, натализумаб, терафлуномид или митоксантрон, необходимо учитывать продолжительность и механизм действия этих препаратов из-за аддитивных иммуносупрессивных эффектов при инициации окрелизумаба.

По результатам доклинических исследований окрелизумаб не оказывает влияния на репродуктивную функцию. Препарат относится к иммуноглобулинам подтипа G1, поэтому предположительно проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко. Данные контролируемых исследований окрелизумаба с участием беременных и кормящих женщин отсутствуют и изменение числа В-клеток у новорожденных, матери которых получали окрелизумаб, не изучалось. Однако у некоторых новорожденных, матери которых получали другие антитела к CD20 во время беременности, наблюдалось временное истощение пула периферических В-клеток и лимфоцитопения [21]. Поэтому из-за отсутствия данных у людей, а также и тератогенности, наблюдаемой в исследованиях на животных, необходимы эффективные методы контрацепции в период лечения окрелизумабом и в течение 6 месяцев после последней инфузии препарата, а при беременности и грудном вскармливании препарат применять не следует.

У пациентов с легкой почечной или печеночной недостаточностью, включенных в КИ, никаких существенных изменений при

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

Таблица 4. Результаты анализа «затраты-эффективность» препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС) при рассеянном склерозе (РС) [24].

Table 4. The "cost-effectiveness" of medications that change the course of multiple sclerosis in patients with MS [24].

Лекарственный препарат / Medication	Обострения / Relapses	Годы жизни / Years of survival	QALYs	Годовая вероятность прекращения терапии / Probability of treatment termina-tion (annualized)
Лучшая поддерживающая терапия / The best maintenance therapy	16,72	21,82	5,67	Нет данных / No data
Терифлуномид 7 мг / Teri-flunomide 7mg	15,21	22,25	7,77	12,3%
ИФН β-1a 22 мкг (Ребиф) / INF β-1a 22 mcg (Rebif)	14,94	22,28	7,88	5,6%
ИФН β-1a 30 мкг (Авонекс) / INF β-1a 30mcg (Avonex)	15,94	22,32	7,92	5,3%
Терифлуномид 14 мг / Teri-flunomide 14 mg	15,11	22,39	8,41	12,7%
ИФН β-1a 44 мкг (Ребиф) / INF β-1a 44 mcg (Rebif)	14,88	22,40	8,43	8,6%
Глатирамер ацетат 20 мг / Glatiramer acetate 20 mg	14,68	22,41	8,43	5,2%
Финголимод 0,5 мг / Fingolimod 0.5 mg	13,96	22,49	8,94	8,4%
Диметилфумарат 240 мг / Dimethyl fumarate 240 mg	14,63	22,50	8,97	13,3%
ИФН β-1b 250 мкг / INF β-1b 250 mcg	15,16	22,58	9,07	4,4%
ПегИФН β-1a 125 мг / Pegylated INF β-1a 125 mg	15,12	22,63	9,30	4,9%
Даклизумаб 150 мг / Daclizumab 150 mg	14,32	22,66	9,64	9,1%
Натализумаб 20 мг / Natalizumab 20 mg	12,62	22,78	10,17	4,9%
Окрелизумаб 600 мг / Ocrelizumab 600 mg	13,19	22,98	10,94	5,0%
Алемтузумаб 12 мг / Alemtuzumab 12 mg	11,40	23,38	12	2,3%

лечении окрелизумабом не наблюдалось, однако при средней или тяжелой степени недостаточности терапию следует проводить с осторожностью [21].

Вакцинация живыми или живыми ослабленными вакцинами не рекомендуется во время лечения и до восстановления пула В-клеток, поскольку безопасность иммунизации после приема окрелизумаба не изучалась. В настоящее время исследуется безопасность иммунизации субъединичными вакцинами после терапии окрелизумабом пациентов с РРС в РКИ III фазы NCT02545868 [38].

Терапия противопоказана пациентам с активным гепатитом В, поскольку хотя у пациентов с РС, получавших терапию окрелизумабом, не сообщалось о случаях реактивации вируса гепатита В, подобные случаи были зарегистрированы у пациентов, получавших лечение другими антителами к CD20 [21]. Согласно инструкции и рекомендациям по применению препарата профилактика вируса гепатита В должна быть завершена до начала лечения окрелизумабом.

Анализ клинико-экономических показателей

Анализ клинико-экономических показателей терапии окрелизумабом проведен в двух публикациях [24,29].

Для сравнения клинико-экономических показателей окрелизумаба с ИФН β-1a в статье Yang H. с соавт. [29] разработана модель Маркова с 20-летним горизонтом, которая оценивала общие затраты на пациента, прирост стоимости за год жизни и прирост затрат за QALY. С предположением, что пациенты придерживаются графиков дозирования, годовая стоимость для одного пациента ИФН β-1a рассчитана как 86 179 долл. США, а годовая стоимость окрелизумаба составила 65 000 долл. США. Для оценки достоверности результатов модели авторами проведены анализы чувствительности.

Окрелизумаб доминировал над ИФН β-1a в расчетах затрат на один год жизни и затрат на QALY. Годы жизни пациентов (14,557 против 14,511) и QALY (6,826 против 6,270) с учетом 3% дисконтирования при терапии окрелизумабом выше по сравнению с ИФН β-1a. Кроме того, окрелизумаб имел более низкие общие затраты на пациента по сравнению с ИФН β-1a, экономия составила 63 822 долл. США за 20-летний период. По сравнению с ИФН β-1a окрелизумаб связан с более низкими суммарными расходами на лекарственную терапию, затратами на мониторинг, расходами, связанными с НЯ, расходами на состояние болезни по EDSS и расходами при обострениях заболевания, однако более высокими расходами на введение препарата.

В анализах чувствительности окрелизумаб оставался доминирующим над ИФН β-1a при изменении временных горизонтов на 5 лет или на всю жизнь пациента. В других сценариях окрелизумаб также оставался доминирующим, за исключением случаев, когда стоимость окрелизумаба была увеличена на 25% или когда стоимость ИФН β-1a снижена на 15 или 25%. Кроме того, при учете коэффициентов прекращения терапии по всем причинам вместо коэффициентов прекращения из-за НЯ, инкрементальный показатель затраты-эффективность составил 7 561 долл. США. При этом во всех сценариях, рассмотренных в модели, данный показатель составлял менее 150 000 долл. США за каждый полученный QALY. Вероятность эффективности использования окрелизумаба составила 96,9% при условии порога готовности платить в 100 000 долл. США за QALY и увеличилась до 98,9% при пороге готовности платить в размере 150 000 долл. США за QALY. По расчетам авторов статьи в 84,5% случаев окрелизумаб доминировал над ИФН β-1a [29].

В сетевом мета-анализе 2017 г. проведено сравнение ПИТРС напрямую друг с другом и с плацебо с использованием данных РКИ этих препаратов [24]. В данной публикации приведены инкрементальные показатели затраты-эффективность (ICERs) по сравнительной чистой выгоде для здоровья по сравнению с поддерживающей терапией для всех ПИТРС. Всем инъекционным препаратам, кроме даклизумаба (глатирамера ацетат, ИФН β-1a, пегИФН β-1a, ИФН β-1b) и терифлуномиду 7/14 мг, присвоена оценка В (инкрементальная чистая выгода для здоровья). Оценка В+ (инкрементальная или выше) присвоена даклизумабу, диметилфумарату, финголимоду и окрелизумабу, при этом оценка последнего связана с дополнительной неопределенностью в связи с ожиданием одобрения FDA и отсутствием реального практиче-

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

ского опыта по препарату. Чистая выгода для здоровья алемтузумаба и натализумаба оценена как A (высокая определенность в умеренной или выше), а ритуксимаба – P/I (многообещающие, но неубедительные результаты). Оценки ICER по сравнительной чистой выгоде для здоровья для более новых ПИТРС по сравнению с ИФН и глатирамера ацетатом следующие: терифлуномид 7/14 мг – C (сопоставимая с ИФН и глатирамера ацетатом); даклизумаб, диметилфумарат, финголимод – C+ (сопоставимая или выше); алемтузумаб, натализумаб, окрелизумаб – B+ (инкрементальная или выше); ритуксимаб – также P/I.

Для анализа «затраты-эффективность» разработана модель Маркова, состоявшая из 20 состояний здоровья, причем состояние ВПРС включено в модель. По результатам анализа «затраты-эффективность» получены данные по эффективности, полезности и ценности, а также среднему значению годовой вероятности прекращения терапии ПИТРС при лечении РРС (**табл. 4**).

В данной публикации для окрелизумаба приняты ориентировочные пороговые цены, основанные на ценности, для достижения 100 000 долл. США за QALY и 150 000 долл. США за QALY: 34 235 долл. США и 58 608 долл. США соответственно, чтобы препарат считался экономически выгодным [24]. При этом размер потенциальной популяции для лечения окрелизумабом в когорте РРС в США составил 410 900 пациентов в течение пятилетнего периода, а долю пациентов с данным заболеванием, которым может быть показан окрелизумаб, в равной степени распределили среди трех существующих конкурентов: натализумаба, финголимода и диметилфумарата.

Таким образом, ежегодное влияние на бюджет в пятилетней перспективе при лечении одного пациента, основанное на цене для достижения порога готовности платить в размере 150 000 долл. США за QALY, для окрелизумаба и ПИТРС, которые он вытеснит, составило: окрелизумаб – 66 985 долл. США; натализумаб + финголимод + диметилфумарат (в равном соотношении) – 81 600 долл. США. По этой цене применение окрелизумаба приведет к экономии средств на 14 615 долл. США; экономия средств увеличится по пороговым ценам для достижения 50 000 долл. США и 100 000 долл. США за каждый достигнутый QALY.

Обсуждение

Клинические исследования окрелизумаба, моноклонального антитела против B-лимфоцитарного антигена CD20 продемонстрировали хорошие результаты в лечении пациентов с рецидивирующими формами РС [17,18]. Было проведено два крупных исследования III фазы OPERA I и OPERA II, многоцентровые, рандомизированные, двойные слепые, контролируемые с помощью двойного плацебо и активного препарата сравнения, которым служил лекарственный препарат ИФН β-1a 44 мкг для подкожного введения [17]. В данных исследованиях с идентичным дизайном на популяции 1656 пациентов с РРС была отмечена достоверно более высокая эффективность терапии окрелизумабом по сравнению с терапией ИФН β-1a как в отношении активности заболевания, так и по влиянию на прогрессирование заболевания при сохранении схожего профиля безопасности.

Необходимо отметить, что в данных исследованиях приняли участие 24 российских центра по наблюдению за пациентами с РС в городах Самара, Кемерово, Екатеринбург, Санкт-Петербург, Новосибирск, Смоленск, Москва, Тюмень, Барнаул, Саранск, Нижний Новгород, Саратов, Пятигорск, Ярославль, Красноярск, Киров, Пермь, Казань [39].

У пациентов, участвовавших в исследованиях РС окрелизумаба, проводили тестирование на наличие антитерапевтических антител (АТТ) в нескольких временных точках (перед первым введением и каждые 6 месяцев в течение всего исследования). Из 1311 пациентов, получавших лечение окрелизумабом, положительный результат анализа на АТТ отмечался у 12 пациентов (~1%), из которых у двух пациентов положительный результат анализа отмечался на нейтрализующие антитела [21]. Оценить влияние возникших во время лечения АТТ на профиль безопасности и эффективности терапии не представляется возможным из-за низкой частоты встречаемости АТТ к препарату. Таким образом, не сообщается о факторах, достоверно влияющих на эффективность лечения.

Окрелизумаб хорошо переносится, наиболее распространенным побочным эффектом является мягкая или умеренная инфузионная реакция во время первой инфузии, которая является реакцией гиперчувствительности 2-го типа в результате высвобождения цитокинов. Выраженность подобных реакций уменьшалась при введении последующих доз, а для лечения использовали премедикацию и коррекцию скорости инфузии. Перед каждой инфузией все пациенты в КИ получали одну дозу метилпреднизолона 100 мг внутривенно.

Поскольку окрелизумаб является гуманизированной молекулой, считается, что при повторных инфузиях он менее иммуногенен, чем ритуксимаб, за счет меньшей индукции человеческих антител против иммуноглобулина человека по сравнению с образованием человеческих антихимерных антител при терапии ритуксимабом и, таким образом, окрелизумаб может иметь более благоприятный профиль риска [40].

Поскольку новообразования, особенно рак молочной железы, чаще встречались у пациентов, получавших окрелизумаб, чем в группе сравнения, необходимо проводить соответствующий анализ факторов риска.

В целом для мониторирования профиля безопасности окрелизумаба достаточно осуществления рутинных мер фармаконадзора, активностей, направленных на минимизацию риска согласно плану управления рисками, разработанному при участии членов Секции по демиелинизирующим заболеваниям Всероссийского общества неврологов, российского комитета по изучению рассеянного склероза (РОКИРС), экспертов Минздрава РФ, руководителей и сотрудников неврологических кафедр различных медицинских университетов страны, опубликованное на сайте РОКИРС в марте 2018 г. [4].

Долгосрочную эффективность при РС на фоне терапии окрелизумабом также связывают с достижением статуса NEDA (No Evidence of Disease Activity), что фактически означает отсутствие клинических и МРТ-признаков активности или признаков прогрессирования заболевания [41]. Относительное увеличение числа пациентов в статусе NEDA в группе окрелизумаба составило 64 и 89% в сравнении с активным компаратором ИФН β-1a ($p<0,001$) [31]. Благоприятный профиль окрелизумаба также показан в открытом исследовании расширения по оценке долгосрочной безопасности и эффективности препарата у пациентов с ППРС и РРС, участвовавших в РКИ III фазы [42].

Альтернативными вариантами терапии ремиттирующего РС, используемыми в качестве препаратов второй линии, являются натализумаб и алемтузумаб, относящиеся к моноклональной терапии РС.

При терапии натализумабом уровень достижения статуса NEDA составляет 37% по сравнению с плацебо [43]. Несмотря на большой клинический опыт применения препарата и его высокую эффективность, при использовании натализумаба имеется повышенный риск развития тяжелых оппортунистических инфекций, в частности ПМЛ. ПМЛ остается потенциально летальным заболеванием в связи с отсутствием этиотропной терапии, риск развития которого на фоне терапии натализумабом составляет в среднем 3,83 случая на 1000 пациентов и увеличивается у больных, получающих терапию натализумабом более двух лет [44].

Для алемтузумаба, по данным КИ, уровень достижения статуса NEDA составляет 54 по сравнению с 49% при терапии ИФН β-1a 44 мкг [45]. Однако в связи с длительным иммуносупрессивным действием требуется тщательный мониторинг безопасности в течение

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

четырех лет после последней инфузии препарата. Этим объясняются рекомендации FDA по использованию алемтузумаба в качестве 2-й или даже 3-й линии ПИТРС [46]. В РФ алемтузумаб показан для популяции взрослых пациентов с активным ремиттирующим течением РС, то есть перенесших два или более обострения в течение последних двух лет [47].

На фоне терапии окрелизумабом, учитывая его механизм действия, возможность возникновения ПМЛ и других НЯ обсуждается и будет далее изучаться.

Клинико-экономические исследования указывают на то, что окрелизумаб связан с более низкими суммарными затратами и лучшими результатами по сравнению с ИФН β-1a и некоторыми ПИТРС. Среднее значение годовой вероятности прекращения терапии для окрелизумаба не велико и составляет 5,0%. Годы жизни пациентов (Δ=0,046) и QALYs (Δ=0,556) для окрелизумаба были выше по сравнению с ИФН β-1a и в 84,5% случаев окрелизумаб доминировал над ИФН β-1a. QALYs пациентов при лечении окрелизумабом составили 10,94, уступая только алемтузумабу.

Данные сетевых мета-анализов в отсутствие прямых сравнительных исследований позволяют сделать предположение о том, что препарат окрелизумаб превосходит по клинической эффективности препараты первой линии терапии. В сравнении с препаратами второй линии, в т.ч. для популяции взрослых пациентов с агрессивной (высокоактивной) формой течения рассеянного склероза, окрелизумаб имеет сходную эффективность, но более благоприятный профиль безопасности. Однако дополнительная оценка требуется для изучения риска развития редких нежелательных явлений на фоне терапии окрелизумабом.

Выводы

Проведен анализ литературных данных по эффективности, безопасности и клинико-экономическим показателям препарата окрелизумаб (Окревус®) при терапии рецидивирующих форм рассеянного склероза у взрослых пациентов.

Анализ результатов исследований продемонстрировал значительную эффективность препарата окрелизумаб при применении у взрослых пациентов с РРС по сравнению с интерфероном бета-1a, плацебо, а также с другими ПИТРС, с профилем риска, приемлемым относительно предлагаемой клинической выгоды. Клинико-экономические показатели окрелизумаба свидетельствуют о значительной пользе препарата и положительном влиянии на бюджет в долгосрочной перспективе.

Препарат окрелизумаб может рассматриваться в качестве главной альтернативы для терапии пациентов с высокоактивным РРС и имеющим высокий риск развития ПМЛ.

Литература:

1. Спирин Н.Н., Бойко А.Н., Степанов И.О., Шмидт Т.Е. Ведение больных с рассеянным склерозом. Методические рекомендации. Под ред. Н.Н. Спирина, А.Н. Бойко, И.О. Степанова, Т.Е. Шмидт. М. 2015; 68 с.
2. Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis Around the World. URL: http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf. Дата обращения: 13.04.2018.
3. Рассеянный склероз. Клиническое руководство. Под ред. Е.И. Гусева, И.А. Завалишина, А.Н. Бойко. М. 2011.
4. Клинические рекомендации по применению препарата окрелизумаб у пациентов с рассеянным склерозом, 2018. Российский комитет исследователей рассеянного склероза (РОКИРС или RUCTRIMS): Клинические рекомендации по применению препарата окрелизумаб (ОКРЕВУС®) у пациентов с рассеянным склерозом. URL: https://www.ructrims.org/files/ructrims_org_recomend_ocrelizumab.pdf. Дата обращения: 13.03.2018.
5. Menon S., Zhu F., Shirani A., Oger J., Freedman MS., Tremlett H. Disability progression in aggressive multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. 2017; 23 (3): 456-463. doi: 10.1177/1352458516653273.
6. Freedman M.S., Rush C.A. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. Continuum (Minneap Minn). 2016; 22 (3): 761-784.
7. Бойко А.Н., Гусев Е.И. Современные алгоритмы диагностики и лечения рассеянного склероза, основанные на индивидуальной оценке состояния пациента. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2017; 2 (2): 92-106.
8. Li R., Rezk A., Miyazaki Y. et al. Proinflammatory GM-CSFproducing B cells in multiple sclerosis and B cell depletion therapy. Sci Transl Med. 2015; 7 (310): 310ra166.
9. Howell O.W., Reeves C.A., Nicholas R. et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. Brain. 2011; 134 (9): 2755-2771.
10. Magliozzi R., Howell O.W., Reeves C. et al. A gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2010; 68 (4): 477-493.
11. Greenfield A.L., Hauser S.L. B cell therapy for multiple sclerosis: entering an era. Ann Neurol. 2017 Dec 15; Epub.
12. Blinkenberg M., Sorensen P.S. Monoclonal Antibodies for Relapsing Multiple Sclerosis: A Review of Recently Marketed and Late-Stage Agents. CNS Drugs. 2017 May; 31 (5): 357-371. doi: 10.1007/s40263-017-0414-3.
13. Klein C., Lammens A., Schafer W. et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. MAbs. 2013; 5 (1): 22-33.
14. Stashenko P., Nadler L.M., Hardy R. et al. Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. J Immunol. 1980; 125 (4): 1678-1685.
15. Glennie M.J., French R.R., Cragg M.S., Taylor R.P. Mechanisms of killing by anti-CD20 monoclonal antibodies. Mol Immunol. 2007 Sep; 44 (16): 3823-37.
16. Holley J.E., Bremer E., Kendall A.C. et al. CD20+ inflammatory T-cells are present in blood and brain of multiple sclerosis patients and can be selectively targeted for apoptotic elimination. Mult Scler Relat Disord. 2014; 3 (5): 650-658.
17. Hauser S.L., Bar-Or A., Comi G., Giovannoni G., Hartung H.P., Hemmer B., Lublin F., Montalban X., Rammohan K.W., Selmaj K., Traboulsee A., Wolinsky J.S., Arnold D.L., Klingelschmitt G., Masterman D., Fontoura P., Belachew S., Chin P., Mairon N., Garren H., Kappos L. OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017 Jan 19; 376 (3): 221-234. doi: 10.1056/NEJMoa1601277.
18. Kappos L., Li D., Calabresi P.A., O'Connor P., Bar-Or A., Barkhof F., Yin M., Leppert D., Glanzman R., Tinbergen J., Hauser S.L. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet. 2011 Nov 19; 378 (9805): 1779-87. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61649-8. Epub 2011 Oct 31.
19. Montalban X., Hauser S.L, Kappos L., Arnold D.L., Bar-Or A., Comi G., de Seze J., Giovannoni G., Hartung H.P., Hemmer B., Lublin F., Rammohan K.W., Selmaj K., Traboulsee A., Sauter A., Masterman D., Fontoura P., Belachew S., Garren H., Mairon N., Chin P., Wolinsky J.S. ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017. 376 (3): 209-220.
20. Highlights of prescribing information OCREVUSTM (ocrelizumab). FDA. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761053lbl.pdf. Дата обращения: 13.04.2018.
21. Инструкция по медицинскому применению окрелизумаба (OCREVUS®). Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2017.
22. Assessment report. Ocrevus. EMA, 2018. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004043/WC500241126.pdf. Дата обращения: 13.04.2018.

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

23. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 № 871 (ред. от 12.06.2017) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи», Приложение № 6.

24. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value / ed. by Tice J.A., Chapman R., Kumar V., Loos A.M., Liu S., Seidner M., Ollendorf D.A., Rind D., Pearson S.D. Institute for Clinical and Economic Review; 2017.

25. Rae-Grant A., Day GS., Marrie RA., et al. Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2018 Apr 24; 90 (17): 789-800. doi: 10.1212/WNL.0000000000005345.

26. Siddiqui M.K., Khurana I.S., Budhia S., Hettle R., Harty G., Wong S.L. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. Curr Med Res Opin. 2017 Nov 28: 1-11. doi: 10.1080/03007995.2017.1407303.

27. Weideman A.M., Tapia-Maltos M.A., Johnson K., Greenwood M., Bielekova B. Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments. Front Neurol. 2017 Nov 10; 8: 577. doi: 10.3389/fneur.2017.00577.

28. Mitsikostas D.D., Goodin D.S. Comparing the efficacy of disease-modifying therapies in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2017 Nov; 18: 109-116. doi: 10.1016/j.msard.2017.08.003.

29. Yang H., Duchesneau E., Foster R., Guerin A., Ma E., Thomas N.P. Cost-effectiveness analysis of ocrelizumab versus subcutaneous interferon beta-1a for the treatment of relapsing multiple sclerosis. J Med Econ. 2017 Oct; 20 (10): 1056-1065. doi: 10.1080/13696998.2017.1355310.

30. Kappos L., Li D., Calabresi P.A. et al. Long-term safety and efficacy of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: week 144 results of a phase II, randomised, multicenter trial [abstract no. P362 and poster]. 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Lyon; Oct 11 2012.

31. Kappos L., Traboulsee A., Arnold DL, on behalf of the OPERA I and OPERA II clinical investigators. Ocrelizumab No Evidence of Disease Activity (NEDA) Status at 96 Weeks in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis: Analysis of the Phase III Double-Blind, Double-Dummy, Interferon Beta-1a–Controlled OPERA I and OPERA II Studies. 3rd SFCNS Congress 2016. Poster 041.

32. CADTH Therapeutic Review: Comparative Clinical and Cost-Effectiveness of Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, October 2013 Volume 1, Issue 2B. Updated March 2014.

33. Hauser S.L., Kappos L., Montalban X., Koendgen H., Chognot C., Li C., Marcillat C., Pradhan A., Wormser D., Wolinsky JS. Safety of Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: Updated Analysis in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. Presented at the 70th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting; April 21-27, 2018; Los Angeles, CA, USA. Platform presentation number S36.001.

34. Nielsen N.M., Rostgaard K., Rasmussen S. et al. Cancer risk among patients with multiple sclerosis: a population-based register study. Int J Cancer. 2006 Feb 15; 118 (4): 979-84.

35. Ocrelizumab Safety Resources. URL: https://www.ocrelizumabinfo.com/content/dam/gene/ocrelizumabinfo/pdfs/progressive-multifocal-leukoencephalopathy.pdf. Дата обращения: 03.05.2018.

36. Leray E., Vukusic S., Debouverie M. et al. Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study. PLoS One. 2015; 10 (7): e0132033.

37. Goodin D.S., Corwin M., Kaufman D. et al. Causes of Death among Commercially Insured Multiple Sclerosis Patients in the United States. PLoS One. 2014; 9 (8): e105207.

38. Clinicaltrials.gov: A Study to Evaluate the Effects of Ocrelizumab on Immune Responses In Participants With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02545868. Дата обращения: 24.04.2018.

39. Государственный реестр лекарственных средств: Реестр выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов [РКИ]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/ClPermitionReg.aspx. Дата обращения: 13.04.2018.

40. Sorensen P.S., Blinkenberg M. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. Ther Adv Neurol Disord. 2016; 9 (1): 44-52. DOI: 10.1177/1756285615601933.

41. Rotstein D.L., Healy B.C., Malik M.T. et al. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. JAMA Neurol. 2015; 72: 152-158.

42. Kuhelj R., Deol-Bhullar G., Garas M., Chin P., Hauser S.L., Montalban X. Open-Label Phase III Extension Studies to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Ocrelizumab in Relapsing MS and Primary Progressive MS. Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC); National Harbor, MD, USA; June 1-4, 2016.

43. Havrdova E., Galetta S., Hutchinson M. et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: A retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. Lancet Neurol 2009; 8: 254-260.

44. McGuigan C., Craner M., Guadagno J., Kapoor R., Mazibrada G. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. J NeurolNeurosurg Psychiatry. 2016; 87: 117-125.

45. Ziemssen T., Thomas K. Alemtuzumab in the long-term treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an update on the clinical trial evidence and data from the real world. Ther Adv Neurol Disord. 2017; 10 (10): 343-359.

46. Prescribing information LEMTRADA™ (alemtuzumab). FDA, 2014. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103948s5139lbl.pdf. Дата обращения: 13.03.2018.

47. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата алемтузумаб (Лемтрада®), 2017.

References:

1. Spirin N.N., Bojko A.N., Stepanov I.O., Shmidt T.E. Management of patients with multiple sclerosis. Methodical recommendation. Ed. N. Spirin, A.N. Boyko, O.I. Stepanov, T.E. Schmidt [*Vedenie bol'nyh s rasseyannym sklerozom. Metodicheskie rekomendacii. Pod red. N.N. Spirina, A.N. Bojko, I.O. Stepanova, T.E. Shmidt* (in Russian)]. Moscow. 2015; 68 s.

2. Atlas of MS 2013: Mapping Multiple Sclerosis Around the World. URL: http://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf. Accessed: 13.04.2018.

3. Sclerosis. Clinical guideline. Ed. by E.I. Gusev, I.A. Zavalishin, A.N. Boyko [*Rasseyannyj skleroz. Klinicheskoe rukovodstvo. Pod red. E.I. Guseva, I.A. Zavalishina, A.N. Bojko* (in Russian)]. Moscow. 2011.

4. Clinical guidelines for the use of ocrelizumab in patients with multiple sclerosis, 2018. Russian Committee of researchers of multiple sclerosis (ROKIRS or RUCTRIMS): Clinical guidelines for the use of the drug ocrelizumab (ACRIVOS) in patients with multiple sclerosis (in Russian). URL: https://www.ructrims.org/files/ructrims_org_recomend_ocrelizumab.pdf. Accessed: 13.03.2018.

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

5. Menon S., Zhu F., Shirani A., Oger J., Freedman MS., Tremlett H. Disability progression in aggressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017; 23 (3): 456-463. DOI: 10.1177/1352458516653273.

6. Freedman M.S., Rush C.A. Severe, Highly Active, or Aggressive Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneap Minn)*. 2016; 22 (3): 761-784.

7. Bojko A.N., Gusev E.I. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova* (in Russian). 2017; 2 (2): 92-106.

8. Li R., Rezk A., Miyazaki Y. et al. Proinflammatory GM-CSFproducing B cells in multiple sclerosis and B cell depletion therapy. *Sci Transl Med*. 2015; 7 (310): 310ra166.

9. Howell O.W., Reeves C.A., Nicholas R. et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. *Brain*. 2011; 134 (9): 2755-2771.

10. Magliozzi R., Howell O.W., Reeves C. et al. A gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010; 68 (4): 477-493.

11. Greenfield A.L., Hauser S.L. B cell therapy for multiple sclerosis: entering an era. *Ann Neurol*. 2017 Dec 15; Epub.

12. Blinkenberg M., Sorensen P.S. Monoclonal Antibodies for Relapsing Multiple Sclerosis: A Review of Recently Marketed and Late-Stage Agents. *CNS Drugs*. 2017 May; 31 (5): 357-371. DOI: 10.1007/s40263-017-0414-3.

13. Klein C., Lammens A., Schafer W. et al. Epitope interactions of monoclonal antibodies targeting CD20 and their relationship to functional properties. *MAbs*. 2013; 5 (1): 22-33.

14. Stashenko P., Nadler L.M., Hardy R. et al. Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. *J Immunol*. 1980; 125 (4): 1678-1685.

15. Glennie M.J., French R.R., Cragg M.S., Taylor R.P. Mechanisms of killing by anti-CD20 monoclonal antibodies. *Mol Immunol*. 2007 Sep; 44 (16): 3823-37.

16. Holley J.E., Bremer E., Kendall A.C. et al. CD20+ inflammatory T-cells are present in blood and brain of multiple sclerosis patients and can be selectively targeted for apoptotic elimination. *Mult Scler Relat Disord*. 2014; 3 (5): 650-658.

17. Hauser S.L., Bar-Or A., Comi G., Giovannoni G., Hartung H.P., Hemmer B., Lublin F., Montalban X., Rammohan K.W., Selmaj K., Traboulsee A., Wolinsky J.S., Arnold D.L., Klingelschmitt G., Masterman D., Fontoura P., Belachew S., Chin P., Mairon N., Garren H., Kappos L. OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19; 376 (3): 221-234. DOI: 10.1056/NEJMoa1601277.

18. Kappos L., Li D., Calabresi P.A., O'Connor P., Bar-Or A., Barkhof F., Yin M., Leppert D., Glanzman R., Tinbergen J., Hauser S.L. Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2011 Nov 19; 378 (9805): 1779-87. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61649-8. Epub 2011 Oct 31.

19. Montalban X., Hauser S.L, Kappos L., Arnold D.L., Bar-Or A., Comi G., de Seze J., Giovannoni G., Hartung H.P., Hemmer B., Lublin F., Rammohan K.W., Selmaj K., Traboulsee A., Sauter A., Masterman D., Fontoura P., Belachew S., Garren H., Mairon N., Chin P., Wolinsky J.S. ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017. 376 (3): 209-220.

20. Highlights of prescribing information OCREVUSTM (ocrelizumab). FDA. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761053lbl.pdf. Accessed: 13.04.2018.

21. Instruction for medical use of ocrelizumab (OCREVUS®). Ministry of health of the Russian Federation, 2017 [*Instrukciya po medicinskomu primeneniyu okrelizumaba (OCREVUS®). Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2017* (in Russian)].

22. Assessment report. Ocrevus. EMA, 2018. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004043/WC500241126.pdf. Data obrashcheniya: 13.04.2018.

23. The decree of the RF Government dated 28.08.2014 No. 871 (as amended on 12.06.2017) "On approval of Rules of forming of lists of medicinal preparations for medical application and the minimum assortment of medicinal preparations necessary for rendering medical aid," attachment No. 6 [*Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 28.08.2014 № 871 (red. ot 12.06.2017) «Ob utverzhdenii Pravil formirovaniya perechnej lekarstvennyh preparatov dlya medicinskogo primeneniya i minimal'nogo assortimenta lekarstvennyh preparatov, neobhodimyh dlya okazaniya medicinskoj pomoshchi», Prilozhenie № 6* (in Russian)].

24. Disease-Modifying Therapies for Relapsing-Remitting and Primary-Progressive Multiple Sclerosis: Effectiveness and Value / ed. by Tice J.A., Chapman R., Kumar V., Loos A.M., Liu S., Seidner M., Ollendorf D.A., Rind D., Pearson S.D. Institute for Clinical and Economic Review; 2017.

25. Rae-Grant A., Day GS., Marrie RA., et al. Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018 Apr 24; 90 (17): 789-800. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005345.

26. Siddiqui M.K., Khurana I.S., Budhia S., Hettle R., Harty G., Wong S.L. Systematic literature review and network meta-analysis of cladribine tablets versus alternative disease-modifying treatments for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2017 Nov 28: 1-11. DOI: 10.1080/03007995.2017.1407303.

27. Weideman A.M., Tapia-Maltos M.A., Johnson K., Greenwood M., Bielekova B. Meta-analysis of the Age-Dependent Efficacy of Multiple Sclerosis Treatments. *Front Neurol*. 2017 Nov 10; 8: 577. DOI: 10.3389/fneur.2017.00577.

28. Mitsikostas D.D., Goodin D.S. Comparing the efficacy of disease-modifying therapies in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Nov; 18: 109-116. DOI: 10.1016/j.msard.2017.08.003.

29. Yang H., Duchesneau E., Foster R., Guerin A., Ma E., Thomas N.P. Cost-effectiveness analysis of ocrelizumab versus subcutaneous interferon beta-1a for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *J Med Econ*. 2017 Oct; 20 (10): 1056-1065. DOI: 10.1080/13696998.2017.1355310.

30. Kappos L., Li D., Calabresi P.A. et al. Long-term safety and efficacy of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: week 144 results of a phase II, randomised, multicenter trial [abstract no. P362 and poster]. 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Lyon; Oct 11 2012.

31. Kappos L., Traboulsee A., Arnold DL, on behalf of the OPERA I and OPERA II clinical investigators. Ocrelizumab No Evidence of Disease Activity (NEDA) Status at 96 Weeks in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis: Analysis of the Phase III Double-Blind, Double-Dummy, Interferon Beta-1a–Controlled OPERA I and OPERA II Studies. 3rd SFCNS Congress 2016. Poster 041.

32. CADTH Therapeutic Review: Comparative Clinical and Cost-Effectiveness of Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, October 2013 Volume 1, Issue 2B. Updated March 2014.

33. Hauser S.L., Kappos L., Montalban X., Koendgen H., Chognot C., Li C., Marcillat C., Pradhan A., Wormser D., Wolinsky JS. Safety of Ocrelizumab in Multiple Sclerosis: Updated Analysis in Patients With Relapsing and Primary Progressive Multiple Sclerosis. Presented at the 70th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting; April 21-27, 2018; Los Angeles, CA, USA. Platform presentation number S36.001.

34. Nielsen N.M., Rostgaard K., Rasmussen S. et al. Cancer risk among patients with multiple sclerosis: a population-based register study. *Int J Cancer*. 2006 Feb 15; 118 (4): 979-84.

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

35. Ocrelizumab Safety Resources. URL: https://www.ocrelizumabinfo.com/content/dam/gene/ocrelizumabinfo/pdfs/progressive-multifocal-leukoencephalopathy.pdf. Accessed: 03.05.2018.

36. Leray E., Vukusic S., Debouverie M. et al. Excess Mortality in Patients with Multiple Sclerosis Starts at 20 Years from Clinical Onset: Data from a Large-Scale French Observational Study. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0132033.

37. Goodin D.S., Corwin M., Kaufman D. et al. Causes of Death among Commercially Insured Multiple Sclerosis Patients in the United States. *PLoS One*. 2014; 9 (8): e105207.

38. Clinicaltrials.gov: A Study to Evaluate the Effects of Ocrelizumab on Immune Responses In Participants With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02545868. Accessed: 24.04.2018.

39. Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv: Reestr vydannyh razreshenij na provedenie klinicheskih issledovanij lekarstvennyh preparatov [RKI]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermitionReg.aspx. Data obrashcheniya: 13.04.2018.

40. Sorensen P.S., Blinkenberg M. The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016; 9 (1): 44-52. DOI: 10.1177/1756285615601933.

41. Rotstein D.L., Healy B.C., Malik M.T. et al. Evaluation of no evidence of disease activity in a 7-year longitudinal multiple sclerosis cohort. *JAMA Neurol*. 2015; 72: 152-158.

42. Kuhelj R., Deol-Bhullar G., Garas M., Chin P., Hauser S.L., Montalban X. Open-Label Phase III Extension Studies to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Ocrelizumab in Relapsing MS and Primary Progressive MS. Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers (CMSC); National Harbor, MD, USA; June 1-4, 2016.

43. Havrdova E., Galetta S., Hutchinson M. et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: A retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 254-260.

44. McGuigan C., Craner M., Guadagno J., Kapoor R., Mazibrada G. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk: recommendations from an expert group. *J NeurolNeurosurg Psychiatry*. 2016; 87: 117-125.

45. Ziemssen T., Thomas K. Alemtuzumab in the long-term treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an update on the clinical trial evidence and data from the real world. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017; 10 (10): 343-359.

46. Prescribing information LEMTRADA™ (alemtuzumab). FDA, 2014. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/103948s5139lbl.pdf. Accessed: 13.03.2018.

47. Instructions for the medical use of alemtuzumab (Lemtrade®), 2017 [*Instrukciya po medicinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata alemtuzumab (Lemtrada®), 2017* (in Russian)].

Сведения об авторах:

Клабукова Дарья Леонидовна – к.б.н., ведущий научный сотрудник отдела лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы».

Холовня-Волоскова Мальвина Эва – научный сотрудник отдела лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы».

Давыдовская Мария Вафаевна – д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»; профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Ермолаева Татьяна Николаевна – заведующий отделом лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы».

Полякова Ксения Игоревна – младший научный сотрудник отдела лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы».

Фисун Анна Геннадьевна – младший научный сотрудник отдела лекарственного обеспечения и фармакоэкономического анализа ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы».

Кокушкин Константин Александрович – директор ГБУ «Научно-практический центр клинических исследований и оценки медицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы».

About the authors:

Klabukova Daria Leonidovna – PhD (Biology), Leading Researcher, Department of Drug Provision and Pharmacoeconomic Analysis, Research and Practical Center for Clinical Trials and Medical Technology Assessment, Moscow Department of Healthcare, Russian Federation, Moscow.

Holownia-Voloskova Malwina Eva – Researcher, Department of Drug Provision and Pharmacoeconomic Analysis, Research and Practical Center for Clinical Trials and Medical Technology Assessment, Moscow Department of Healthcare, Russian Federation, Moscow.

Davydovskaya Maria Vafaevna – MD, PhD, DSc, Deputy Director for Science, Research and Practical Center for Clinical Trials and Medical Technology Assessment, Moscow Department of Healthcare, Russian Federation, Moscow; Professor, Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow.

Ermolaeva Tatiana Nikolaevna – Head of the Department of Drug Provision and Pharmacoeconomic Analysis, Research and Practical Center for Clinical Trials and Medical Technology Assessment, Moscow Department of Healthcare, Russian Federation, Moscow.

Polyakova Kseniya Igorevna – Junior Researcher, Department of Drug Provision and Pharmacoeconomic Analysis, Research and Practical Center for Clinical Trials and Medical Technology Assessment, Moscow Department of Healthcare, Russian Federation, Moscow.

Fisun Anna Gennadyevna – Junior Researcher, Department of Drug Provision and Pharmacoeconomic Analysis, Research and Practical Center for Clinical Trials and Medical Technology Assessment, Moscow Department of Healthcare, Russian Federation, Moscow.

Kokushkin Konstantin Aleksandrovich – Director, Research and Practical Center for Clinical Trials and Medical Technology Assessment, Moscow Department of Healthcare, Russian Federation, Moscow.

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

© Пономаренко С. В.

ISSN 2070-4909

DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-058-066

Экономические барьеры, тормозящие производство терапевтического рекомбинантного трипсина человека. Применение инновационных технологий для их преодоления

Пономаренко С. В.

SophiGen (Бенен, Германия)

Аннотация

Цель обзора – проанализировать причины высокой стоимости рекомбинантного трипсина человека, технологические и экономические препятствия, ограничивающие его производство и применение, а также практические подходы для решения этих проблем. Материалы и методы. Поиск информации о свойствах трипсина человека, методах производства рекомбинантной протеазы, ее рынке и типах энзимотерапии был проведен в различных открытых источниках. В обзор включены четыре ссылки на русском и английском языках. Особое внимание было уделено методам, повышающим продукцию рекомбинантного трипсина. Результаты. Трипсин, полученный из экстракта поджелудочной железы млекопитающих, используется более 80 лет в энзимотерапии различных болезней. Человеческий генно-инженерный трипсин должен применяться как инновационная, безопасная и эффективная терапевтическая протеаза. Пока медицинское назначение ограничивает очень высокая цена и недостаточное производство рекомбинантного трипсина. Следует применять новейшие технологии биофармацевтики, а также комбинировать оптимальные методы up-stream- и down-stream-процессов, чтобы повысить во много раз выход активного рекомбинантного трипсина, и значительно снизить производственные затраты на единицу протеина. Рекомбинантный трипсин человека, близкий по цене к аналогам из тканей животных, является предпочтительным для всех типов энзимотерапии. Заключение. Применение инновационных биофармацевтических технологий в сочетании с новейшими методами значительно снизят затраты в производстве рекомбинантного трипсина человека, что стимулирует его использование в энзимотерапии, а также в производстве других терапевтических протеинов.

Ключевые слова

Протеазы животных, производство рекомбинантного трипсина, энзимотерапия, биофармацевтики, фармакоэкономика.

Статья поступила: 09.07.2018 г.; **в доработанном виде:** 16.08.2018 г.; **принята к печати:** 21.09.2018 г.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Для цитирования

Пономаренко С. В. Экономические барьеры, тормозящие производство терапевтического рекомбинантного трипсина человека. Применение инновационных технологий для их преодоления. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2018; 11 (3): 058-066. DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-058-066.

Economic barriers restraining the production of therapeutic recombinant human trypsin. Use of innovative technologies to overcome them

Ponomarenko S. V.

SophiGen (42 Siemensstraße, Bönen 59199, Germany)

Summary

The aim of this review is to analyze reasons for the high cost of recombinant human trypsin, technological and economic obstacles limiting trypsin production and implementation, as well as practical means to solve these problems. Materials and methods. The properties of human trypsin, the recombinant technology for its production, the marketing aspects and the prospective of enzyme therapy are addressed in this review that contains 44 references in Russian and English. Particular attention is paid to the methods that can boost the production of recombinant trypsin. Results. Trypsin purified from the mammalian pancreas has been used for over 80 years in the enzyme therapy in various diseases. Genetically engineered human trypsin is proposed to be an innovative, safe and effective therapeutic protease. However the medical use of recombinant trypsin is slowed by its very high price and insufficient production. There is a need for novel biopharmaceutical technologies, as well optimized up-stream and down-stream processes to increase the yield of active recombinant trypsin and significantly reduce the production costs. Recombinant human trypsin that is priced similar to its animal analogues is preferable in all types of enzyme therapy. Conclusion. Innovative biopharmaceutical technologies are expected to significantly reduce the production costs of recombinant human trypsin and stimulate its wider use in enzyme therapy and also in production of other therapeutic proteins.

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

Key words
Animal proteases, recombinant trypsin production, enzyme therapy, biopharmaceuticals, pharmacoeconomics.

Received: 09.07.2018; **in the revised form:** 16.08.2018; **accepted:** 21.09.2018.

Conflict of interests
The author declares no financial support or conflict of interest with respect to this publication.

For citation
Ponomarenko S.V. Economic barriers restraining the production of therapeutic recombinant human trypsin. Use of innovative technologies to overcome them. FARMAKOEKONOMIKA. Modern pharmacoeconomics and pharmacoepidemiology. [*FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*]. 2017; 11 (3): 058-066 (in Russian). DOI: 10.17749/2070-4909.2018.11.3-058-066.

Corresponding author
Address: 42 Siemensstraße, Bönen 59199, Germany.
E-mail address: ponomarenko@t-online.de (Ponomarenko S.V.).

Введение

Трипсин – это фермент, который относится к классу гидролаз, к группе сериновых протеаз и субсемейству трипсинов (EC:3.4.21.4). Он является очень важным для животных организмов ферментом – гидролизует белки, расщепляя их пептидные цепи на карбоксильном фланге аминокислот лизина или аргинина, за исключением некоторых случаев [1,2]. Установлена трехмерная структура трипсина, которая имеет несколько дисульфидных связей [3]. Трипсины млекопитающих гомологичны по структуре и проявляют одинаковый механизм ферментативной реакции [2,4]. Трипсины животных экстрагируют из их желез и последовательно очищают методами, использующими особенности физико-химических свойств этого протеина [5-9].

Поджелудочная железа (ПЖ) животных производит большое количество трипсина, который у млекопитающих транслируется как неактивный профермент трипсиноген. Он транспортируется в кишечник, где активируется мембранно-связанной протеазой (энтеропептидазой) с формированием активного фермента [10]. Образованный трипсин обладает высокой каталитической активностью и способен активировать как сам трипсиноген, так и другие зимогены [10-12]. Трипсин играет ключевую роль не только в пищеварительном процессе, он также незаменим в ряде важных биохимических реакций организма. У млекопитающих обнаружено несколько изоформ этого энзима [13-15]. В организме человека превалирует производство трипсина 1 бета (Trp1) [11]. Синтез его предшественника, катионического трипсиногена, кодируется геном PRSS1 (или TRP1), который находится в хромосоме 7 генома человека [1].

Чаще всего, особенно для медицинских исследований, рекомбинантный трипсин человека (рТч) экспрессируется как Trp1. Протеолитик Trp1 – наиболее изученный белок из субсемейства трипсинов в генетике, молекулярной биологии, биохимии и физиологии, о нем получено больше клинических данных, чем для других изоформ [15-16].

Трипсин в качестве лекарства применяется с конца 30-х гг. прошлого столетия не только *per os* для улучшения пищеварения, но внутримышечно, внутривенно, а также в виде ингаляций, орошений и аппликаций [17-18]. Его назначают как тромболитический, противовоспалительный, болеутоляющий и противоотечный препарат при лечении тромбозов, ран и ожогов (**табл. 1**). Эта эндопептидаза разрушает некоторые вирусы и бактериальные токсины, а также избирательно расщепляет некротированные ткани [19]. Трипсин используют в терапии генетических болезней, вызванных дефицитом или отсутствием протеаз, таких как муковисцидоз, наследственный панкреатит [20-21]. К сожалению, доступной информации о его применении недостаточно, чтобы прогнозировать рынок терапевтического рТч.

Трипсин используется во многочисленных биотехнологических процессах, таких как производство рекомбинантных белков, в т.ч. фармацевтических. Так, в 2015 г. для производства рекомбинантного инсулина требовалось более 50 кг высокоочищенного, в соответствии с требованиями EMA или FDA, трипсина [22]. Такого же качества протеаза требуется в большом количестве для трипсинолиза в производстве других терапевтических белков и вакцин. Этот энзим используют в анализах разного типа, например, для подтверждения первичной структуры белков, так как он высокоспецефично расщепляет пептиды после аргинина или лизина [2,23].

Почти весь коммерческий трипсин выделяют из ПЖ свиней или крупного рогатого скота (КРС), хотя в последнее время растет количество и качество промышленных протеаз, вырабатываемых из растений или микроорганизмов. Степень очистки промышленного фермента определяется требованиями технологии, самыми строгими для инвазивных фармацевтических препаратов (см. табл. 1). Для снижения контаминации лекарственного трипсина продуктами ПЖ животных, особенно патогенными агентами, такими как вирусы или прионы, требуется направленная многостадийная очистка, что делает процесс изготовления дорогостоящим. Для производства фармацевтически активной субстанции (ФАС) наиболее пригоден рТч, так как его применение исключает контаминацию указанными продуктами ПЖ, другими ферментами или ингибиторами протеаз, а также обеспечивает постоянное и воспроизводимое качество продукта, что очень важно для валидации и GMP биофармацевтического производства. По этим же причинам для процессинга терапевтических белков более пригоден рекомбинантный трипсин и рТч как предпочтительный вариант. Спрос на рТч будет расти, так как производство терапевтических белков, использующих трипсин, увеличивается на 8-10% в год.

Цель обзора – проанализировать область применения и рынок терапевтического трипсина, особенности выработки рекомбинантной протеазы и причины высоких затрат на ее производство, пути совершенствования методов для повышения продуктивности технологического процесса и значительного снижения стоимости рТч.

Применение терапевтического трипсина и его рынок

Только незначительная часть трипсина, вырабатываемого глобально из ПЖ животных, используется для производства лекарственных средств. Значительная масса этого белка производится в странах, входящих в первую десятку по потреблению и производству мясных продуктов. В Европе, Индии и Китае больше производят трипсина из поджелудочной железы свиньи, в Аргентине – из КРС, в США – почти в равной степени из обоих источников. В некоторых странах конфессиальные предпочтения пациентов

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

Таблица 1. Типы лекарственных препаратов, содержащих трипсин, и клинические показания для их назначения.

Table 1. Trypsin-containing medications and clinical indications for their use.

Типы препаратов	Лечебные мероприятия	Показания для энзимотерапии
Трипсин кристаллический	Инъекции	Острые и хронические тромбофлебиты Одонтогенные остеомиелиты Осложнения сахарного диабета
Ферментные смеси	Инъекции или ингаляции	Муковисцидоз Опухоли Бронхоэктатическая болезнь Абсцессы легких Экссудативный плеврит Послеоперационные ателектазы Эмпиема плевры
Протеолитические смеси	Растворы для инъекций, промываний, орошений	Гнойные хронические отиты Гнойные синуситы Воспалительно-дистрофические формы пародонтоза
Глазные капли	Капли в коньюктивный мешок	Непроходимость и воспаление слезо-выводящих путей Ириты и иридоциклиты Отечность окологлазничной области, кровоизлияния в камеру глаза
Панкреатин	Перорально	Муковисцидоз Панкреатит Сниженная секреция ферментов поджелудочной железы
Ферментные растворы, гели или мази	Терапия кожных тканей	Гнойные раны и ожоги Некрэктомия и диабетическая стопа Флегмоны, абсцессы, маститы Язвы, пролежни, склеродермии

имеют радикальное значение. Ведущие производители промышленных ферментов в США и ЕС: Novozymes (Дания), Danisco (Дания), Genencor (США), DSM (Нидерланды) и BASF (Германия) [24]. Эти же фирмы производят трипсин, в т.ч. для терапии разных заболеваний (см. табл. 1). В медицинской практике разрешен трипсин кристаллический (как для местного, так и для парентерального применения) и трипсин аморфный (только для местного применения).

Пероральные таблетированные лекарства, содержащие трипсин, в основной массе являются экстрактом ПЖ животных. Системный подход в энзимотерапии значительно расширил использование протеаз, включая трипсин.

Стоимость трипсина зависит от степени его чистоты, специфической активности и фасовки. Широкий спектр терапевтических трипсинов реализуется через аптечную сеть, как моно- или поликомпонентные препараты под различными брендовыми названиями. Основные производители терапевтического фермента для инъекций или ингаляций поставляют стерильный трипсин лиофилизированный или в виде раствора в ампулах с указанием его каталитической активности, так как эффективность протеазной реакции зависит не только от чистоты фермента, но и от его удельной активности. Каталитическая активность терапевтических энзимов обозначается в фармакопейных единицах.

Цены на протеазные ФАС зависят не только от их каталитической активности и степени очистки, но также от страны-производителя и потребителя. Поэтому в мировых масштабах стоимость 1 г кристаллического терапевтического трипсина может варьировать в пределах 20-200 долл. США в зависимости от региона. Практически 100 мг рекомендуется для 10 дневного инвазивного курса лечения с контролем содержания трипсина в кровяном русле.

Рынок терапевтического трипсина оценить сложнее в отличие от рекомбинантного инсулина или эритропоэтина. Объем производства каждого из этих блокбастеров примерно на два-три порядка выше, чем инъекционных препаратов трипсина. Цена биофармацевтических препаратов может напрямую зависеть от объема производства. На изготовление стерильного трипсина, отвечающего требованиям фармакопеи, глобально используется несколько центнеров этой протеазы, выделенной из ПЖ млекопитающих.

Терапевтический трипсин продолжают получать традиционными технологиями из ПЖ животных часто на оборудовании прошлого века. Препараты, содержащие трипсин, применяются более 80 лет. Чтобы защитить пациентов США от протеазы низкого качества, FDA приняла решение в 2006 г. о регистрации лекарственных препаратов из ПЖ как новых [25]. Развитие биофармацевтических технологий способствует тому, что в скором времени не только трипсин, но и другие новые терапевтические протеазы будут генно-инженерными.

Основные производители и рынок рекомбинантного трипсина

Крупные производители рекомбинантных энзимов – Novozymes, Thermo Fisher, Roche, BBI Group, Merck, Biological Industries, Shanghai Yaxin Biotechnology CoLtd и др. [26] – производят коммерческие генно-инженерные трипсины свиньи, человека, КРС и других животных в зависимости от интересов заказчика, но, как было уже указано, для медицины и процессинга биофармацевтиков наиболее полезен рТч.

Рынок рекомбинантного трипсина составляет незначительную часть от глобального производства этой протеазы. Его применяют для процессинга белков, в т.ч. терапевтических, а также в работе с культурой клеток и для аналитики. Рекомбинантный трипсин, применяемый в протеомике с квалификацией «sequencing grade», самый дорогой (1000-2000 долл. США за 1 мг) [27-28]. Он дороже почти в миллион раз экстракта трипсина из ПЖ [29]. Китайская фирма Shanghai Yaxin Biotechnology CoLtd предлагает 10 мг высокоочищенного (>95%) рТч с удовлетворительной каталитической активностью по цене 8,9 долл. США за 1 мг [30] и может производить до 60 г в год этого фермента указанного качества. Разброс коммерческих цен на очищенный трипсин [30-35] может достигать 3-4 порядков (**рис. 1**).

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

Исходя из объемов продаж рекомбинантного трипсина и данных о решениях FDA и EMA [25], становится ясно, что мировой рынок лекарственного рТч практически не существует. Поэтому еще рано судить об объемах его продаж и прогнозировать непосредственно динамику его потребления. Можно примерно оценить потребность для пула зарегистрированных больных с тромбофлебитом или генетическими нарушениями. Для инвазивных методов терапии (см. табл. 1), особенно сердечно-сосудистых заболеваний, должны использоваться современные рТч, несмотря на высокую стоимость таких препаратов.

Потребление рТч в странах Северной Америки, ЕС и Японии должно быть высоким из-за значительной доли в популяции пожилых пациентов с сердечно-сосудистыми и офтальмологическими заболеваниями, а также диабетом. Ежегодная потребность в применении рТч в этих странах у пациентов, страдающих тромбофлебитом, для которых безопасность и эффективность лечения важнее, чем его цена, должна быть более 100 кг.

Необходимо развивать инновационные технологии для снижения стоимости производства рТч, что приведет к увеличению глобального применения этой протеазы в терапии различных болезней (см. табл. 1).

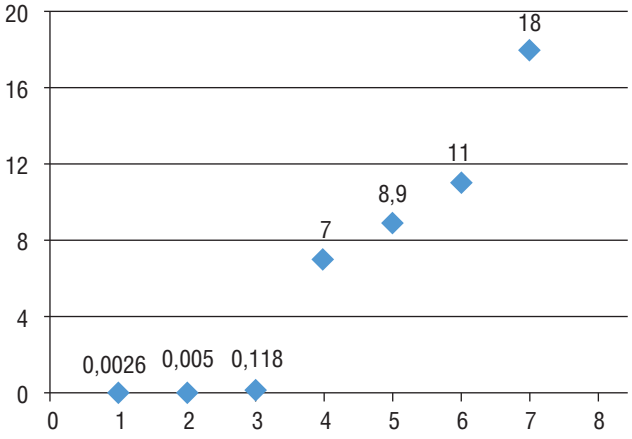


Рисунок 1. Цены на трипсин различных производителей в зависимости от чистоты и ферментативной активности.
Примечание. По оси ординат указана цена 1 мг трипсина (долл. США); по оси абсцисс указаны поставщики: 1-[29], 2-[31], 3-[32], 4-[33], 5-[30], 6-[34], 7-[35].

Figure 1. Prices for trypsin from different manufacturers depend on its purity and enzymatic activity.
Note. The ordinate axis is the price of 1 mg of trypsin (US $); the numbers on the abscissa axis indicate various suppliers: 1- [29], 2- [31], 3- [32], 4- [33], 5- [30], 6- [34], 7- [35].

Особенности производства рекомбинантного трипсина

Trp1 – это белок, состоящий из 224 аминокислотных остатков с молекулярной массой 23 КДа [1], среди которых шесть аргининов и 13 лизинов. В катионическом трипсиногене человека содержится 20 этих диаминокарбоновых аминокислот, по которым фермент способен аутогидролизоваться, и скорость образования может быть для разных пептидных фрагментов очень быстрой, быстрой или медленной в зависимости от структурных особенностей белка [23].

Обычно в производстве терапевтических белков наиболее затратным является down-stream-процесс и его оптимизация позволяет в значительной мере снизить производственные затраты [22]. Цены на высокоочищенный трипсин в несколько тысяч раз выше [29-35], чем на первичный (см. рис. 1), что свидетельствует о гигантских потерях целевого белка в down-stream-процессе. Конечный выход высокоочищенного рекомбинантного трипсина в тысячи раз ниже, чем других биофармацевтиков [22]. Основной причиной таких потерь целевого белка является ферментативный аутокатализ трипсина по указанным аминокислотным остаткам [10,12]. Поэтому блокирование или значительное замедление аутокаталитической реакции эндопептидазы необходимо для предотвращения губительных потерь целевого продукта при производстве и хранении [10,36]. Для этого в первую очередь следует блокировать высокоскоростной гидролиз диаминокарбоновых остатков трипсина [23,37].

Трипсин, как и другие рекомбинантные полипептиды, синтезируют в гетерологичных клетках, затем его выделяют и очищают

Таблица 2. Основные фазы up-steam- и down-steam-процессов при производстве терапевтического трипсина.

Table 2. The main phases of the up-steam- and down-steam processes in production of therapeutic trypsin.

Источник клеток / Фаза процесса	ПЖ животных	Дрожжи	*E. coli*
Up-stream	–	Культивирование рекомбинантных клеток при низком pH	Культивирование рекомбинантных клеток
Выделение клеток	Гомогенизация ПЖ животных	Осаждение клеток или фильтрация культуральной смеси	Фильтрация культуральной смеси или осаждение клеток
Down-steam	Экстракция белков	Ультрафильтрация трипсиногена	Лизис клеток, очистка телец включения
	Фильтрация белка или осаждение крупных примесей	Концентрирование трипсиногена	Солюбилизация белка
	Высаливание или преципитация белка	Очистка трипсиногена	Очистка трипсиногена
	–	–	Фолдинг трипсиногена
	–	–	Очистка уложенного протеина
	–	Процессинг трипсиногена	Процессинг трипсиногена
	–	Активация эндопептидазы	Активация эндопептидазы
	Очистка трипсина	Очистка трипсина	Очистка трипсина
	Концентрирование трипсина	Концентрирование трипсина	Концентрирование трипсина
	Кристаллизация трипсина	Кристаллизация трипсина	Кристаллизация трипсина
	Лиофилизация ФАС	Лиофилизация ФАС	Лиофилизация ФАС

Примечание. ПЖ – поджелудочная железа; ФАС – фармацевтически активная субстанция.

Note. ПЖ – pancreas; ФАС – pharmaceutically active substance.

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

Таблица 3. Принципиальные преимущества и недостатки технологий производства трипсина.

Table 3. Principal advantages and disadvantages of trypsin production technologies.

Источник сырья / Характеристики	ПЖ животных	Дрожжи	*E. coli*
Недостатки	Аутокатализ активного энзима. Опасные для человека контаминанты. Примесь других ферментов и ингибиторов протеаз. Низкий выход высокоочищенного целевого белка. Иммунный ответ или аллергия у пациентов на чужеродный белок	Некоторые аминокислотные остатки полипептида подвергаются посттрансляционной модификации. Невысокий уровень титра рекомбинантного белка из-за низкой pH культуральной среды и деградации протеазами клетки хозяина. Заданная экспрессия белка не всегда воспроизводима из-за разбалансировки сложного внутриклеточного процесса биосинтеза, транспорта и экскреции белка.	Большие потери в down-stream-фазах. Высокозатратный фолдинг трипсиногена
Преимущества	Выделяют и очищают натуральный, биологически активный трипсин	Не требуется фолдинг полипептида *in vitro*. Вырабатывается рекомбинантный трипсин	Высокая экспрессия и продукция белка, идентичного трипсину человека
Ссылки	[5-9]	[37-38]	[39-41]

традиционными методами [24], однако в технологии его производства имеется несколько проблемных фаз (**табл. 2**).

Для биосинтеза рекомбинантного трипсина в промышленных масштабах применяются преимущественно две системы экспрессии. Одна система использует синтез белка в дрожжах, таких как *Saccharomyces cerevisiae* или *Pichia pastoris* [37-38], когда продукт экспрессии секретируется в культуральную среду, из которой отделяются клетки-хозяина и затем белок подвергается последовательной очистке (см. табл. 2). Однако производство трипсина биосинтезом его предшественника в дрожжах нестабильно (**табл. 3**) и, как правило, приводит к очень низким выходам целевого продукта.

Более продуктивная система экспрессии протеазы – это биосинтез в прокариотических клетках, таких как *Escherichia coli* (*E. coli*). Эта бактерия является основной биосинтетической машиной для производства рекомбинантных белков, так как клетки *E. coli* хорошо изучены, быстро делятся и растут на простой среде, с высокой скоростью синтезируют гетерологичные белки и их можно легко лизировать. Поэтому бактериальная экспрессионная система экономически выгодна для многих терапевтических биофармацевтиков и также для производства рТч (см. табл. 3) [22,39-41].

Общая технологическая схема изготовления рекомбинантных ферментов экспрессией в микроорганизмах приведена в работе [24]. В таблице 2 сравниваются три способа производства трипсина, их up-steam- и down-steam-процессы. Технология производства трипсина, экспрессированного в бактериях, имеет больше down-steam-фаз (см. табл. 2.).

Процесс биосинтеза, транспорта и экскреции белка в эукариотах более сложный, чем при образовании телец включения в прокариотах, поэтому воспроизводимость метода ниже, чем в клетках *E.coli*. Преимущества и недостатки каждого из трех способов коммерческого производства протеазы приведены в **таблице 3**.

Технология оптимизации производства рекомбинантных биофармацевтических ферментов

Как было уже указано, каждый из способов производства терапевтических трипсинов имеет свои достоинства и недостатки (см. табл. 3). Производство трипсина, в котором 8,5% аминокислотных остатков представлены аргинином и лизином, имеет свою особенность, то есть не исключается опасность высокой протеазной активности целевого белка в различных фазах down-stream-процесса. Следует отметить, что угроза аутогидролиза сохраняется для трипсина всех животных [11-12] и для описанных технологий производства протеазы. Однако аутокаталитическая деградация трипсиногена в 10 раз ниже, чем активного трипсина, что объясняет большие потери целевого продукта из животного сырья [6-7]. Для промышленных целей производят трипсин и очень редко – трипсиноген из ПЖ [7]. Практика показывает, что аутопротеолиз выделяемых протеаз трудно предотвратить, поэтому методы, принципиально снижающие аутокатализ трипсина, можно использовать в производстве других рекомбинантных энзимов. Новейшие биофарма-технологии повышают эффективность up-stream- и down-stream-процессов различными подходами. Модернизированные комплексы обеспечивают стабильный и качественный процесс ферментации культуры клеток. Новые экспрессионные системы позволяют получать высокий титр полипептида рТч. Два этих улучшения значительно повышают выход целевого белка на единицу объема биотехнологической культуры [40-41]. Современные технологии предотвращают гетерологичных белков, снижают уровень аутокатализа протеазы во время культивирования клеток, что принципиально важно, так как пептидные фрагменты этой молекулы остаются энзиматически активными. Для производства рекомбинантного трипсина запатентованы методы оптимальных up-stream-процессов [40-41], то есть получение высокого титра устойчивого к аутогидролизу фермента практически возможно.

Гигантские потери целевого белка, наблюдаемые разными исследовательскими группами и производителями (см. рис. 1), требуют радикального усовершенствования down-stream-процесса в производстве трипсина. Количество фаз down-stream-процесса рТч обычно превышает 20 и на каждой из них происходит непреодолимая, в той или иной степени, потеря целевого продукта. Критически высокозатратными являются при получении рекомбинантного белка из *E. coli* несколько фаз down-stream-процесса: фолдинг трипсиногена, очистка и полишинг, а также кристаллизация трипсина (см. табл. 2).

Трипсин человека для своей биологически активной структуры образует пять дисульфидных мостиков [3]. Такое количество цистеинов затрудняет реакцию правильной укладки молекулы *in vitro*, а также ведет к образованию большого числа структурных изоформ. Требуется инновационный метод для повышения эффективности фолдинга трипсиногена, образующего тельца вклю-

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

Таблица 4. SWOT-анализ проекта производства рТч.

Table 4. SWOT-analysis of the recombinant human trypsin production project.

Факторы	Сильные стороны (S)	Слабые стороны (W)
Внутренние факторы	Использование инновационных технологий значительно повышает выход целевого белка	Низкий выход целевого продукта
	Производитель определяет цену на продукт В высокие цены на современные терапевтические рекомбинантные белки включается маржа, удовлетворяющая запросам инвестора и производителя, при высокой цене продукта	Высокие цены для терапии рТч
	Производство рекомбинантных биофармацевтиков является высокоприбыльным	Большая часть инвестиций до начала коммерческого производства
Внешние факторы	**Благоприятные возможности (O)**	**Угрозы (T)**
	Трипсин применяется более 80 лет для лечения различных болезней. Для инъекций и ингаляций должен использоваться не трипсин из животного сырья, а рТч, который идентичен человеческому. Большое количество рТч будет использоваться для производства дорогих генно-инженерных терапевтиков	Отсутствует опыт применения рТч в медицине Могут возникнуть проблемы с продвижением продукта на рынок
	Защита патентом инновационной технологии. Отсутствие конкуренции продукту более 10 лет	Инвестиции со старта проекта Возможные задержки по срокам регистрации препарата
	Ноу-хау могут быть применены для производства ряда необходимых рекомбинантных терапевтических протеаз	Потребность в высококвалифицированных кадрах

чения при экспрессии в прокариотах. Исследования в этом направлении ведутся [40] и технология производства будет совершенствоваться как для рТч, так и для других ферментов.

Оптимизация down-stream-процесса является общей технической задачей в промышленном производстве протеаз. Для систем с экспрессией в прокариотах необходимо сократить число фаз, блокировать аутопротеолиз, кардинально повысить выход белка после фолдинга, замедлить олигомеризацию и уменьшить потери при очистке и кристаллизации конечного продукта ФАС трипсина.

Применяя новейшие методы, исследователи получают эндопептидазу с повышенной удельной активностью [34,36].

Приведенные методы улучшения производства рекомбинантной протеазы: повышение скорости биосинтеза и увеличение титра целевого белка; сокращение фаз процесса; более эффективный фолдинг полипептида; блокирование аутокатализа и снижение скорости деградации энзима; уменьшение потерь при очистке и кристаллизации при их совокупном применении позволят во много раз повысить количество полученного в итоге высокоочищенного рекомбинантного продукта.

Преодоление экономических барьеров для производства рекомбинантного трипсина

Технология фармацевтических комплексов для выработки генно-инженерных белков разработана более 30 лет назад, но, несмотря на значительный прогресс, цены на современные рекомбинантные терапевтики остаются высокими, а организация их производства является высоко затратным бизнесом. Производство значительного сегмента рекомбинантных биофармацевтиков требует длительный горизонт инвестиций, так как необходимы: крупномасштабное финансирование от начала проекта; большие производственные расходы и высококвалифицированные специалисты [22,42].

Сравнивалась эффективность энзимных препаратов при терапии муковисцидоза [21]. Было показано, что рТч и трипсин КРС проявляют одинаковое сродство к рецепторам клеток человека и близкую скорость их активации [13]. Фармакоэкономический анализ трипсиновых препаратов, включая инвазивный рТч, является задачей для заинтересованных организаций. Отсутствие фармакоэкономических и других исследований, подтверждающих потребность и преимущество терапии рТч, как это было выполнено для других рекомбинантных терапевтиков, вызывает у инвестора определенный уровень неуверенности в выгодной реализации проекта.

Современное производство биофармацевтиков является высоко рентабельным, однако сомнения в успешном завершении, финансовые риски проекта являются основными причинами, которые тормозят инвестиции в производство новых биофармацевтиков. Для финансирования проекта для производства новой рекомбинантной протеазы необходимо реально оценить факторы «затраты-выгода» и «затраты-эффективность». Информация, полученная в ходе SWOT-анализа, помогает в выработке стратегических целей и планировании механизмов финансирования производства рекомбинантных терапевтических пептидов [43]. SWOT – это акроним английских слов Strengts (силы), Weaknesses (слабости), Opportunities (благоприятные возможности) и Threats (угрозы). В **таблице 4** анализируются основные сильные и слабые стороны проекта, а также потенциальные возможности и внешние угрозы при продвижении нового биофармацевтика на рынок. Детальный анализ влияния внутренних (S и W) и/или внешних факторов (O и T) является важным этапом в разработке маркетинговой стратегии. Приведенная структурированная оценка SWOT, а также анализ PEST-факторов должны помочь в решении о финансировании производства рТч. PEST обозначает анализ, используемый для выявления политических (Political), экономических (Economic), социальных (Social) и технологических (Technological) внешних факторов, которые будут влиять на производство и рынок терапевтического рТч.

Применение современных производственных комплексов, новейшего оборудования и инновационных методов в up-stream- и down-stream-фазах оптимизирует производство рТч, что способствует снижению стоимости рТч до трипсина из животных источников и позволит использовать в энзимотерапии преимущественно трипсин человека.

Если экономические барьеры преодолены, то появляется главный стимул для производства и применения рТч – это безопасность лекарственных препаратов и качество терапии, которые яв-

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

ляются приоритетными для QALY пациентов [44]. Абревиатура QALY происходит от английского Quality-Adjusted Life Year (добавленные годы жизни с поправкой на ее качество).

Заключение

Процесс производства рекомбинантного трипсина является очень дорогостоящим, что отражается на цене высокоочищенного фермента (см. рис. 1). На рынке эта терапевтическая протеаза в основном представлена в виде продукта, очищенного из экстракта поджелудочной железы КРС или свиней. Трипсин человека коммерчески доступен в небольших объемах в виде генно-инженерного белка, полученного биотехнологическими методами, но именно он должен использоваться как современное, безопасное и эффективное лекарственное средство. Пока такое применение ограничивают очень высокая цена и недостаточное производство трипсина человека.

Исходя из современных данных, проанализированы: применение, потребность и рынок терапевтического трипсина; основные факторы, ограничивающие производство рТч; пути повышения эффективности up-stream- и down-stream-процессов для радикального снижения потерь и стоимости целевого продукта; а также ценность проекта для здравоохранения, негативные и позитивные экономические предпосылки для его реализации. Данные, приведенные в последних публикациях, показывают, что применение новых методов позволяет достигать высокого уровня экспрессии рекомбинантного трипсиногена, блокировать аутопротеолиз и значительно сократить потери целевого белка при очистке, рефолдинге и кристаллизации [36,40,41]. Это свидетельствует о реальной возможности снизить в значительной мере производственные затраты на рТч, применяя комплекс улучшенных методов и инновационные технологии.

Новая технология изготовления рекомбинантного трипсина, отвечающего требованиям фармакопеи, должна использовать самое современное оборудование и коммуникации, а также последние достижения генной инженерии, биохимии, биотехнологии, инжиниринга и управления производственными процессами. При использовании новой технологии, в сочетании с оптимальными методами для up-stream- и down-stream-процессов, возможно увеличить в 15-20 раз выход рекомбинантного белка, что приведет к радикальному снижению производственных затрат на единицу продукции. С такой стоимостью рТч станет привлекательным не только для процессинга дорогих терапевтических белков, но и для производителей лекарств на базе этой протеазы, особенно инвазивных форм (см. табл. 1), что послужит реальным драйвером для инвестиций в производство биофармацевтика. Применение SWOT и PEST для анализа и оценки негативных и стимулирующих факторов поможет определиться с типом и планом инвестиций в производство рТч.

Когда фармакоэкономические исследования подтвердят преимущества использования рТч в лечении ряда заболеваний, включая сердечно-сосудистые, то его востребованность станет высокой и будет возрастать во всех регионах, что принципиально улучшит терапию многих болезней. Поэтому инвазивный рТч в скором времени вытеснит трипсин свиньи или КРС, так как определяющим фактором для пациента является сочетание эффективности терапии с ее безопасностью и QALY.

Литература:

1. UniProtKB – P07477 (TRY1_HUMAN). [Электронный ресурс]. URL: https://www.uniprot.org/uniprot/P07477/. Дата обращения: 08.07.2018.
2. Vandermarliere E., Mueller M., Martens L. Getting intimate with trypsin, the leading protease in proteomics. Mass Spectrometry Reviews. 2013; 32: 453-465.
3. Gaboriaud C., Serre L., Guy-Crotte O., Forest E., Fontecilla-Camps J.C. Crystal structure of human trypsin 1: unexpected phosphorylation of Tyr151. J. Mol. Biol. 1996; 259 (5): 995-1010. Doi: 10.1006/jmbi.1996.0376.
4. Rypniewski W., Pirrakis A., Vorgias C.E., Wilson K.S. Evolutionary Devergence and Concervation of Trypsin. Protein Engineering. 1994; 7 (1): 57-64.
5. Патент RU(11) 2 265 053(13) C2 МПК C 12 N 9/76. Способ получения трипсина. Албулов А.И., Самуйленко А.Я., Фоменко А.С. и др. Патентообладатель – ВНИТИБП. Заявка: 2002134730/13, 24.12.2002. Опубликовано: 27.11.2005. Бюл. N 33.
6. Кислицин Ю.А., Ребриков Д.В., Дунаевский Я.Е., Руденская Г.Н. Выделение и первичная структура трипсина камчатского краба Paralithodes camtschaticus. Биоорганическая химия. 2003; 29 (3): 269-276.
7. Brodrick J.W., Largman C., Johnson J.H., Geokas M.C. Human Cation Trypsinogen Purification, Characterization, and Characteristic of Autoactivation. J. Biol. Chem. 1978; 253 (8): 2732-2736.
8. Iannucci N.B., Albanesi G.J., Marani M.M., Fernández H.M. Isolation of Trypsin from Bovine Pancreas Using Immobilized Benzamidine and Peptide CTPR Ligands in Expanded Beds. Separat. Sci. Techn. 2005; 40: 3277-3287. DOI: 10.1080/01496390500423631.
9. Goudarzi B. Gh., Talebi M., Bagherian R., Haji Hosseini R. A simple, fast and commercial method for trypsin purification from bovine pancreas. Vet. Res. Biol. Prod. 2011; 24 (1-90): 33-39.
10. Buettner K., Kreisig T., Sträter N., Zuchner T. Protein surface charge of trypsinogen changes its activation pattern. BMC Biotechnology. 2014; 14 (960): 1-11. DOI: 10.1186/s12896-014-0109-5.
11. Hegyi E., Sahin-Toth M. Genetic Risk in Chronic Pancreatitis: The Trypsin-Dependent Pathway. Dig. Dis. Sci. 2017; 62: 1692-1701. DOI: 10.1007/s10620-017-4601-3.
12. Németh B.C., Wartmann T., Halangk W., Sahin-Tóth M. Autoactivation of Mouse Trypsinogens Is Regulated by Chymotrypsin C via Cleavage of the Autolysis Loop. J. Biol. Chem. 2013; 288 (33): 24049-62. DOI: 10.1074/jbc.M113.478800.
13. Grishina Z., Ostrowska E., Halangk W., Sahin-Toth M., Reiser G. Activity of recombinant trypsin isoforms on human proteinase-activated receptors (PAR): mesotrypsin cannot activate epithelial PAR-1, -2, but weakly activates brain PAR-1. British J. Pharmacology. 2005; 146: 990-999.
14. Yousef G.M., Elliott M.B., Kopolovic A.D., Serry E., Diamandis E.P. Sequence and evolutionary analysis of the human trypsin subfamily of serine peptidases. Bioch. Bioph. Acta. 2004; 1698: 77-86.
15. Németh B.C., Sahin-Tóth M. Human cationic trypsinogen (PRSS1) variants and chronic pancreatitis. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Phyiol. 2014; 306: G466-G473. doi: 10.1152/ajpgi.00419.2013.
16. Hu C., Wen L., Deng L., Zhang C., Lugea A., Su H.Y., Waldron R.T., Pandol S.J., Xia Q. The Differential Role of Human Cationic Trypsinogen (PRSS1) p.R122H Mutation in Hereditary and Nonhereditary Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterol. Res. Pract. 2017; ID 9505460: 1-7. doi: 10.1155/2017/9505460.
17. Roxas M. The Role of Enzyme Supplementation in Digestive Disorders. Altern. Med. Rev. 2008; 13 (4): 307-314.
18. Ianiro G., Pecere S., Giorgio V., Gasbarrini A. and Cammarota G. Digestive Enzyme Supplementation in Gastrointestinal Diseases. Current Drug Metabolism. 2016; 17 (2): 187-193.
19. Shah D., Mital K. The Role of Trypsin:Chymotrypsin in Tissue Repair. Adv. Ther. 2018; 35 (1): 31-42.
20. Konstan M.W., Frank J., Accurso F.J., Nasr S.Z., Ahrens R.C., Graff G.R. Efficacy and safety of a unique enteric-coated bicarbonate-buffered pancreatic enzyme replacement therapy in children and adults with cystic fibrosis. Clin. Invest. 2013; 3 (8): 723-729.

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

21. Taylor C. J., Thieroff-Ekerdt R., Shiff S., Magnus L., Fleming R., Gommoll C. Comparison of two pancreatic enzyme products for exocrine insufficiency in patients with cystic fibrosis. J. Cystic Fibrosis. 2016; 15: 675-680.

22. Petrides D. Bioprocess Design and Economics. Bioseparations Science and Engineering 2nd Edition (ed by: Harrison R. G., Todd P. W., Rudge S. R., Petrides D. P.). Oxford University Press. 2015; 11.1-83.

23. Pan Y., Cheng K., Mao J., Liu F., Liu J., Ye M., Zou H. Quantitative proteomics reveals the kinetics of trypsin-catalyzed protein digestion. Anal. Bioanal. Chem. 2014; 406: 6247-6256.

24. Sarrouch B., Santos T. M., Miyoshi A., Dias R., Azevedo V. Up-To-Date Insight on Industrial Enzymes Applications and Global Market. J. Bioproces. Biotechniq. 2012; (S4:002): 1-10.

25. Guidance for Industry Exocrine Pancreatic Insufficiency Drug Products – Submitting NDAs U. S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) April 2006 Clinical/Medical.

26. Global Recombinant Trypsin Solution Market Report 2018 by Manufacturer, Region, Type and Application, Forecast to 2023. [Электронный ресурс]. URL: https://www.marketresearchstore.com/report/global-recombinant-trypsin-solution-market-report-2018-by-250199. Дата обращения: 09.07.2018.

27. Trypsin recombinant, Proteomics Grade. [Электронный ресурс]. URL: https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/roche/RTRYPRO?lang=de&region=DE RTRYP-RO Roche. Дата обращения: 09.07.2018.

28. Trypsin recombinant Pig. [Электронный ресурс]. URL: https://www.mybiosource.com/prods/Recombinant-Protein/Trypsin/ RYP/datasheet.php?products_id=9422455. Дата обращения: 09.07.2018.

29. Trypsin Powder, Porcine 1:250. [Электронный ресурс]. URL: https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/85450c?lang=de&region=DE. Дата обращения: 09.07.2018.

30. Recombinant Human Trypsin [Электронный ресурс]. URL: https://www.made-in-china.com/showroom/yaxinbio/product-detailrqpQzZOjMCWe/China-Recombinant-Human-Trypsin.html. Дата обращения: 08.07.2018.

31. Trypsin from bovine pancreas. [Электронный ресурс]. URL: https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/t1005?lang=de&region=DE&cm_sp=Insite-_-prodRecCold_xviews-_-prodRecCold10-6. Дата обращения: 09.07.2018.

32. Trypsin from bovine pancreas. [Электронный ресурс]. URL: https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/t9201?lang=de&region=DE&cm_sp=Insite-_-prodRecCold_xviews-_-prodRecCold5-5. Дата обращения: 09.07.2018.

33. Trypsin Bovine. [Электронный ресурс]. URL: https://www.prospecbio.com/Trypsin_Bovine. Дата обращения: 09.07.2018.

34. Recombinant- Protein Trypsin. [Электронный ресурс]. URL: https://www.mybiosource.com/prods/ Recombinant-Protein/Trypsin/datasheet.php?products_id=143731. Дата обращения: 09.07.2018.

35. Porcine Trypsin. [Электронный ресурс]. URL: https://www.prospecbio.com/Trypsin_Porcine Trypsin Porcine. Дата обращения: 09.07.2018.

36. Zhang Y., Huang H., Yao X., Du G., ChenJ., Kang Z. High-yield secretory production of stable, active trypsin through engineering of the N-terminal peptide and self-degradation sites in Pichia pastoris. Bioresource Technology. 2018; 247: 81-87. http://dx.doi.org/10.1016/j.biortech.2017.08.006.

37. Patent WO2011/030347 A1. Novel prolipase-bovine trypsinogen fusion proteins. Govindappa N., Nataraj N., Tiwari S., Hazra P., Patale M. B., Jothiraman G., Sastry K. Original Assignee Biocon Ltd. Priority date: 10.09.2009; Filled 26.10.2009 PCT/IN2009/000603.

38. Patent US 7,666,629 B2. Method for producing recombinant trypsin. Muller R., Glaser S., Geipel F., Thalhofer J.-P., Rexer B., Schneider C., Ratka M., Ronning S., Eckstein H., Giessel C.; Assignee Roche Diagnostics Operations, Inc.- N. 11/853,483; Filled: 11.09.2007; PCT/EP02/01072

39. Hohenblum H., Vorauer-Uhl K., Katinger H., Mattanovich D. Bacterial expression and refolding of human trypsinogen. J. Biotechnology. 2004; 109 (1-2): 3-11.

40. Patent WO2012/104099 A1. Process for the production of recombinant trypsin. König P. Applicant GlucoMetrix AG. 1100899.2 Priority Date: 04.02.2011; International Filling 03.02.2012, PCT/EP2012/000497.

41. Patent WO2016/081289 A1. Process for producing recombinant trypsin. Sleevi M. C., Lile J.; Original Assignee Merck Sharp & Dohme Corp. Priority date: 18.11.2014; International Filling: 13.112015 PCT/US2015/060505.

42. 42. Rasmussen B. Innovation and Commercialisation in the Biopharmaceutical Industry: Creating and Capturing Value. Edward Elgar Publishing Ltd. 2010; 326 p.

43. Fosgerau K., Hoffmann T. Peptide therapeutics: current status and future directions. Drug Discovery Today. 2015; 20 (1): 122-128.

44. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Литвиненко М. М. QALY: история, методология и будущее метода. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2010; 3 (1): 7-11.

References:

1. UniProtKB – P07477 (TRY1_HUMAN). [Electronic resource]. URL: https://www.uniprot.org/uniprot/P07477/. Accessed: 08.07.2018.

2. Vandermarliere E., Mueller M., Martens L. Getting intimate with trypsin, the leading protease in proteomics. *Mass Spectrometry Reviews*. 2013; 32: 453-465.

3. Gaboriaud C., Serre L., Guy-Crotte O., Forest E., Fontecilla-Camps J. S. Crystal structure of human trypsin 1: unexpected phosphorylation of Tyr151. *J. Mol. Biol*. 1996; 259 (5): 995-1010. DOI: 10.1006/jmbi.1996.0376.

4. Rypniewski W., Pirrakis A., Vorgias C. E., Wilson K. S. Evolutionary Devergence and Concervation of Trypsin. *Protein Engineering*. 1994; 7 (1): 57-64.

5. Patent RU (11) 2 265 053 (13) C2 IPC C 12 N 9/76. The method of obtaining trypsin. Albulov AI, Samuylenko A. Ya., Fomenko A. S. and others. The patent holder is VNITIBP. Application: 2002134730/13, December 24, 2002. Published on: 27.11.2005. Bul. N 33. [*Patent RU(11) 2265053(13) C2 MPK C 12 N 9/76. Sposob polucheniya tripsina. Albulov A. I., Samuylenko A.YA., Fomenko A. S. et al. Patentoobladatel' – VNITIBP. Zayavka: 2002134730/13, 24.12.2002. Opublikovano: 27.11.2005. Byul. N 33* (in Russian)].

6. Kislitsin Yu.A., Rebrikov D. V., Dunaevskiy Ya.E., Rudenskaya G. N. *Bioorganicheskaya himiya* (in Russian). 2003; 29 (3): 269-276.

7. Brodrick J. W., Largman C., Johnson J. H., Geokas M. C. Human Cation Trypsinogen Purification, Characterization, and Characteristic of Autoactivation. *J. Biol. Chem*. 1978; 253 (8): 2732-2736.

8. Iannucci N. B., Albanesi G. J., Marani M. M., Fernández H.M. Isolation of Trypsin from Bovine Pancreas Using Immobilized Benzamidine and Peptide CTPR Ligands in Expanded Beds. *Separat. Sci. Techn*. 2005; 40: 3277-3287. DOI: 10.1080/01496390500423631.

9. Goudarzi B. Gh., Talebi M., Bagherian R., Haji Hosseini R. A simple, fast and commercial method for trypsin purification from bovine pancreas. *Vet. Res. Biol. Prod*. 2011; 24 (1-90): 33-39.

10. Buettner K., Kreisig T., Sträter N., Zuchner T. Protein surface charge of trypsinogen changes its activation pattern. *BMC Biotechnology*. 2014; 14 (960): 1-11. DOI: 10.1186/s12896-014-0109-5.

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

11. Hegyi E., Sahin-Toth M. Genetic Risk in Chronic Pancreatitis: The Trypsin-Dependent Pathway. *Dig. Dis. Sci.* 2017; 62: 1692-1701. DOI: 10.1007/s10620-017-4601-3.

12. Németh B.C., Wartmann T., Halangk W., Sahin-Tóth M. Autoactivation of Mouse Trypsinogens Is Regulated by Chymotrypsin C via Cleavage of the Autolysis Loop. *J. Biol. Chem.* 2013; 288 (33): 24049-62. DOI: 10.1074/jbc.M113.478800.

13. Grishina Z., Ostrowska E., Halangk W., Sahin-Toth M., Reiser G. Activity of recombinant trypsin isoforms on human proteinase-activated receptors (PAR): mesotrypsin cannot activate epithelial PAR-1, -2, but weakly activates brain PAR-1. *British J. Pharmacology*. 2005; 146: 990-999.

14. Yousef G.M., Elliott M.B., Kopolovic A.D., Serry E., Diamandis E.P. Sequence and evolutionary analysis of the human trypsin subfamily of serine peptidases. *Bioch. Bioph. Acta*. 2004; 1698: 77-86.

15. Németh B.C., Sahin-Tóth M. Human cationic trypsinogen (PRSS1) variants and chronic pancreatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Phyiol*. 2014; 306: G466-G473. DOI: 10.1152/ajpgi.00419.2013.

16. Hu C., Wen L., Deng L., Zhang C., Lugea A., Su H.Y., Waldron R.T., Pandol S.J., Xia Q. The Differential Role of Human Cationic Trypsinogen (PRSS1) p.R122H Mutation in Hereditary and Nonhereditary Chronic Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterol. Res. Pract*. 2017; ID 9505460: 1-7. DOI: 10.1155/2017/9505460.

17. Roxas M. The Role of Enzyme Supplementation in Digestive Disorders. *Altern. Med. Rev*. 2008; 13 (4): 307-314.

18. Ianiro G., Pecere S., Giorgio V., Gasbarrini A. and Cammarota G. Digestive Enzyme Supplementation in Gastrointestinal Diseases. *Current Drug Metabolism*. 2016; 17 (2): 187-193.

19. Shah D., Mital K. The Role of Trypsin: Chymotrypsin in Tissue Repair. *Adv. Ther*. 2018; 35 (1): 31-42.

20. Konstan M.W., Frank J., Accurso F.J., Nasr S.Z., Ahrens R.C., Graff G.R. Efficacy and safety of a unique enteric-coated bicarbonate-buffered pancreatic enzyme replacement therapy in children and adults with cystic fibrosis. *Clin. Invest*. 2013; 3 (8): 723-729.

21. Taylor C.J., Thieroff-Ekerdt R., Shiff S., Magnus L., Fleming R., Gommoll C. Comparison of two pancreatic enzyme products for exocrine insufficiency in patients with cystic fibrosis. *J. Cystic Fibrosis*. 2016; 15: 675-680.

22. Petrides D. Bioprocess Design and Economics. Bioseparations Science and Engineering 2nd Edition (ed by: Harrison R.G., Todd P.W., Rudge S.R., Petrides D.P.). Oxford University Press. 2015; 11.1-83.

23. Pan Y., Cheng K., Mao J., Liu F., Liu J., Ye M., Zou H. Quantitative proteomics reveals the kinetics of trypsin-catalyzed protein digestion. *Anal. Bioanal. Chem*. 2014; 406: 6247-6256.

24. Sarrouch B., Santos T.M., Miyoshi A., Dias R., Azevedo V. Up-To-Date Insight on Industrial Enzymes Applications and Global Market. *J. Bioproces. Biotechniq*. 2012; (S4:002): 1-10.

25. Guidance for Industry Exocrine Pancreatic Insufficiency Drug Products – Submitting NDAs U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) April 2006 Clinical/Medical.

26. Global Recombinant Trypsin Solution Market Report 2018 by Manufacturer, Region, Type and Application, Forecast to 2023. [Electronic resource]. URL: https://www.marketresearchstore.com/report/global-recombinant-trypsin-solution-market-report-2018-by-250199. Accessed: 09.07.2018.

27. Trypsin recombinant, Proteomics Grade. [Electronic resource]. URL: https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/roche/ RTRYPRO?lang=de®ion=DE RTRYP-RO Roche. Accessed: 09.07.2018.

28. Trypsin recombinant Pig. [Electronic resource]. URL: https://www.mybiosource.com/prods/Recombinant-Protein/Trypsin/ RYP/datasheet.php?products_id=9422455. Accessed: 09.07.2018.

29. Trypsin Powder, Porcine 1:250. [Electronic resource]. URL: https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/85450c?lang=de®ion= DE. Accessed: 09.07.2018.

30. Recombinant Human Trypsin [Electronic resource]. URL: https://www.made-in-china.com/showroom/yaxinbio/product-detailrqpQzZOjMCWe/China-Recombinant-Human-Trypsin.html. Accessed: 08.07.2018.

31. Trypsin from bovine pancreas. [Electronic resource]. URL: https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/t1005?lang=de®ion=DE&cm_sp=Insite-_-prodRecCold_xviews-_-prodRecCold10-6. Accessed: 09.07.2018.

32. Trypsin from bovine pancreas. [Electronic resource]. URL: https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/t9201?lang=de®ion=DE&cm_sp=Insite-_-prodRecCold_xviews-_-prodRecCold5-5. Accessed: 09.07.2018.

33. Trypsin Bovine. [Electronic resource]. URL: https://www.prospecbio.com/Trypsin_Bovine. Accessed: 09.07.2018.

34. Recombinant – Protein Trypsin. [Electronic resource]. URL: https://www.mybiosource.com/prods/ Recombinant-Protein/Trypsin/datasheet.php?products_id=143731. Accessed: 09.07.2018.

35. Porcine Trypsin. [Electronic resource]. URL: https://www.prospecbio.com/Trypsin_Porcine Trypsin Porcine. Accessed: 09.07.2018.

36. Zhang Y., Huang H., Yao X., Du G., ChenJ., Kang Z. High-yield secretory production of stable, active trypsin through engineering of the N-terminal peptide and self-degradation sites in Pichia pastoris. *Bioresource Technology*. 2018; 247: 81-87. http://dx.doi.org/10.1016/j.biortech.2017.08.006.

37. Patent WO2011/030347 A1. Novel prolipase-bovine trypsinogen fusion proteins. Govindappa N., Nataraj N., Tiwari S., Hazra P., Patale M.B., Jothiraman G., Sastry K. Original Assignee Biocon Ltd. Priority date: 10.09.2009; Filled 26.10.2009 PCT/IN2009/000603.

38. Patent US 7,666,629 B2. Method for producing recombinant trypsin. Muller R., Glaser S., Geipel F., Thalhofer J.-P., Rexer B., Schneider C., Ratka M., Ronning S., Eckstein H., Giessel C.; Assignee Roche Diagnostics Operations, Inc.- N. 11/853,483; Filled: 11.09.2007; PCT/EP02/01072

39. Hohenblum H., Vorauer-Uhl K., Katinger H., Mattanovich D. Bacterial expression and refolding of human trypsinogen. *J. Biotechnology*. 2004; 109 (1-2): 3-11.

40. Patent WO2012/104099 A1. Process for the production of recombinant trypsin. König P. Applicant GlucoMetrix AG. 1100899.2 Priority Date: 04.02.2011; International Filling 03.02.2012, PCT/EP2012/000497.

41. Patent WO2016/081289 A1. Process for producing recombinant trypsin. Sleevi M.C., Lile J.; Original Assignee Merck Sharp & Dohme Corp. Priority date: 18.11.2014; International Filling: 13.112015 PCT/US2015/060505.42. Rasmussen B. Innovation and Commercialisation in the Biopharmaceutical Industry: Creating and Capturing Value. Edward Elgar Publishing Ltd. 2010; 326 p.

43. Fosgerau K., Hoffmann T. Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discovery Today*. 2015; 20 (1): 122-128.

44. Yagudina R.I., Kulikov A.Yu., Litvinenko M.M. QALY: history, methodology and method future. FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology. 2010; 3 (1): 7-11.

Сведения об авторе:

Пономаренко София Васильевна – руководитель проектов фирмы SophiGen в г. Бенен, Германия. Тел: (49) 23819411914. E-mail: ponomarenko@t-online.de.

About the author:

Ponomarenko Sofiya Vasil'evna – Project Manager at SophiGen, Boenen, Germany. Tel.: (49) 23819411914. E-mail: ponomarenko@t-online.de.

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