

Оценка технологий здравоохранения: факторы, влияющие на результаты исследований

Кожанова И. Н.

Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения», Республика Беларусь, Минск

Аннотация. *Цель:* определить факторы, влияющие на результаты оценки технологий здравоохранения (ОТЗ). *Методы.* Настоящий анализ проведён на основе ранее выполненных клиничко(фармако)-экономических исследований в Республике Беларусь. Основными методами анализа данных для включения в настоящую публикацию были анализ стоимость болезни, анализ «затраты-эффективность», анализ «затраты-полезность». Исследования проводились в период с 2010 по 2021 г. Все значения затрат представлены в долларах США (\$) с учётом курсовых значений на момент их выполнения. Диапазоны представлены как максимальные и минимальные значения. *Результаты.* Выполнен анализ влияния стадии заболевания, условий оказания медицинской помощи, формы выпуска для лекарственных средств (ЛС), возраста целевой популяции для применения медицинской технологии (МТ), источника информации о цене МТ на результаты процедуры ОТЗ. Выполнена оценка соотношения результатов анализа стоимости болезни для реализации клинического протокола и возможностей системы здравоохранения (стабильная стенокардия, сахарный диабет 2-го типа), а также для ряда особых МТ (гемофилия А; постинсультная спастичность; мантийно-клеточная лимфома; хронический лимфоцитарный лейкоз; хронический миелоидный лейкоз; рак лёгкого). *Заключение.* Можно сделать вывод о необходимости чётких формулировок целей и задач на этапе формирования дизайна исследования с учётом влияния позиции исследователя, источника информации о цене МТ, выбранной популяции, формы выпуска (для ЛС), условий оказания медицинской помощи на основные клиничко-экономические показатели и на последующую интерпретацию результатов ОТЗ.

Ключевые слова: оценка технологий здравоохранения; редкие заболевания; таргетные препараты; орфанные лекарственные средства; фармакоэкономика

Для цитирования:

Кожанова И. Н. Оценка технологий здравоохранения: факторы, влияющие на результаты исследований. *Качественная клиническая практика.* 2021;(3):64–72. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-3-64-72>

Поступила: 08 сентября 2021 г. **Одобрена:** 10 сентября 2021 г. **Опубликована:** 21 ноября 2021 г.

Health technology assessment: factors affecting the results

Kozhanova IN

State Institution «Republican Scientific and Practical Center for Medical Technologies, Informatization, Management and Economics of Health Care», Republic of Belarus, Minsk

Abstract. *Purpose:* to identify factors influencing the results of health technology assessment (HTA). *Methods.* This analysis is based on previously performed clinical (pharmaco-) economic studies in the Republic of Belarus. The primary data analysis methods for inclusion in this publication have been cost-of-illness analysis (COI). The studies were carried out from 2010 to 2021. All costs are presented in US dollars based on exchange rates at the time of execution. Ranges are presented as maximum and minimum values. *Results.* The analysis of the influence of the stage of the disease, the stage of medical care, the form of release for drugs, the age of the target population for the use of health technology, the source of information on the price of technology on the results of the procedure for assessing medical technology has been performed. Evaluation of the ratio of the results of COI for implementation the clinical protocol and capabilities of the healthcare system (stable angina pectoris, type 2 diabetes mellitus), as well as for a number of special health technologies (hemophilia A; post-stroke spasticity; mantle cell lymphoma; chronic lymphocytic leukemia; chronic myeloid leukemia; lung cancer). *Conclusions.* It can be concluded that there is a need for clear formulations of goals and objectives at the stage of formation of the study design, considering the influence of the position of the researcher, the source of costs, the selected population, form of release (for drugs) on the main clinical and economic indicators and on the subsequent interpretation of the results of HTA.

Keywords: health technology assessment; targeted therapy; rare diseases; orphan drugs; pharmacoeconomics

For citation:

Kozhanova IN. Health technology assessment: factors affecting the results. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice.* 2021;(3):64–72. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-3-64-72>

Received: September 08, 2021. **Accepted:** September 10, 2021. **Published:** November 21, 2021.

Введение / Introduction

Оценка технологий здравоохранения (ОТЗ) в современном мире является действенным инструментом принятия управленческих решений в системах здравоохранения. Невзирая на известный факт приоритетности стоимости медицинской технологии (МТ) для результатов оценки, практика выполнения исследований демонстрирует неоднозначность как самого понятия МТ (для лекарственных средств, например, в рамках одного международного наименования), так и цены в условиях конкретной системы здравоохранения. В основу настоящей работы положен более чем 10-летний собственный опыт исследовательской и экспертной работы в области ОТЗ и осознание проблем и вызовов, с которыми сталкивается национальная система здравоохранения: цифровая трансформация и специализация, демографические перемены, глобализация, интеграция рынков, ограниченность финансовых ресурсов, высокие ожидания потребителей, которые делают актуальным аргументированный отбор МТ для бюджетного возмещения и справедливое распределение ресурсов.

Цель: определить факторы, влияющие на результаты оценки технологий здравоохранения.

Методы. Анализ проведён на основе клинико (фармако)-экономических исследований (КЭИ, ФЭИ) в Республике Беларусь в период с 2010 по 2021 г. Основными методами были анализ стоимости болезни, «затраты-эффективность», «затраты-полезность». Затраты представлены в долларах США (\$) с учётом курсовых значений. Диапазоны представлены как максимальные и минимальные значения.

Результаты / Results

Анализ использования МТ при разных стадиях заболевания (острое течение, долговременная терапия при хроническом течении) и в разных условиях оказания помощи продемонстрировал неоднозначность результатов. Исследование применения антиангинальных препаратов (КЭИ ранолозина — антиангинального лекарственного средства (ЛС), ингибитора позднего тока ионов натрия в клетки миокарда) показало, что доля финансовых средств, приходящаяся на ЛС при одной и той же патологии (ИБС, стенокардия) в разных условиях оказания помощи (стационарная при обострении и амбулаторная в период ремиссии), значительно различалась. В случае острого состояния (нестабильная стенокардия в условиях стационара) затраты на включение ранолозина в схемы терапии составили от 0,18 до 1,23 % от стоимости болезни. При хронической патологии (стабильная стенокардия — СтС) доля ранолозина составляет более 30 % [1].

В случае острой коронарной патологии доля статинов в общей стоимости болезни составила от 0,3 до 1,88 %. В случае СтС стоимость статинов оказывала значительное влияние на итоговую стоимость болезни, составляя более 30 % [2].

Анализ ведения пациентов с шизофренией на этапе купирующей терапии демонстрирует приоритетность экономического бремени собственно госпитализации над бременем лекарственных средств (ЛС). Доля прямых затрат на ЛС составляет от 0,21 до 19,01 % (с максимумом 43 % для высоких доз флупентиксола). Для рисперидона доля затрат на ЛС в общей стоимости болезни составила 6,73 % (с диапазоном от 0,39 до 27,07 %). Неудача стартовой терапии приводит к значительным финансовым потерям, увеличивая затраты на госпитализацию. В случае амбулаторной терапии (для этапа долечивающей и стабилизирующей, профилактической терапии) доля ЛС в общей стоимости болезни составляет 63,86 % (6,15–91,45 %). Для этапа профилактической (поддерживающей) терапии доля ЛС составляет 70,75 % (11,53–92,56 %) [3].

Влияние условий оказания медицинской помощи на результаты ОТЗ продемонстрировал анализ применения антикоагулянтов у пациентов с тромбозом глубоких вен (ТГВ). В условиях стационарной помощи оральные антикоагулянты по совокупности затрат сравнимы с варфарином: прямые затраты для комбинаций эноксапарин натрия + варфарин — 401,18 \$ США, эноксапарин натрия + ривароксабан — 406,99 \$ США, эноксапарин натрия + дабигатран — 371,74 \$ США, ривароксабан — 409,31 \$ США при сопоставимой эффективности. В случае продолжения амбулаторной терапии варфарин является доминирующей технологией с коэффициентом «затраты-эффективность» от \$221 до 345, по сравнению с дабигатраном этексилатом — 601,83 \$ США и ривароксабаном 1350,6 \$ США [4].

При анализе лечения шизофрении прямые затраты для этапа долечивающей и стабилизирующей терапии оценены для таблетированных форм короткого действия и для пролонгированных форм ЛС. Доля ЛС в общей структуре затрат в этом случае составляет 70,75 % (от 11,53 до 92,56 %). При применении инъекционного рисперидона пролонгированного действия затраты на этапе долечивающей и стабилизирующей или профилактической терапии составили 95,89 % (91,19 до 97,59 %) [3].

Исследование применения ингаляционных глюкокортикоидов (ИГКС) и их комбинаций с β_2 -агонистами включали оценку стоимости болезни бронхиальной астмы при её стабильном течении. Комбинация салметерол/флутиказон (аэрозольный ингалятор) требовала более высоких затрат по сравнению с аналогичным МНН в форме порошкового ингалятора — 596,23 и 324,98 \$ США в год соответственно.

Анализ эффективности затрат при лечении ингибиторами 5- α -редуктазы показал, что без учёта стоимости ЛС затраты на терапию дутастеридом составят 127,21 и 145,87 \$ США для финастерида. С учётом стоимости ЛС затраты составят 426,37 \$ США для финастерида и 670,87 \$ США для дутастерида в год. По сравнению со стратегией «тщательного наблюдения» дополнительные затраты на один год лечения при применении дутастерида — 571,7 \$ США в год, а для финастерида — 288,1 \$ США. Проведённое исследование демонстрирует значение перспективы анализа: с точки зрения плательщика-государства стратегия назначения дутастерида предпочтительнее финастерида, в случае оплаты пациентом более дорогой и эффективной терапии самостоятельно. Государственная система здравоохранения получает экономию в отношении затрат на госпитальные услуги. С позиций плательщика-пациента стратегии выбора как дутастерида, так и финастерида являются высокозатратными [5, 6].

Влияние возраста пациентов на результаты анализа продемонстрировано в КЭИ монтелукаста при бронхиальной астме (БА). КЭИ выполнено для двух возрастных категорий: детей 2–6 лет и 6–14 лет. В основном анализе «затраты-эффективность» у детей 2–6 лет ИГКС представлены суспензией будесонида, монтелукаст — таблетки жевательные 4 мг. В анализе «затраты-эффективность» у детей 6–14 лет ИГКС представлены флутиказоном, монтелукаст — таблетки жевательные 5 мг. У детей 2–6 лет с БА лёгкой степени тяжести приоритетной тактикой (по сравнению с использованием суспензии будесонида или отсутствием базисной терапии) является использование перорального монтелукаста ($СЕР_{монтелукаст}$ — 4,15 \$ США на один день без приступов, обострений, использования β_2 -агонистов короткого действия по сравнению с $СЕР_{будесонид}$ — 5,63 \$ США). У детей старше 6 лет, которые способны овладеть техникой ингаляции, приоритетным ЛС является ИГКС ($СЕР_{флутиказон}$ — 1,47 \$ США по сравнению с $СЕР_{монтелукаст}$ — 2,68 \$ США) [7].

КЭИ ИГКС включали оценку стоимости болезни при стабильном течении БА и при обострении с учётом различных источников информации о ценах. Исходя из розничных цен ЛС, актуальных на момент проведения исследования, доминирующей технологией в лечении БА стабильного течения в эквивалентных дозах в анализе минимизации затрат являлся салметерол / флутиказона дипропионат, порошковый ингалятор (С/ФДпор) 0,38 и 0,40 \$ США/сут. для средних и высоких доз соответственно. Стоимость одних суток терапии ингаляционным порошком вилантерол / флутиказона фураат (В/ФФпор) составила в случае учёта розничных цен 1,08 и 1,19 \$ США для средних и высоких доз соответственно. Результаты остаются устойчивыми при учёте цены тендерных закупок С/ФДпор — 0,29 и 0,31 \$

США для средних и высоких доз соответственно. В случае учёта цен, указанных в качестве «Заявленная цена» в Реестре ЛС Республики Беларусь, доминирующей технологией становится В/ФФпор со стоимостью суток терапии 0,98 и 1,31 \$ США для средних и высоких доз соответственно по сравнению со стоимостью суток терапии для средних и высоких доз С/ФДпор — 1,34 и 1,93 \$ соответственно, а также средней дозы аэрозоля С/ФДаэроз — 1,15 \$ США. В случае учёта цен Республиканского формуляра Республики Беларусь для С/ФДаэроз и С/ФДпор доминирует С/ФДпор со стоимостью суток терапии 0,30 и 0,33 \$ США по сравнению со стоимостью В/ФФпор — 0,98 и 1,31 \$ США [8].

Сходное влияние цен из разных источников получено при исследовании антигипертензивной терапии (антагонисты рецепторов ангиотензина II — АРА): розничная стоимость ЛС на рынке (максимальная, минимальная и средняя цена), стоимость, заявленная в актуальном Республиканском формуляре Республики Беларусь; розничные цены по всем позициям на рынке, по национальным и импортным производителям. Сравнение АРА, включённых в Республиканский формуляр 2017 и 2018 гг., и не включённого телмисартана показало преимущество включённых: телмисартан — 0,368 \$ США, лозартан — 0,052 \$ США (формуляр, 2018 г.) и 0,28 \$ США (формуляр, 2017 г.), валсартан — 0,135 \$ США, кандесартан — 0,186 \$ США (телмисартан дороже на 9–77 %).

Учёт цен телмисартана для тендерных закупок (0,176 \$ США) показал преимущество уже включённых в Республиканский формуляр лозартана (0,052 \$ США (формуляр, 2018 г.) и 0,145 \$ США (формуляр, 2017 г.)) и валсартана (0,135 \$ США), но не кандесартана (0,186 \$ США — дороже телмисартана на 5,6 %) для сравнения средних цен. При учёте минимальных цен доминируют ЛС, включённые в Республиканский формуляр (лозартан — 0,109 \$ США, валсартан — 0,083 \$ США, кандесартан — 0,036 \$ США; телмисартан дороже на 15–59 %). При использовании максимальных цен телмисартан (0,274 \$ США) дешевле лозартана (0,285 \$ США) и кандесартана (0,347 \$ США) — на 7,3 и 21 %, но дороже валсартана (0,202 \$ США; на 25 %).

Сравнение стоимости фармакотерапии телмисартаном в течение одних суток с представителями АРА, продаваемыми национальными производителями, демонстрировало доминирование лозартана — 0,150 \$ США (0,047–0,285 \$ США — дешевле во всех ценовых категориях на 37–53 %). Но телмисартан по предлагаемой цене (среднее значение 0,176 \$ США) дешевле ирбесартана (среднее значение 0,274 \$ США) — на 13–45 % и валсартана и кандесартана (0,223 и 0,217 \$ США) — на 5–15 %. Сравнение стоимости фармакотерапии телмисартаном в течение одних суток с представителями

АРА импортного производства (диапазон средних значений от 0,243 до 0,533 \$ США) демонстрирует доминирование телмисартана по большинству позиций (дешевле в ценовых категориях на 3,7–77 %), за исключением кандесартана, валсартана и лозартана с учётом минимальных расходов. Сравнение стоимости фармакотерапии телмисартаном в течение одних суток с представителями АРА по всем позициям на рынке демонстрирует доминирование в большинстве случаев телмисартана (дешевле на 15–35 %), с учётом максимальной цены — по всем позициям, за исключением лозартана и кандесартана, но не валсартана по средним и минимальным ценам [9].

Влияние источника цены на результаты ОТЗ можно проследить при КЭИ карипразина при шизофрении. При выполнении анализа влияния на бюджет для предварительно оцененной потенциальной популяции пациентов (от 477 до 4847 пациентов с шизофренией с негативной симптоматикой в год), нуждающихся в применении ЛС, была использована розничная стоимость; заявленная цена Реестра ЛС; тендерная цена. В когорте 4 847 пациентов в сравнении с рисперидоном (раствор для приёма внутрь) в среднем экономия в год составит 472 164,28 \$ США (от 26 089,38 до 918 239,14 \$ США) при стоимости карипразина 51,64 € за упаковку и 720 449,77 \$ США (от 274 374,86 до 1 166 524,63 \$ США) при стоимости карипразина 48,72 € за упаковку. В когорте 477 пациентов экономия в год составит 46 466,34 \$ США (от 2 567,51 до 90 365,18 \$ США) при стоимости карипразина 51,64 € за упаковку и 70 900,47 \$ США (от 27 001,60 до 114 799,30 \$ США) при стоимости карипразина 48,72 € за упаковку. В случае использования розничной цены карипразина результаты КЭИ противоположные и экономия отсутствует. Определённые экстразатраты при применении карипразина по цене, предлагаемой в розницу, составят 137 8476 \$ США в год для когорты 4 847 пациентов и 135 657,7 \$ США для 447 пациентов [10].

Анализ бремени МТ в общей структуре затрат при анализе стоимости болезни позволяет определить стратегию дальнейшего выполнения процедуры ОТЗ — то есть выделение популяции, для которой оценка технологии имеет наибольшее значение (высокое экономическое бремя и необходимость принятия решения о значительных затратах).

Внедрение полноценной процедуры ОТЗ при формировании клинических протоколов и методов оказания медицинской помощи позволит более реалистично подойти к данным документам [11]. Проведённый анализ стоимости болезни для ИБС, с учётом официальной популяции пациентов, показал, что в случае оказания всем больным СтС медицинской помощи в объёмах, предусмотренных национальными клиническими протоколами (для стоимости лечения СтС в течение года в среднем 557,67 \$ США (от 298,43 до 816,91 \$ США)) в 2011 году, общие за-

траты на заболевание составили бы 30 % от консолидированного бюджета здравоохранения (от 16 до 44 %), или 62 % бюджета на медицинскую помощь (от 33 до 91 %). Если предположить, что все пациенты с зарегистрированной СтС лечатся по протоколу, предусмотренному в случае наличия в анамнезе нефатального события (ОКС), то при стоимости годовой терапии 942,82 \$ США (452,49 до 1 433,14 \$ США) общие затраты составили бы 50 % от консолидированного бюджета здравоохранения (от 24 до 77 %), или 105 % бюджета на медицинскую помощь (от 50 до 160 %) [1, 2, 12–17].

По результатам анализа стоимости болезни затраты на СД 2 составляют 12 590 956 \$ США в год с возможным диапазоном колебаний от 2 343 093 до 27 466 253 \$ США, что составляет от 0,42 до 4,88 %, в среднем — 2,24 % консолидированного бюджета здравоохранения, или от 0,87 до 10,22 %, в среднем 4,68 %, бюджета на медицинскую помощь [18].

В рамках проведения фармакоэкономического анализа применения ингибиторов 5- α -редуктазы у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) обзор имеющихся литературных источников указывает на значительное экономическое бремя расходов на госпитализацию пациентов по поводу острой задержки мочи и необходимости в хирургическом лечении. При сопоставлении результатов, полученных в исследованиях западных стран, с белорусскими, расхождение установлено по стоимости оказания медицинских услуг, которые значительно превышают стоимость аналогичных услуг в республике. Выборочно мы указали на три процедуры, с нашей точки зрения несущие существенный вклад в вышеуказанные несоответствия: стоимость осмотра уролога в США более чем в 9 раз превышает аналогичную процедуру в республике (47,9 против 5 \$ США), выполнение трансуретральной резекции предстательной железы — в 5 раз (793 против 159 \$ США), а стоимость 1 суток госпитализации без оперативных вмешательств и анестезии — в 364 раза (4 809 против 13,2 \$ США). Высокая стоимость госпитальных услуг и труда медицинского персонала в западных странах позволяет экономически обосновать применение дорогостоящих методов лечения в амбулаторных условиях. Выбор в качестве конечных точек событий, требующих стационарного лечения, не является оптимальным при проведении процедуры ОТЗ в странах с невысокой (относительно) стоимостью медицинских услуг ввиду невысокого вклада (в денежном выражении) госпитальных затрат по сравнению со стоимостью лекарственной терапии. Для внедрения новых МТ — дорогостоящих инновационных препаратов на фармацевтический рынок Республики Беларусь (как государства с переходной экономикой) требуется комплексный подход с интеграцией нескольких экономических анализов [5, 6].

Пример исследования применения ботулотоксина А у пациентов с постинсультной спастичностью продемонстрировал особенности выполнения процедуры ОТЗ. Проведена оценка стоимости болезни поздней реабилитации постинсультных пациентов с развившейся спастичностью. При проведении анализа влияния на бюджет определены дополнительные затраты при включении ботулотоксина А в схемы реабилитации пациентов. В среднем для одного пациента за цикл реабилитации в стационаре они составят 962,03 \$ США (от 929,74 до 1 016,59 \$ США). КЭИ проводилось в рамках национального клинического исследования, что позволило накопить данные о качестве жизни пациентов и, соответственно, выполнить анализ «затраты-полезность» с определением инкрементального показателя «затраты-полезность» на один добавленный год качественной жизни (ICUR), который составил от 19 130,32 до 17 839,82 \$ США при применении ботулотоксина А по сравнению с баклофеном и толперизоном соответственно. То есть рассчитанные коэффициенты ICUR оказались выше, чем пороговое значение в Республике Беларусь (порог готовности платить — ППП), рекомендованное ВОЗ — трёхкратный ВВП на человека в год (13 923,79 \$ США). При включении не прямых затрат общие затраты на терапию (стационарную и амбулаторную) для схемы с препаратом ботулотоксина А превышают затраты на стандартную схему терапии (на 59,01–79,06 \$ США в месяц для одного пациента в зависимости от вида миорелаксанта). ICUR (10 082,36 и 7 535,88 \$ США для применения ботулотоксина А по сравнению с баклофеном и толперизоном соответственно) становится меньше ППП, что говорит о приемлемости применения МТ. С позиции системы здравоохранения (учитываются только возмещаемые системой прямые медицинские затраты) применение препарата ботулотоксина А фармакоэкономически неприемлемо (ICUR больше трёхкратного ВВП/человека в год: 17 839,82–19 130,32 \$ США). С позиции же общества в целом, с учётом прямых и не прямых затрат — потери ВВП из-за отсутствия на работе трудоспособного лица, сопровождающего пациента, и транспортные расходы на посещение поликлиники — ICUR становится ниже порогового значения (7 535,88–10 082,36 \$ США), что говорит о фармакоэкономической приемлемости применения МТ, с точки зрения ВОЗ.

Учитывая чувствительность результатов проведённого анализа к включению в модель ведения пациента не прямых затрат, можно сформулировать ряд дополнительных, помимо клинических (пациенты с высоким реабилитационным потенциалом, непереносимость миорелаксантов, трудоспособный возраст, дистальная форма постинсультной спастичности), рекомендаций для отбора пациентов для применения МТ: ситуации, в которых необходимо предотвратить высокие не прямые

затраты (проживание далеко от организаций, оказывающих медицинскую помощь, недоступность специалистов, которые, в силу квалификации, могут назначать и контролировать применения миорелаксантов, невозможность (по любым причинам) применения миорелаксантов) [19]. Проведённый анализ демонстрирует высокие, относительно возможностей системы здравоохранения, затраты на применение препарата ботулотоксина А, что объясняется низкой стоимостью труда медицинского персонала, низкой стоимостью койко-дня и относительно высокой стоимостью ЛС. Это является препятствием для внедрения новых высокоэффективных паллиативных технологий, так как в большинстве случаев пациенты уже нетрудоспособны и/или находятся на инвалидности, что препятствует включению не прямых затрат в процедуру ОТЗ и снижает вероятность добиться положительных значений фармакоэкономических коэффициентов.

Эволюционное развитие медицинской науки привело к росту количества дорогостоящих МТ для неинфекционных заболеваний, которые ранее не лечились или лечились неэффективно. Примером заболевания с развитием прорывных технологий является гемофилия А (ГА). Принципиально выделяются несколько ЛС, используемых в лечении (профилактика и купирование эпизодов кровотечения) пациентов с ГА: FVIII, препараты шунтирующего действия (антиингибиторный коагуляционный комплекс, эптакон альфа), эмицизумаб. Анализ стоимости болезни показал, что ЛС вносят самый значительный вклад в общее бремя заболевания, увеличиваясь с возрастом, что объясняется введением коагуляционных факторов свёртывания крови (КФС) и других препаратов (антиингибиторный коагулянтный комплекс, эптакон альфа) в соответствии с массой тела.

При купировании кровотечений при ГА без ингибиторов доля FVIII для детей (30 кг) составит 65 % в общей структуре затрат. Для взрослых (70 кг) — 82,7 %. Доля затрат на ЛС при лечении кровотечения увеличивается и составляет для детей (30 кг) 97,9 и 90,7 %, а для взрослых (70 кг) 99,1 и 95,8 % для ЛС антиингибиторного коагулянтного комплекса и эптакон альфа соответственно. Абсолютное значение прямых медицинских затрат на купирование кровотечения с учётом госпитализации составит для детей: FVIII — 1 048,89 \$ США, антиингибиторный коагулянтный комплекс — 16 892,63 \$ США, эптакон альфа — 3 893,39 \$ США, для взрослых — 2 081,28, 38 935,30 и 8 687,86 \$ США соответственно. В возрастной перспективе (2–20 лет, масса тела 12–70 кг) профилактические дозы для FVIII от 10 417 до 39 065 \$ США в год; эмицизумаб для 20-летнего пациента — 522 019 \$ США, для ребенка (30 кг) — 223 722 \$ США в год.

КЭИ ибрутиниба у пациентов с мантийно-клеточной лимфомой (МКЛ), хроническим лимфоцитарным лейкозом (ХЛЛ), бозутиниба у пациентов с положительным по филадельфийской хромосоме хроническим миелоидным лейкозом (Ph+ХМЛ), алектиниба у пациентов с ALK-позитивным раком лёгкого (РЛ) продемонстрировало особенности и необходимость дифференцированного подхода к таргетным технологиям, при выполнении процедуры ОТЗ и экспертной оценке для включения в бюджетное финансирование. Основное экономическое бремя ибрутиниба при ХЛЛ и МКЛ обусловлено, собственно, его клинической эффективностью и режимом применения (до прогрессирования или непереносимой токсичности), что в итоге приводит к значительному экономическому бремени, которое отражается основными фармакоэкономическими показателями. Затраты на один месяц лечения ибрутинибом пациентов с МКЛ (рецидив или рефрактерность) составят 12 089,05 \$ США, ХЛЛ — 9 066,74 \$ США. Прямые медицинские затраты на применение бозутиниба у пациентов с Ph+ХМЛ составят от 29 165,42 до 36 256,77 \$ США в год. Затраты на применение нилотиниба по тому же показанию составляют от 29 885,91 до 39 843,27 \$ США.

Согласно инструкции по применению ингибиторов тирозинкиназы при лечении пациентов с РЛ (с учётом заявленной цены), стоимость одного месяца лечения минимальна при назначении церитиниба (450 мг в сутки) — 2 790,16 \$ США; максимальная — при назначении алектиниба (1200 мг в сутки) — 5 347,72 \$ США; с учётом тендерной цены: максимальная стоимость одного месяца лечения будет в случае применения бригаитиниба (180 мг в сутки) — 4 588,17 \$ США, минимальная — в случае применения алектиниба (1 200 мг в сутки) — 2 776,09 \$ США).

Во всех случаях представленной таргетной терапии высокая стоимость объясняется собственно её эффективностью. Так как ЛС назначаются до прогрессирования заболевания или до появления нежелательных реакций, то стоимость года сохранённой жизни будет равняться стоимости годовой терапии, а общее бремя заболевания будет увеличиваться по мере роста эффективности препаратов.

Заключение / Conclusion

Таким образом, на основании проведённого анализа можно сделать вывод, что выбор:

- стадии заболевания (при планировании процедуры ОТЗ может оказать значительное влияние на представление о «ценности» и «значимости» МТ для лиц, принимающих управленческие решения. Так если экономическое бремя МТ занимает около 1–2 % в общих затратах, то потребность в процедуре ОТЗ мо-

жет рассматриваться как излишняя, учитывая относительную мизерность дополнительных затрат, которые возможно принесут пациенту пользу (согласно факту регистрации в национальной системе здравоохранения по соответствующим показаниям). В случае доли МТ 20–30 % и более в общих затратах процедура ОТЗ представляется обязательной для исследования соотношения декларируемой эффективности и фактических затрат ввиду их относительной значительности);

- условий оказания медицинской помощи (стационарные или амбулаторные и позиции исследования для МТ могут демонстрировать разные результаты в отношении определения доминирующей технологии. МТ, доминирующая на стационарном этапе и выгодная для стационарной организации здравоохранения (новый пероральный антикоагулянт по сравнению с подбором варфарина на фоне низкомолекулярных гепаринов; ингибиторы 5- α -редуктазы в случае оплаты пациентом) оказывается невыгодной в условиях оказания амбулаторной помощи, в том числе с позиции государства в случае применения у льготных категорий населения);
- формы выпуска для ЛС (приводит к различиям в результатах ОТЗ, демонстрируя различия в оценке бремени технологии уже на этапе анализа стоимости болезни для обычных и пролонгированных форм выпуска ЛС при лечении шизофрении; аэрозольного и порошкового ингаляторов с одним и тем же МНН (комбинация салметерол / флутиказона дипропионат) при лечении БА);
- возраста целевой популяции для применения МТ (применение МТ у детей разного возраста, вследствие разных навыков пользования устройствами, приводит к доминированию разных МТ: в случае БА у детей до 6 лет — небулайзерная терапия, старше 6 лет — применение дозированных аэрозольных и порошковых ингаляторов);
- источника информации о цене технологии (в случае множественности источников информации может привести к доминированию разных технологий: доминирование ЛС салметерол / флутиказона дипропионат, порошковый ингалятор у пациентов с БА в случае учёта розничных цен и вилантерол / флутиказона фууроат в случае учёта цен, указанных в качестве «Заявленная цена» в Реестре лекарственных средств. Отсутствие доминирования кандесартана у пациентов с артериальной гипертензией в случае учёта тендерной цены и его преимущество при учёте цены Республиканского формуляра; доминирование телмисартана

при учёте розничных цен всех производителей на рынке. При выполнении расчётов клинико-экономические преимущества антипсихотика карипразина отсутствовали при учёте розничных цен и присутствовали при использовании тендерной цены государственных закупок);

- анализ стоимости болезни позволяет более аргументированно подойти к определению стратегии дальнейшего выполнения процедуры ОТЗ, то есть выделению целевой популяции, для которой оценка технологии имеет наибольшее значение (высокое экономическое бремя и необходимость принятия решения о значительных затратах).

Внедрение полноценной процедуры ОТЗ при формировании клинических протоколов и методов оказания медицинской помощи позволит более реалистично подойти к данным документам, так как перенос международно принятых подходов в условия конкретной системы здравоохранения может являться лимитированным по экономическим причинам (общие затраты на реализацию клинического протокола для одной нозологии (например, стабильная стенокардия) могут составить до 50 % от консолидированного бюджета здравоохранения (от 24 до 77 %), или 105 % бюджета на медицинскую помощь (от 50 до 160 %) в случае моделирования целевой популяции согласно опубликованной статистике). При использовании регистра цифры более реалистичны, но не менее значительны — от 0,42 до 4,88 %, в среднем — 2,24 % от консолидированного бюджета здравоохранения, или от 0,87 до 10,22 %, в среднем 4,68 % от бюджета на медицинскую помощь для лечения сахарного диабета 2-го типа). Несоответствие результатов международных клинико-экономических исследований и порогов приемлемости применения МТ может объясняться в том числе несоответствием оплаты труда медицинских работников и стоимости койко-дня при госпитализации. Высокие значения этих параметров способствуют принятию МТ, которые позволяют избежать именно этих затрат (дорогие амбулаторные технологии, например применение ингибиторов 5- α -редуктазы у пациентов с ДГПЖ вместо потенциального хирургического вмешательства).

Отдельного внимания требует методология исследования и экспертизы особых видов МТ.

Паллиативные технологии определяются как МТ для паллиативной медицинской помощи. Это особый вид медицинской помощи пациентам с активными проявлениями прогрессирующих заболеваний в терминальных стадиях развития с неблагоприятным прогнозом для жизни, целью которой является обеспечение наилучшего качества жизни. Оказание паллиативной помощи не может принести значимых

экономических выгод (например, восстановление или сохранение трудоспособности), которые чаще всего позволяют обосновать клинико-экономические перспективы МТ. Соответственно выделение особого вида — паллиативных МТ, с определением отдельных принципов выбора, интерпретации и экспертизы результатов процедуры ОТЗ, является целесообразным.

Выход на рынок и широкое внедрение в медицинские практики ЛС для лечения редких заболеваний и таргетных ЛС требуют разработки отдельных механизмов оценки и экспертизы МТ, так как по критериям приемлемости МТ для стандартных (распространённых) заболеваний вхождение данного вида технологий в системы возмещения маловероятно.

ГА — представитель редкого заболевания. По состоянию Республиканского Регистра больных гемофилией частота встречаемости гемофилии в Республике Беларусь составляет 0,51 случаев на 10 000 населения, что соответствует диапазону редкого заболевания в национальном законодательстве [20]. Фармакотерапия пациентов с ГА (пожизненное назначение ЛС) требует высоких затрат, которые увеличиваются с возрастом (являются производной от массы тела пациента) и могут у взрослых составлять для профилактического применения до 39 тыс. \$ США в год на одного пациента (без учёта острых состояний). В то же время лечение гемофилии гарантируется для всех пациентов из бюджета [21], что позволяет рассматривать лечение данного заболевания в качестве эталонной МТ для сравнительного анализа затрат при обсуждении порогов готовности платить для вхождения в бюджетное финансирование для орфанных технологий.

Таргетная терапия — относительно новое и динамично развивающееся направление в медицине и вызов для выполнения ОТЗ. Таргетная терапия, как правило, представлена дорогостоящими технологиями для лечения онкологических, гематологических и других заболеваний. Следует отметить, что если понятие «редкая болезнь» и «орфанное» ЛС определены достаточно чётко (менее 1 случая на 10 тыс. человек), то понятие «таргетного» ЛС более-менее определено для онкологических пациентов, а для других областей медицины (ревматология, пульмонология) является достаточно неопределённым.

Проведённые исследования демонстрируют высокие, относительно возможностей системы здравоохранения Республики Беларусь, затраты на применение паллиативных технологий (препарат ботулотоксина А у пациентов с постинсультной спастичностью), орфанных технологий (профилактика кровотечений у пациентов с гемофилией А), таргетной терапии — бозутиниб, нилотииниб, алектиниб, ибрутиниб и др.

На основе проведённых исследований можно сделать вывод о влиянии на основные клинико-экономические показатели и на последующую интерпретацию результатов ОТЗ характеристики патологии (распространённость, перспектива коррекции, возраст пациентов, стадийность заболевания, условия оказания медицинской помощи); характеристики МТ (стоимость и источники затрат, техническая характеристика (для ЛС форма выпуска, способ введения, показания для применения, исход применения); возможности бюджета здравоохранения и наличия формализованного порога готовности платить с выделением особых МТ с отдельной процедурой одобрения. С учётом особенностей заболеваний целесообразно выделение оригинальных и неоригинальных МТ для стандартных (распространённых) заболеваний, орфанных, паллиативных, таргетных МТ для дифференцированного подхода к выбору методов исследования и экспертизы. Для трёх последних возможность использования

прецедентного подхода, при котором сравнение проводится не в рамках изучаемой нозологии, а с похожими и уже имеющими финансирование заболеваниями для обеспечения справедливого распределения ресурсов системы здравоохранения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors state that there is no conflict of interest.

Участие авторов. Кожанова И. Н. — концепция исследования, литературный поиск, анализ, расчёты, написание статьи.

Participation of authors. Kozhanova IN — research concept, literary search, analysis, calculations, article writing.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ / ABOUT THE AUTOR

Кожанова Ирина Николаевна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: kozhanovairina@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4717-5249>

к. м. н., доцент, Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения» (РНПЦ МТ), лаборатория основ стандартизации и оценки медицинских технологий

Kozhanova Irina N.

Corresponding author

e-mail: kozhanovairina@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4717-5249>

Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, State Institution «Republican Scientific and Practical Center for Medical Technologies, Informatization, Management and Economics of Health Care» (RSPC MT), laboratory of the basics of standardization and health technology assessment

Список литературы / References

1. Кожанова И. Н., Романова И. С., Сачек М. М. Клинико-экономическая оценка применения ранолазина в системе здравоохранения Республики Беларусь. *Кардиология в Беларуси*. 2019;11(3):475–93 [Kozhanova I, Romanova I, Sachek M. Clinical and economic assessment of the use of ranolazine in the health care system of the Republic of Belarus. *Cardiology in Belarus*. 2019;11(3):475–93. (In Russ).].
2. Кожанова И. Н., Романова И. С., Гавриленко Л. Н., Сачек М. М. Экономическая оценка рациональности применения статинов в условиях здравоохранения Республики Беларусь. *Русский медицинский журнал*. 2014;12:910–4. [Kozhanova IN, Romanova IS, Gavrilenko LN, Sachek MM. Economic assessment of the rationality of the use of statins in the health care environment of the Republic of Belarus. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2014;12:910–4. (In Russ).].
3. Кожанова И.Н., Романова И.С., Сачек М.М. Клинико-экономический анализ пролонгированных атипичных антипсихотиков у пациентов с шизофренией в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2017;8(4):559–74. [Kozhanova IN, Romanova IS, Sachek MM. Clinical and economic analysis of prolonged atypical antipsychotics in patients with schizophrenia in the health care system of the Republic of Belarus. *Psichiatriya, psihoterapiya i klinicheskaya psihologiya*. 2017;8(4):559–74. (In Russ).].
4. Романова И. С., Кожанова И. Н., Гавриленко Л. Н., Сачек М. М. Фармакоэкономическая оценка применения оральных антикоагулянтов у пациентов с тромбозом глубоких вен нижних конечностей. *Здравоохранение*. 2017;5:16–25. [Romanova IS, Kozhanova IN,

Gavrilenko LN, Sachek MM. Pharmacoeconomic evaluation of the use of oral anticoagulants in patients with deep vein thrombosis of the lower extremities. *Zdravoohranenie*. 2017;5:16–25. (In Russ).].

5. Романова И. С., Кожанова И. Н., Гавриленко Л. Н. Применение ингибиторов 5- α -редуктазы у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Рецепт*. 2011;77(3):79–89. [Romanova IS, Kozhanova IN, Gavrilenko LN. 5-alpha-reductase inhibitors application at benign prostatic hyperplasia patients. *Recept*. 2011;77(30):79–89. (In Russ).].

6. Кожанова И. Н., Романова И. С., Гавриленко Л. Н. Фармакоэкономическая оценка препаратов дутастерид и финастерид у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Медицинские новости*. 2011;8:47–54. [Kozhanova IN, Romanova IS, Gavrilenko LN. Pharmacoeconomic evaluation of dutasteride and finasteride drugs in patients with benign prostatic hyperplasia. *Medicinskie novosti*. 2011;8:47–54. (In Russ).].

7. Кожанова И. Н., Романова И. С., Гавриленко Л. Н., Чмырёва А. А., Сачек М. М. Анализ «затраты-эффективность» применения монтелукаста у детей, больных бронхиальной астмой, в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь. *Педиатрическая фармакология (Россия)*. 2012;9(5):8–13. [Kozhanova IN, Romanova IS, Gavrilenko LN, Chmyreva AA, Sachek MM. Cost-effectiveness analysis of the montelukast application in children with bronchial asthma in the conditions of the Republic of Belarus health care system. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric pharmacology (Rossiya)*. 2012;9(5):8–13. (In Russ).].

8. Кожанова И. Н., Романова И. С., Сачек М. М. Фармакоэкономическая оценка применения лекарственного средства вилантерол / флутиказона фураат при лечении пациентов с бронхиальной астмой в условиях системы здравоохранения Республики Беларусь. *Рецепт*. 2019;22(2):178–92. [Kozhanova IN, Romanova IS, Sachek MM. Pharmacoeconomic Evaluation of the Vilanterol/Fluticasone Furoate Use in the Treatment of Patients with Asthma in the Health Care System of the Republic of Belarus. *Recept*. 2019;22(2):178–92. (In Russ).].
9. Кожанова И. Н., Романова И. С. Фармакоэкономическая эффективность применения телмисартана у пациентов с артериальной гипертензией. *Кардиология в Беларуси*. 2018;10(3):407–19. [Kozhanova I, Romanova I. Pharmacoeconomic effectiveness of telmisartan in patients with arterial hypertension. *Cardiology in Belarus*. 2018;10(3):407–19. (In Russ).].
10. Кожанова И. Н., Романова И. С., Сачек М. М. Фармакоэкономическая оценка применения лекарственного средства Реагила (карипразин) для лечения пациентов, страдающих шизофренией с негативными симптомами. *Психиатрия. Психотерапия и клиническая психология*. 2020;11(3):617–31. [Kozhanova I, Romanova I, Sachek M. Pharmacoeconomic evaluation of the use of the drug Reagila (cariprazine) for the treatment of patients with schizophrenia with negative symptoms. *Psichiatriya. Psichoterapiya i klinicheskaya psihologiya*. 2020;11(3):617–31. (In Russ).]. DOI: 10.34883/PI.2020.11.3.018
11. Пиневиц Д. Л., Предко Н. М., Рудкова Е. Ю., Пацев А. В., Гавриленко Л. Н., Романова И. С., Кожанова И. Н. Оценка использования лекарственных средств с применением фармакоэпидемиологического и фармакоэкономического анализов в кардиологических отделениях городской клинической больницы Минска. *Лечебное дело*. 2009;1(5):26–36. [Pinevich DL, Predko NM, Rudkova EYu, Patscev AV, Gavrilenco LN, Romanova IS, Kozhanova IN. Assessment of the use of drugs with the use of pharmacoepidemiological and pharmacoeconomic analyzes in cardiology departments of the City Clinical Hospital of Minsk. *Lechebnoe delo*. 2009;1(5):26–36. (In Russ).].
12. Романова И. С., Кожанова И. Н., Сачек М. М. Клинико-экономическая оценка препаратов различных терапевтических групп при хронических формах ИБС. *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. 2016;2(87):35–40. [Romanova IS, Kozhanova IN, Sachek MM. Clinical and economic assessment of drug products of various therapeutic groups in chronic forms of ischemic heart disease. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya*. 2016;2:35–40. (In Russ).].
13. Романова И. С., Кожанова И. Н., Гавриленко Л. Н., Сачек М. М. Фармакоэкономическая оценка применения Тиотриазолина у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Здравоохранение*. 2016;1:39–45 [Romanova IS, Kozhanova IN, Gavrilenco LN, Sachek MM. Pharmacoeconomic evaluation of the use of Thiotriazoline in patients with coronary heart disease. *Zdravookhranenie*. 2016;1:39–45. (In Russ).].
14. Кожанова И. Н., Романова И. С., Гавриленко Л. Н., Сачек М. М. Клиническая эффективность и экономическая оценка применения розувастатина при гиперлипидемии. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2015;4(16):83–91. [Kozhanova IN, Romanova IS, Gavrilenco LN, Sachek MM. Clinical efficacy and economic evaluation of the use of rosuvastatin in hyperlipidemia. *Mezhdunarodnye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'e*. 2015;4(16):83–91. (In Russ).].
15. Кожанова И. Н., Романова И. С., Сачек М. М. Фармакоэкономическая оценка применения розувастатина («Мертенил») в условиях здравоохранения Республики Беларусь. *Медицинские новости*. 2014;7:54–8. [Kozhanova IN, Romanova IS, Sachek MM. Pharmacoeconomic assessment of the use of rosuvastatin (Mertenil) in the health care environment of the Republic of Belarus. *Medicinskij novosti*. 2014;7:54–8. (In Russ).].
16. Романова И. С., Кожанова И. Н., Гавриленко Л. Н., Сачек М. М. Клиническая эффективность и экономическая оценка применения розувастатина при гиперлипидемии. *Медицинские новости*. 2014;6:53–6 [Romanova IS, Kozhanova IN, Gavrilenco LN, Sachek MM. Clinical efficacy and economic evaluation of rosuvastatin use for hyperlipidemia. *Meditsinskij novosti*. 2014;6:53–56. (In Russ).].
17. Кожанова И. Н., Романова И. С., Гавриленко Л. Н., Пацев А. В., Сачек М. М. Фармакоэкономическое обоснование применения ивабрадина («Кораксан»). *Здравоохранение*. 2013;7:71–6. [Kozhanova IN, Romanova IS, Gavrilenco LN, Patscev AV, Sachek MM. Pharmacological and economic substantiation for ivabradine (Coraksan®) administration. *Zdravookhranenie*. 2013;7:71–6. (In Russ).].
18. Кожанова И. Н., Романова И. С., Гавриленко Л. Н., Сачек М. М. Фармакоэкономический анализ применения фиксированной комбинации линаглиптин/метформин в лечении сахарного диабета 2-го типа. *Здравоохранение*. 2015;6:21–7. [Kozhanova IN, Romanova IS, Gavrilenco LN, Sachek MM. Pharmacoeconomic evaluation of fixed combination linagliptin/metformin for type 2 diabetes treatment. *Zdravookhranenie*. 2015;6:21–27. (In Russ).].
19. Метод комплексной медицинской реабилитации пациентов с постинсультной спастичностью верхней конечности. Д. м. н., профессор Лихачев С. А., к. м. н., доцент Рущкевич Ю. Н., к. м. н. Забродец Г. В., Белоголовая Е. А., к. м. н. Чернуха Т. Н., к. м. н. Зобнина Г. В., Можейко М. П., Жарко А. Е., к. м. н. Кожанова И. Н. РНПЦ неврологии и нейрохирургии, УО «БГМУ». Инструкция по применению № 125-1115 от 27.11.2015 г. [Method of complex medical rehabilitation of patients with post-stroke spasticity of the upper limb. D.m.n., professor Lihachev S. A., k.m.n., docent Rushkevich Yu. N., k.m.n. Zabrodec G. V., Belogolovaya E. A., k.m.n. Chernuha T. N., k.m.n. Zobnina G. V., Mozhejko M. P., Zharko A. E., k.m.n. Kozhanova I. N. RNPC neurologii i nejrohirurgii, UO «BGMU». Instrukciya po primeneniyu № 125-1115 ot 27.11.2015 g. (In Russ).].
20. О здравоохранении: Закон Республики Беларусь от 21 октября 2016 г. № 433-З. [On health care Law: of the Republic of Belarus. 21 October 2016. № 433-Z. (In Russ).].
21. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20.10.2005 № 612 «О мерах по совершенствованию медицинского обеспечения больных гемофилией в Республике Беларусь» [Order of the Ministry of Health of the Republic of Belarus of 20.10.2005 № 612 «On measures to improve medical provision of patients with hemophilia in the Republic of Belarus». (In Russ).].