

# КАЧЕСТВЕННАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА



№2 2017



- Независимая научная организация в области изучения экономики программ здравоохранения
- Более 200 исследований в области оценки медицинских технологий
- Опубликовано около 210 научных работ в рецензируемых медицинских журналах
- Партнёры – 40 ведущих зарубежных и российских фармацевтических компаний

### Основные направления научной деятельности

- разработка научно-методических основ фармакоэкономических, фармакоэпидемиологических исследований и оценки качества жизни
- развитие методологии проведения оценки медицинских технологий

### ПОЛНЫЙ СПЕКТР УСЛУГ ПО ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ

- фармакоэкономические исследования
- фармакоэпидемиологические исследования
- наблюдательные неинтервенционные исследования
- непрямые сравнительные исследования
- оценка технологий здравоохранения
- оценка качества жизни, связанного со здоровьем
- систематический литературный обзор и мета-анализ
- разработка математических моделей и локальная адаптация
- анализ больших баз данных
- создание мобильных приложений и интерактивных онлайн-презентаций
- формирование доказательной базы
- экспертиза и разработка клинико-экономического досье
- образовательные услуги
- информационно-консультационные услуги



Награждён в 2013 и 2014 гг. Всероссийской социальной премией в области организации здравоохранения, фармакоэкономики и рациональной фармакотерапии «Da.Signa»





**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР  
Зырянов С.К.**

**Зам. главного редактора  
Колбин А.С.**

**Научный редактор:  
Белоусов Д.Ю.**

**Редакционная коллегия**

|               |                    |
|---------------|--------------------|
| Ашихмин Я.И.  | Омельяновский В.В. |
| Батурич В.А.  | Решетько О.В.      |
| Белоусов Ю.Б. | Спасский А.А.      |
| Верлан Н.В.   | Сычёв Д.А.         |
| Вольская Е.А. | Ушкалова Е.А.      |
| Гуревич К.Г.  | Фитилев С.Б.       |
| Звартау Э.Э.  | Фролов М.Ю.        |
| Карпов О.И.   | Хохлов А.Л.        |
| Кетова Г.Г.   | Чеберда А.Е.       |
| Крысанов И.С. | Чельцов В.В.       |
| Морозова Т.Е. | Явелов И.С.        |
| Незнанов Н.Г. |                    |

Дизайн, верстка: Design2pro.ru  
Подписано в печать: 10.10.2017.  
Типография: ООО «МЕДИАКОЛОР»,  
www.mediacolor.ru  
105187, г. Москва, ул. Вольная, 28  
Тираж: 3700 экз.  
Свободная цена.

**Учредитель:** Общество клинических исследователей

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций 28.05.2001 г.  
Номер свидетельства о регистрации № 77 - 9142  
Оформить подписку можно через «Агентство «Книга-Сервис» или каталог «Пресса России» — **подписной индекс 45071**

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции.  
Редакция не несет ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах.

e-mail: [clinvest@mail.ru](mailto:clinvest@mail.ru)  
[www.izdat-oki.ru](http://www.izdat-oki.ru); [www.clinvest.ru](http://www.clinvest.ru)  
Тел.: +7 (910) 449-22-73

| Сайты  | Журналы                           |
|--|-----------------------------------|
| <a href="http://Pharmacokinetics.ru">Pharmacokinetics.ru</a>                                   | Фармакокинетика и Фармакодинамика |
| <a href="http://ClinVest.ru">ClinVest.ru</a>   | Качественная клиническая практика |
| <a href="http://Clinical-Pharmacy.ru">Clinical-Pharmacy.ru</a>                                 | Клиническая фармация              |
| <a href="http://Antibiotics-Chemotherapy.ru">Antibiotics-Chemotherapy.ru</a>                   | Антибиотики и Химиотерапия        |
| <a href="http://Pharmacogenetics-Pharmacogenomics.ru">Pharmacogenetics-Pharmacogenomics.ru</a> | Фармакогенетика и Фармакогеномика |

**WEB-порталы**

|  |   |
|--|---|
| <a href="http://HealthEconomics.ru">HealthEconomics.ru</a>                 | Центр фармакоэкономических исследований |
| <a href="http://Market-Access-Solutions.ru">Market-Access-Solutions.ru</a> | Market Access Solutions                 |
| <a href="http://Izdat-Oki.ru">Izdat-Oki.ru</a>                             | Издательство ОКИ                        |

## СОДЕРЖАНИЕ

### ОТ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

*Зырянова С.К.* ..... 3

### ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Клинико-экономическая оценка применения трастузумаб эмтазина в сравнении с комбинацией лапатиниб+капецитабин у пациенток с HER2-положительным раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга  
*Колбин А.С., Курылев А.А., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А., Насхлеташвили Д.Р.* ..... 4

Клинико-экономический анализ применения препарата пембролизумаб при нерезектабельной и метастатической меланоме по сравнению с таргетной терапией  
*Косолапов Е.Г., Коченков Ф.С., Зырянов С.К., Гладков О.А.* ..... 12

### НЕИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Немедикаментозная вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у больных стабильной стенокардией на базе специализированного амбулаторного учреждения  
*Фитилёв С.Б., Шкрёбнева И.И., Возжаев А.В., Цуканова К.О., Димитрова Д.А.* ..... 25

### ИССЛЕДОВАНИЯ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Анализ структуры потребления антитромбоцитарных препаратов на российском фармацевтическом рынке: 2014–2016 гг.  
*Зырянов С.К., Думченко Е.В.* ..... 29

### МНЕНИЯ ЭКСПЕРТОВ

Клинические и фармакоэкономические аспекты изменения анти-ФНО терапии по немедицинским причинам  
*Гуцина Ю.Ш., Зырянов С.К., Орлихина И.А.* ..... 35

Проблемы обеспечения пациентов опиоидными анальгетиками. Подводная часть айсберга  
*Палехов А.В., Введенская Е.С.* ..... 43



**EDITOR-IN-CHIEF  
Zyryanov S.K.**

**Deputy Editor-In-Chief  
Kolbin A.S.**

**Scientific editor:  
Belousov D.U.**

**Editorial Board**

|                |                    |
|----------------|--------------------|
| Ashikhmin Y.I. | Morozova T.E.      |
| Baturin V.A.   | Neznanov N.G.      |
| Belousov U.B.  | Omelyanovskii V.V. |
| Cheberda A.E.  | Reshetko O.V.      |
| Cheltsov V.V.  | Spassky A.A.       |
| Fitilev S.B.   | Sychev D.A.        |
| Frolov M.U.    | Ushkalova E.A.     |
| Gurevich K.G.  | Verlan N.V.        |
| Karpov O.I.    | Volskay E.A.       |
| Ketova G.G.    | Yavelov I.S.       |
| Khokhlov A.L.  | Zvartau E.E.       |
| Krysanov I.S.  |                    |

Design by Design2pro.ru  
Signed in print: 10.10.2017.  
Printing house: LCC «MEDIACOLOR»,  
www.mediacolor.ru  
105187, Moscow, Volnaya street, 28  
Circulation: 3700 copies. Free price.

**Founder:** Russian society of clinical investigators

The journal is registered by the Federal service for supervision of communications, information technology, and mass media 28.05.2001

The number of the certificate of registration  
№ 77 - 9142

You can subscribe via the «Agency «Book-Service» or the catalog «Press of Russia» — **Index 45071**

Copyright material does not necessarily reflect the views of the publisher.  
We take no responsibility for the information contained in promotional materials.

**LLC «Publisher OCI»**  
e-mail: [clininvest@mail.ru](mailto:clininvest@mail.ru)  
[www.izdat-oki.ru](http://www.izdat-oki.ru); [www.clininvest.ru](http://www.clininvest.ru)  
Tel.: +7 (910) 449-22-73

| Sites  | Journals                              |
|--|---------------------------------------|
| <a href="http://PharmacoKinetics.ru">PharmacoKinetics.ru</a>                                   | Pharmacokinetics and Pharmacodynamics |
| <a href="http://ClinVest.ru">ClinVest.ru</a>   | Good Clinical Practice                |
| <a href="http://Clinical-Pharmacy.ru">Clinical-Pharmacy.ru</a>                                 | Clinical Pharmacy                     |
| <a href="http://Antibiotics-Chemotherapy.ru">Antibiotics-Chemotherapy.ru</a>                   | Antibiotics and Chemotherapy          |
| <a href="http://PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru">PharmacoGenetics-PharmacoGenomics.ru</a> | Pharmacogenetics and Pharmacogenomics |

**WEB-portals**

|  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| <a href="http://HealthEconomics.ru">HealthEconomics.ru</a>                 | Center of Pharmacoeconomics Research |
| <a href="http://Market-Access-Solutions.ru">Market-Access-Solutions.ru</a> | Market Access Solutions              |
| <a href="http://Izdat-Ok.ru">Izdat-Ok.ru</a>                               | Publisher OCI                        |

## CONTENTS

### FROM EDITOR

*Zyryanov S.K.* ..... 3

Pharmacoeconomic analysis of trastuzumab emtanzine comparing to lapatinib + capecitabine in patients with HER2+ breast cancer and central nervous system metastases

*Kolbin A.S., Kurylev A.A., Balykina Y.E., Poskurin M.A.,*

*Naskhletashvili D.R.* ..... 4

Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab versus targeted therapies in advanced melanoma.

*Kosolapov. E.G., Kochenkov F.S., Zyryanov S.K., Gladkov O.A.* ..... 12

### NON-INTERVENTION RESEARCH

Non-pharmacological secondary prevention of cardiovascular diseases in patients with stable angina at specialized ambulatory institution

*Fitilev S.B., Shkrebneva I.I., Vozzhaev A.V., Tsukanova K.O.,*

*Dimitrova D.A.*..... 25

### DRUG UTILIZATION RESEARCH

Analysis of the structure of consumption of antiplatelet drugs in the Russian pharmaceutical market: 2014–2016

*Zyryanov S.K., Dumchenko E.V.*..... 29

### EXPERTS' OPINION

Clinical and pharmacoeconomic aspects of anti-TNF therapy change for medical reasons

*Gushchina U.S., Zyryanov S.K., Orlikhina I.A.* ..... 35

The problems of opioid analgesics provision. The subservice part of the iceberg

*Palekhov A.V., Vvedenskaya E.S.* ..... 43



### *Дорогие друзья!*

Обдумывая материалы, присланные в очередной номер, вновь осознал, насколько далеко мы продвинулись в вопросах лекарственной терапии за последние 15–20 лет. Особенно отчётливо эти успехи видны в лечении, например, тяжёлой, запущенной онкологической патологии. Четвёртая стадия рака — это ещё довольно недавно звучало как приговор. Однако углубление наших представлений об онкогенезе, выделение его ключевых звеньев и механизмов позволило найти инструменты точечного влияния на эти процессы. Безусловно, такое целевое воздействие позволило кардинально изменить эффективность и безопасность терапии, продлить время до прогрессирования и, зачастую, даже общую выживаемость онкологических больных. Таргетность воздействия усиливается ещё и разработкой тестов, которые в реальной клинической практике позволяют стратифицировать популяцию пациентов и выделить тех, у кого использование подобных препаратов целенаправленного действия будет особенно эффективно. Несомненно, большинству из нас казалось, что создание подобных таргетных препаратов приближает нас к реализации мечты о создании волшебной пули Эрлиха в онкологии.

Однако последние 5 лет революционно поменяли вообще наши представления о той цели, в которую должно метить лекарство. Мы узнали о современных возможностях иммунотерапии в онкологии, заключающихся в восстановлении активности собственного иммунитета против клеток опухоли, тех потрясающих результатах, которые получены в лечении пациентов с метастатическими и нерезектабельными опухолями. Да, не всё ещё очевидно, не очень ясно, какие пациенты получают наибольшую пользу от назначения иммуноонкологических препаратов, но совершенно понятно, что это новые возможности в лечении онкобольных. Значение иммунотерапии в онкологии признано ведущими профессиональными сообществами всего мира. Так, американские онкологи уже второй год подряд считают успехи иммунотерапии в онкологии главным событием года.

Вот почему и мы не остались в стороне от обсуждения успехов фармако-терапии в онкологии, но при этом решили посмотреть на проблему с точки зрения оценки рациональности затрат при назначении современных таргетных и иммуноонкологических препаратов. Надеюсь, что результаты представленных в номере фармакоэкономических исследований позволят более эффективно расходовать ограниченные финансовые ресурсы системы здравоохранения.

Не забыли мы и о более привычных лекарственных технологиях. На наш взгляд, чрезвычайно важны вопросы, поднятые авторами опубликованных в данном номере журнала исследований в отношении рациональности потребления лекарственных средств, используемых во вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Полученные результаты свидетельствуют о том, что далеко не всё, что делается сейчас, является рациональным и правильным.

Кроме того, будем признательны, если получат отклик и вызовут общественное обсуждение проблемы, обозначенные в статьях, посвящённых вопросам переключений лекарственной терапии по немедицинским показаниям у ревматологических больных и обеспечения онкологических пациентов опиоидными анальгетиками.

Ждем ваших писем, статей с результатами собственных исследований, обзоров современных достижений клинической фармакологии. И будьте здоровы!

Искренне ваш,

*С. Зырянов*

# Клинико-экономическая оценка применения трастузумаб эмтазина в сравнении с комбинацией лапатиниб+капецитабин у пациенток с HER2-положительным раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга

Колбин А.С.<sup>1,2</sup>, Курылев А.А.<sup>2</sup>, Балыкина Ю.Е.<sup>2</sup>, Проскурин М.А.<sup>2</sup>, Насхлеташвили Д.Р.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт Петербург

<sup>2</sup> — Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт Петербург

<sup>3</sup> — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

**Резюме.** *Цель.* Оценить клинико-экономическую целесообразность применения трастузумаба эмтазина у пациенток с HER2-положительным раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга. *Материалы и методы.* Клинико-экономическая оценка была проведена с помощью анализа эффективности затрат, проверки результатов которого осуществляли с помощью анализа чувствительности и анализа влияния на бюджет. Учитывались прямые медицинские затраты и непрямые затраты (недополученный ВВП). *Результаты.* При горизонте моделирования 3 года общие затраты при применении стратегии трастузумаб эмтазин были выше затрат на лапатиниб+капецитабин, что обусловлено большей ОВ при использовании трастузумаба эмтазина. CER для стратегий трастузумаб эмтазин и лапатиниб+капецитабин составили 1 686 223 и 1 704 486 руб./пац./год, соответственно. Соответствующий ICER для стратегии трастузумаб эмтазин ниже порога готовности общества платить. *Выводы.* В группе пациентов с HER2-положительным раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга трастузумаб эмтазин является экономически обоснованной стратегией.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, трастузумаб эмтазин, анализ эффективности затрат, фармакоэкономика

## Pharmacoeconomic analysis of trastuzumab emtanzine comparing to lapatinib + capecitabine in patients with HER2+ breast cancer and central nervous system metastases

Kolbin A.S.<sup>1,2</sup>, Kurylev A.A.<sup>1</sup>, Balykina Y.E.<sup>2</sup>, Poskurin M.A.<sup>2</sup>, Naskhletashvili D.R.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — First Pavlov State Medical University of St.Peterburg, St.Peterburg

<sup>2</sup> — St. Petersburg State University, St.Peterburg

<sup>3</sup> — Federal State Budgetary Scientific Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation

**Abstract.** *Aim.* To perform health-economic evaluation of trastuzumab emtanzine (T-DM1) in patients with HER2+ breast cancer and CNS metastases. *Materials and methods.* Cost-effectiveness analysis along with sensitivity analysis and budget impact analysis were performed. Direct medical costs and indirect costs (GDP loss) were accounted. *Results.* At 3 years modeling horizon total cost of trastuzumab emtanzine were higher comparing to lapatinib+capecitabine due to significantly higher overall survival (OS) observed in trastuzumab emtanzine group. CER OS for T-DM1 and lapatinib+capecitabine were 1 686 222 RUR/patient/

year and 1 704 486 RUR/patient/year, consequently. T-DM1 ICER (OS) was lower than cost-effectiveness threshold in Russia in 2016. *Conclusions.* The study showed T-DM1 is a cost-effective strategy in patient with HER2+ metastatic BC and CNS metastases.

**Keywords:** breast cancer, trastuzumab emtanzine, caost-effectiveness analysis, health-economics

Автор, ответственный за переписку:

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; e-mail: alex.kolbin@mail.ru

## Актуальность

Одной из важнейших характеристик, определяющих прогноз клинических исходов рака молочной железы (РМЖ), является HER2-статус [1]. HER2-положительный рак молочной железы представляет собой молекулярный подтип, характеризующийся агрессивным биологическим течением и плохим прогнозом. В 2014 г., по данным всероссийского исследования «Эпидемиологическая программа скрининга HER2-статуса, у больных раком молочной железы» у 8 237 пациентов (из 49 198, т.е. в 16,7% случаев) был выявлен положительный HER2-статус [2]. На основании этих данных можно оценить общее количество больных РМЖ с положительным HER2-статусом — 100 104 человек на конец 2014 года. Количество больных РМЖ с метастазами в головной мозг ежегодно увеличивается из-за улучшения системной терапии экстракраниального поражения. Частота выявления метастатического поражения головного мозга зависит от биологического подтипа РМЖ. Наиболее часто метастатическое поражение головного мозга регистрируют у больных с HER-2+ подтипом. По некоторым данным, частота вовлечения головного мозга в метастатический процесс может достигать 49% [3]. Доказано, что сверхэкспрессия HER-2 у больных РМЖ является достоверным предсказывающим (предиктивным) фактором развития метастазов в головной мозг. Гиперэкспрессия HER-2 потенцирует инвазию и метастазирование РМЖ в головной мозг через увеличение экспрессии хемокинового трансмембранного рецептора (CXCR), определяющего движение опухолевых клеток к тому или иному органу. Экспрессия CXCR4 в 3,4 раза выше в клетках HER-2 + РМЖ, чем в HER-2-РМЖ [5].

Для пациенток с мРМЖ и метастазами в головной мозг, предлеченных трастузумабом и препаратами из группы таксанов, показана лекарственная терапия, лидером в которой считают лекарственный препарат (ЛП) трастузумаб эмтазин [6–9]. В связи с этим, целью настоящего исследования была оценка клинико-экономической целесообразности применения трастузумаба эмтазина у пациенток с HER2-положительным раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга.

## Методы

При методологии клинико-экономического анализа были использованы российские и международные рекомендации [10–15] с расчётом следующих показателей: CER (cost-effectiveness ratio — коэффициент эффективности затрат); ICERs (incremental cost-effectiveness ratios — инкрементальный коэффициент эффективности затрат); BIA (budget impact analysis — анализ влияния на бюджет). Исследование было проведено для анализа эффективности затрат (CEA) с учётом особенностей организации медицинской помощи в Российской Федерации (перспективы системы здравоохранения) и с точки зрения общественных интересов.

## Характеристика затрат и показателей эффективности

**Стоимость лечения.** Был составлен перечень затрат: 1) Прямые медицинские затраты: стоимость лекарственной терапии второй линии — затраты на ЛП трастузумаб эмтазин и лапатиниб+капецитабин; стоимость курса лекарственной терапии, направленного на коррекцию нежелательных явлений (НЯ), вызванных применением ЛП второй линии; стоимость терапии пациентов при прогрессировании после второй линии; стоимость проведения лабораторных и инструментальных методов диагностики. 2) Непрямые затраты: недополученный внутренний валовой продукт (ВВП) в виду смерти пациента до момента прекращения трудовой деятельности. Затраты на ЛС и медицинские услуги были оценены на основании данных Государственного реестра предельных отпускных цен [16] и других источников [17, 18].

**Эффективность лечения.** В качестве критерия эффективности была взята действенность (efficacy), оцениваемая по результатам РКИ и метаанализов. В связи с этим, был проведён систематический анализ данных литературы по применению трастузумаба эмтазина в качестве средств второй линии терапии мРМЖ с поражением головного мозга. Применяли критерии включения/исключения. Критерии включения в анализ: в анализ вошли рандомизированные многоцентровые клинические исследования по применению трастузумаба эмтазина и лапатиниба+капецитабина в качестве средств второй линии

терапии мРМЖ с поражением головного мозга. Критерии исключения: в анализ не вошли исследования групп пациентов с мРМЖ и отсутствием метастазов в головном мозге. Согласно российским и международным рекомендациям, у описанной группы пациентов в качестве лекарственных препаратов второй линии терапии применяются: трастузумаб эмтазин, трастузумаб+пертузумаб, комбинированная терапия лалпатиниб+капецитабин [6—9]. В итоге удалось обнаружить одно прямое сравнительное исследование трастузумаба эмтазина и лалпатиниба+капецитабин в группе пациенток, страдающих раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга [19]. В результате, критериями эффективности были: количество лет общей выживаемости (ОВ).

**Структура моделей [20].** Фармакоэкономическая модель анализа решений построена таким образом, что в каждой из ветвей модели проанализированы затраты и эффективность в группе из 100 пациентов.

Затем для каждой из групп рассчитана стоимость лечения одного пациента. Модель начинали с выбора ЛП второй линии терапии, таких как трастузумаб эмтазин (Кадсила, Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд) в дозе 3,6 мг/кг массы тела 1 раз в течение 21 дня; лалпатиниб (Тайверб, Новартис Фарма АГ) в дозе 1250 мг/сут + капецитабин в дозе 1000 мг/м<sup>2</sup> два раза в сутки с 1-го по 14-й день каждого 21-го цикла. Терапию продолжают до момента наступления смерти или прогрессирования заболевания (рис. 1). Далее пациенты входили в цикл Маркова, при прогрессировании заболевания терапию трастузумабом эмтазином и лалпатинибом+капецитабином прекращали. Конечным состоянием цикла Маркова считали летальный исход. Длительность цикла — 21 день, горизонт моделирования — 5 лет или до момента смерти всех пациентов моделируемой когорты. Схематическое представление модели и цикла Маркова приведено на рис. 1 и 2.

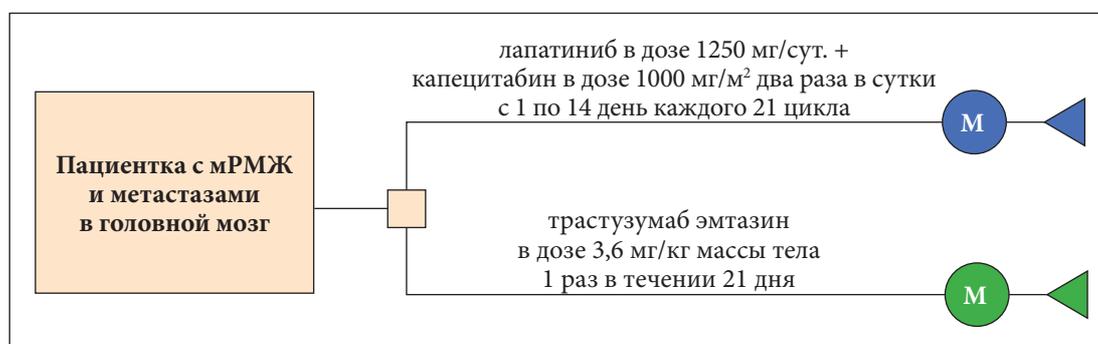


Рис. 1. Модель анализа решений для фармакоэкономической оценки применения трастузумаба эмтазина в сравнении с лалпатинибом + капецитабин

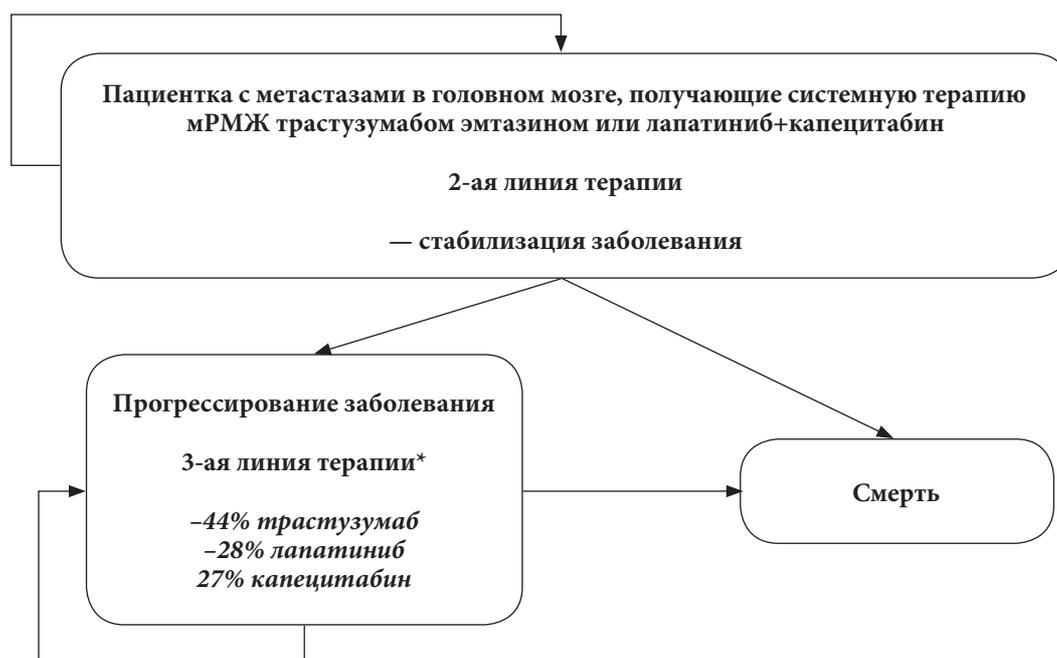


Рис. 2. Схематическое представление последовательностей переходов в цикле Маркова  
Примечание: \* — по данным MarConsult [4]

### Источники данных для математического моделирования

**Оценка эффективности.** Основываясь на данных анализов выживаемости по методу Каплан—Мейера была построена таблица частот переходов в цикле Маркова. В результате ОВ, лет для трастузумаб эмтазин и лапатиниб+капецитабин составил 2,23 и 1,08, соответственно. Стоимость лечения сравнимаемыми ЛП приведены в табл. 1.

**Терапия пациентов в период после прогрессирования.** По данным экспертных оценок [4], у пациентов с мРМЖ и метастатическим поражением головного мозга при прогрессировании после второй линии терапии в третьей линии применялись: трастузумаб — 44% случаев, лапатиниб — 28% случаев, капецитабин — 27% случаев. Частота применения гормональной терапии, а также ЛП группы таксанов, антрациклинов и винорелбина в настоящем исследовании не учитывались. В итоге, стоимость 21-дневного цикла терапии пациентов после прогрессирования с учётом частоты применения различных ЛП составила:  $30\ 500,00 \times 0,44 + 136\ 476,75 \times 0,28 + 9\ 880,04 \times 0,27 = 54\ 301,10$ .

**Нежелательные явления.** При расчёте стоимости НЯ использовали следующие источники: количество случаев развития НЯ при наличии и отсутствии метастазов в головной мозг — из исследования EMILIA [19], исходя из которого, было сделано допущение о том, что частота НЯ $\geq$ 3-й степени у пациентов с наличием метастатического поражения головного мозга в группе лапатиниб+капецитабин составляет 63,3%, а в группе трастузумаб эмтазин — 48,8%. При расчётах стоимостей коррекции НЯ учитывали степени выраженности  $\geq$ 3, стоимость купирования НЯ была взята в соответствии с тарифами Генерального тарифного соглашения ОМС [18] по сходным КСГ.

**Стоимость лабораторных и инструментальных методов исследований [21—23].** В исследованиях трастузумаба эмтазина оценку прогрессирования опухолевого процесса проводили в соответствии с критериями RECIST. Согласно этим критериям, лабораторные и инструментальные исследования с целью оценки эффективности химиотерапевтического лечения проводят один раз в три месяца [24]. Таким образом, общая стоимость лабораторных и инструментальных методов обследования, проводимых модельному пациенту 1 раз в три месяца, составляет 5 441,50 руб.

**Непрямые затраты.** Расчёт потерь ВВП страны в виду смерти до момента прекращения трудовой деятельности проводили исходя из данных о том, что доля работающих пенсионеров в РФ составляет 22,3% от общего числа пенсионеров [25], а средняя продолжительность трудовой деятельности (трудового стажа) после назначения пенсии составляет 6,4 года, и душевого ВВП в 2015 г. равного 549 637,73 руб. [25], по формуле:  $S = (55 - A + 0,223 \times 6,4) \times 549\ 637,73$ ; где: S — недополученный душевой ВВП за год; A — возраст (лет), в котором произошла смерть. Средний возраст модельного пациента при этом принимали соответствующим исследованию Krop IE et al. — 52 года [19]. При расчёте непрямых затрат было сделано допущение о том, что только пациенты с ECOG — 0 не имеют ограничения трудоспособности, доля таких пациентов, по данным Krop IE et al., составила 60% [19].

**Анализ чувствительности.** Проводили многократные односторонние исследования чувствительности, чтобы проверить устойчивость полученных результатов основного сценария к изменениям в таких ключевых параметрах, как эффективность ЛС и затраты. Осуществлён вероятностный и детерминистский анализы чувствительности путём изменения по одному из параметров от 75% до 125% их значений от полученного результата, вычисляя рентабельность.

Таблица 1

Стоимость лечения трастузумабом эмтазином и лапатинибом+капецитабин

| Режим терапии         | МНН                   | Торговое наименование, форма выпуска | Цена (руб.) [16]* | Курсовая доза** | Стоимость цикла терапии (21 день) (руб.) |
|-----------------------|-----------------------|--------------------------------------|-------------------|-----------------|--|
| Трастузумаб эмтазин   | Трастузумаб эмтазин   | Кадсила, лиоф. 160 мг фл. 1          | 186 119,10        | 252 мг          | 302 480,90                               |
|                       |                       | Кадсила, лиоф. 100 мг фл. 1          | 116 361,80        |                 |  |
| Лапатиниб+капецитабин | Лапатиниб+капецитабин | Тайверб, таб. 250 мг №140            | 181 969,00        | 26 250 мг       | 136 476,75                               |
|                       |                       | Кселода***, таб., 500 мг, 120 шт.    | 12 098,01         | 48 720 мг       | 9 880,04                                 |

Примечания: \* — без учёта торговой надбавки и НДС; \*\* — из расчёта массы тела 70 кг, площади поверхности тела 1,74 м<sup>2</sup>; \*\*\* — в течение первых 14 дней 21-дневного цикла; МНН — международное непатентованное название.

## Результаты

В основном сценарии была оценена стоимость каждой стратегии лечения пациента целевой группы. Для всех стратегий сравнения временной горизонт моделирования составил 3 года или до момента смерти всех пациентов моделируемой когорты. На рис. 4 представлены полученные результаты.

Как видно из данных рис. 3, при горизонте моделирования 3 года наибольшие суммарные прямые и непрямые затраты были при применении стратегии трастузумаб эмтазин — 4 750 807,60 руб. Суммарные прямые и непрямые затраты при использовании комбинации лапатиниб+капецитабин были в 1,61 раз меньше и составили 2 945 874,72 руб. в расчёте на одного пациента. При этом наибольшая разница возникла вследствие различной стоимости курса ЛС 2-й линии терапии, а также затрат, возникших вследствие прогрессирования заболевания. В группе лечения препаратом трастузумаб эмтазин затраты на ЛС второй линии терапии составили 2 867 518,93 руб. в расчёте на одного пациента, при этом соответствующая сумма в группе использования комбинации лапатиниб+капецитабин была 1 258 668,41 руб. Следует отметить, что затраты в случае прогрессирования заболевания при использовании стратегии лапатиниб+капецитабин составили 524 548,64 руб., что в 1,6 раза ниже соответствующих затрат при стратегии трастузумаб эмтазина (842 753,09 руб.), что связано с большей общей выживаемостью (ОВ) при использовании трастузумаб эмтазина. Непрямые затраты в группе трастузумаб эмтазин в сравнении с лапатинибом+капецитабин были ниже на 13% (984 909,85 руб и 1 113 552,19 руб., соответственно).

У пациентов с метастазами в ЦНС в группе T-DM1 реже отмечались нежелательные явления (НЯ) 3-й степени и выше (48,8% и 63,3%), серьёзные нежелательные явления (СНЯ) (18,6% и 26,5%), нежелательные явления (НЯ), приведшие к отмене терапии (2,3% и 12,2%), диарея любой степени (18,6% и 79,6%) и ладонно-подошвенный синдром любой степени (2,3% и 46,9%). Однако в группе T-DM1 отмечалась более высокая частота печёночной токсичности любой степени (25,6% и 14,3%), тромбоцитопении любой степени (32,6% и 4,1%) и кровотечений любой степени (27,9% и 12,2%) [19]. В качестве критериев эффективности рассматривали ОВ (лет). Стратегия трастузумаб эмтазина обладала большей эффективностью: данная стратегия показала эффективность 2,23 года. Аналогичный показатель для стратегии комбинации лапатиниб+капецитабин был более чем в 2 раза ниже и составил лишь 1,08 лет.

Была также рассмотрена графическая динамика состояний на протяжении периода моделирования (рис. 4).

Как видно из представленных на рис. 4 данных, на протяжении всего горизонта моделирования общая

выживаемость и продолжительность терапии после прогрессирования в группе трастузумаба эмтазин были выше относительно стратегии сравнения лапатиниб+капецитабин.

Результаты анализа эффективности затраты представлены на рис. 5.

СЕР, характеризующие эффективность суммарных общих затрат и прямых медицинских затрат были ниже в группе трастузумаба эмтазина по сравнению с группой лапатиниб+капецитабин на 28% и 1%, соответственно. ICER для трастузумаба эмтазина, рассчитанные для суммарных общих затрат и прямых медицинских затрат, не превышают порога готовности общества платить в РФ.

**Анализ чувствительности.** Вероятностный анализ чувствительности выполняли путём многократного одновременного изменения таких показателей, как эффективность, а также стоимость ЛП. В результате, при одновременном многократном изменении таких параметров, как эффективность и стоимость ЛП, трастузумаб эмтазин оставалась как более эффективной, так и более затратной стратегией. Анализ чувствительности подтвердил результаты, полученные в основном сценарии. Результаты анализа в наибольшей степени зависят от цен на препараты сравнения.

## Обсуждение полученных данных

В Российской Федерации (РФ) в 2014 г. впервые было выявлено 64 964 случаев рака молочной железы, из которых в 8,4% случаев заболевание было диагностировано на последней стадии, характеризующейся наличием отдалённых метастазов [25]. Для пациенток с мРМЖ и метастазами в головной мозг показана лекарственная терапия, лидером в которой считают лекарственный препарат (ЛП) трастузумаб эмтазин [6—9]. Фармакоэкономический анализ ЛП трастузумаб эмтазин в российских экономических условиях проводили не впервые. В работе Куликова А.Ю. и соавт. [26] проводится фармакоэкономическое сравнение трастузумаб эмтазина и лапатиниба+капецитабин. Значения коэффициента затраты—эффективность для стратегии терапии трастузумаб эмтазин (прямые медицинские затраты) в нашем исследовании были ниже по сравнению со значениями, полученным Куликовым А.Ю. и соавт. (1 686 222 руб./год и 2 534 090 руб./год). Однако значения коэффициента эффективность—затраты для лапатиниба+капецитабин в нашем исследовании отличаются на 76% от значений Куликова А.Ю. и соавт. (1 704 486 руб./год и 964 642 руб./год, соответственно). Инкрементальный коэффициент эффективности затрат (ICER/LYG) для терапии лапатиниб+капецитабин в сравнении с трастузумабом эмтазином, по данным Куликова А.Ю. и соавт., был выше по сравнению с данными, полу-

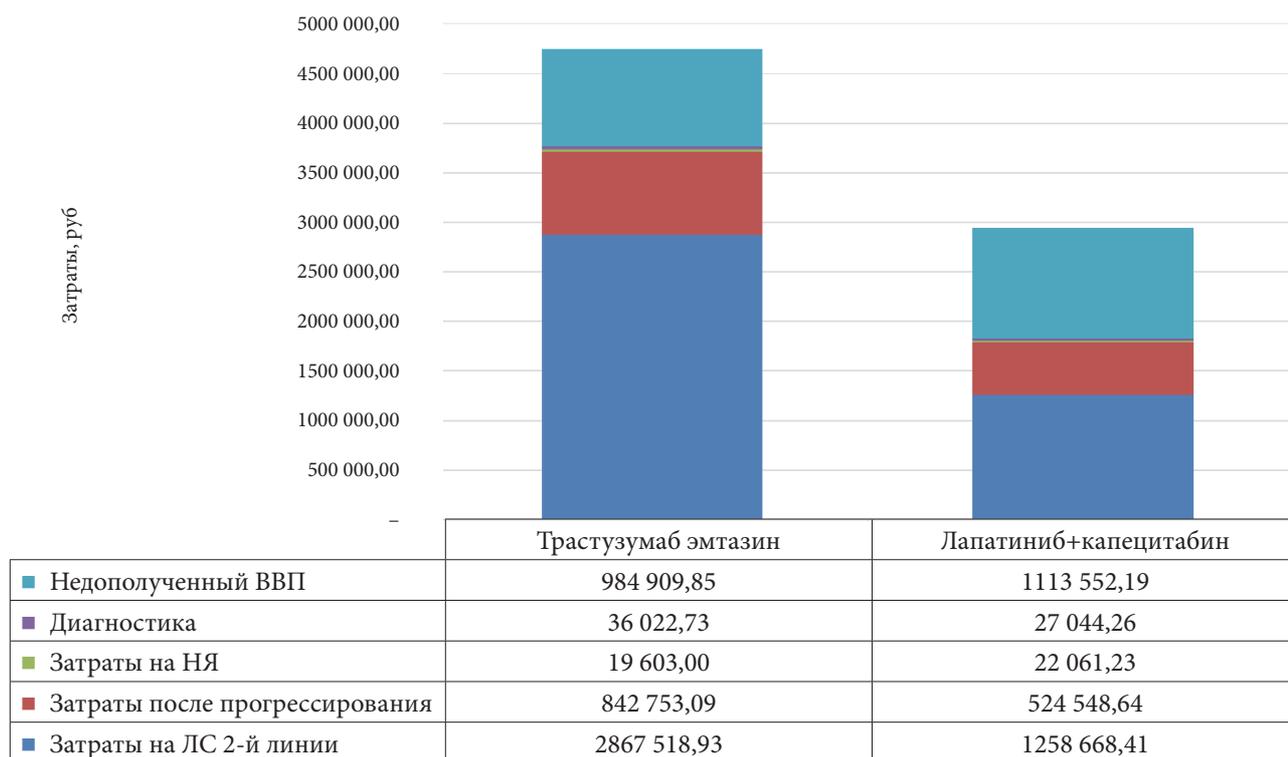


Рис. 3. Суммарные затраты на лечение стратегиями сравнения в расчёте на одного пациента при горизонте моделирования 3 года

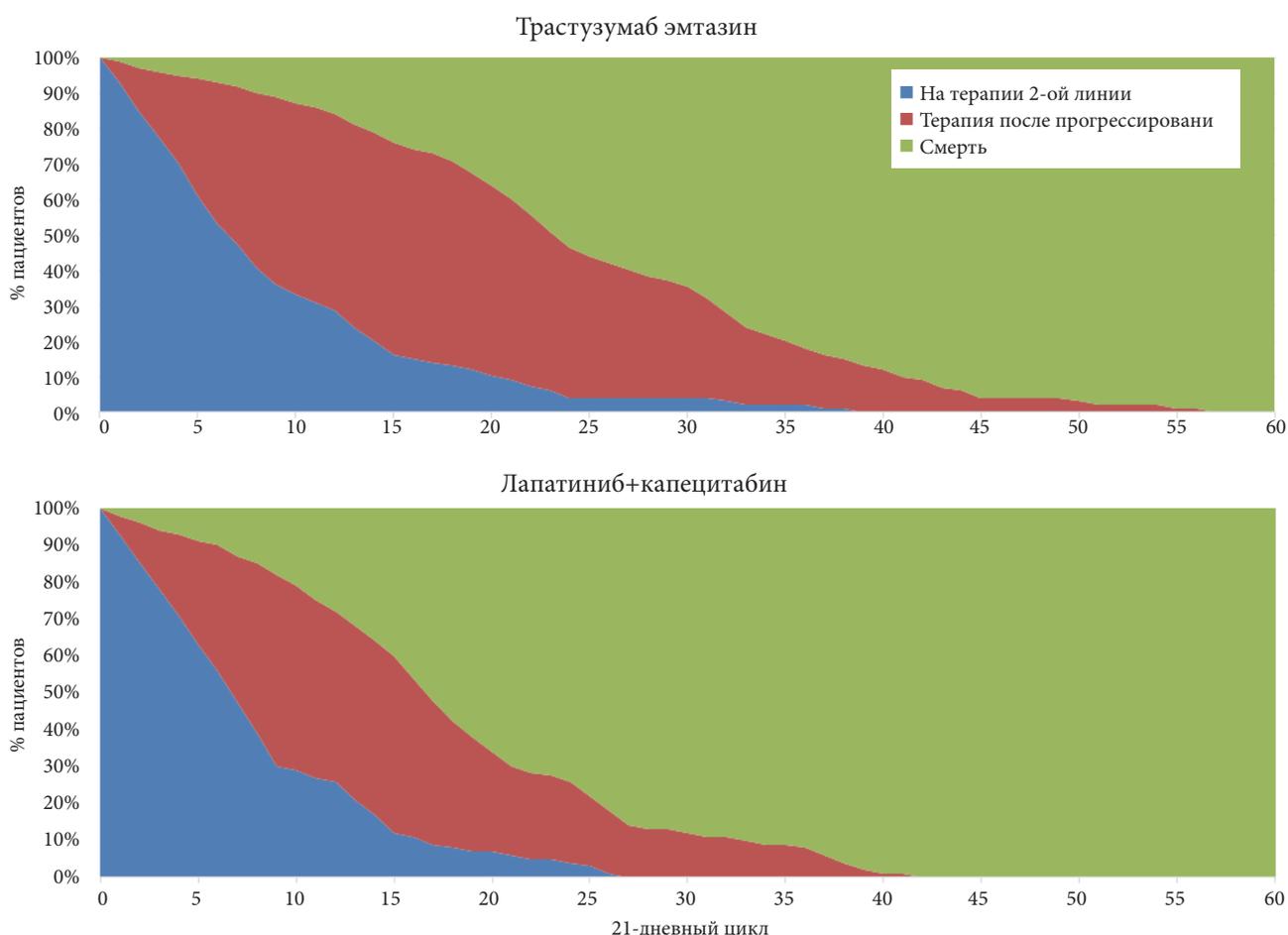


Рис. 4. Динамика состояния «Смерть» на протяжении пяти лет в группах сравнения



Рис. 5. Результаты анализа эффективности затрат

ченными в нашем исследовании (8 151 824 руб./год и 1 669 273 руб./год, соответственно). На наш взгляд причиной таких различий может быть учёт различных цен на препараты, а также разница в ОВ для стратегии лопатиниб+капецитабин, которая оказалась существенно ниже в подгруппе пациентов с метастазами в головном мозге (2,30 лет [26] и 1,08 лет), без существенной разницы в ОВ для стратегии трастузумаб эмтанзин (2,94 лет [26] и 2,23 лет).

Ещё одно фармакоэкономическое исследование было выполнено Куликовым А.Ю. и соавт. [27], в котором моделировалась когорта пациентов с мРМЖ и HER+ типом опухоли. Авторы пришли к выводу, что коэффициенты затраты—эффективность по критерию ОВ ниже для терапии лопатинибом+капецитабин. В нашем исследовании были получены противоположные результаты, что связано с меньшей разницей ОВ между трастузумабом эмтанзином и лопатинибом+капецитабин в работе Куликова А.Ю. и соавт. (2,16 лет и 1,87 лет, соответственно).

Таким образом, в нашем исследовании впервые в российских экономических условиях проведена оценка непрямых затрат в виде потерь ВВП в виду смерти в трудоспособном возрасте, выполненная в подгруппе пациентом с метастатическим поражением головного мозга.

### Выводы

1. Стоимость одного года жизни (CER) ниже в группе трастузумаб эмтанзин в сравнении с группой лопатиниб+капецитабин как при учёте прямых медицинских затрат, так и при учёте непрямых затрат.
2. ICER трастузумаба эмтанзина не превышает порога готовности общества платить.

Таким образом, применение трастузумаба эмтанзина у пациентов с мРМЖ и метастазами в головном мозге является экономически обоснованной стратегией терапии.

### Ограничения исследования

Данные об эффективности терапии взяты из клинических исследований, в которых наряду с терапией трастузумабом эмтазином и лопатинибом+капецитабин пациенты получали наилучшее поддерживающее лечение, что отчасти отсутствует в стандартах терапии больных в Российской Федерации. Поддерживающая терапия в известной степени оказывает влияние на показатели общей выживаемости таких пациентов.

В отсутствие статистических данных было сделано допущение о том, что частота выявления метастазов в головном мозге составляет 27,5%, а также допущение о том, что 60% пациентов с ECOG — 0 сохраняют трудоспособность.

## Литература

1. Онкология: учебник с компакт-диск / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 560.
2. Поддубная И.В., Франк Г.А., и соавт. Эпидемиологическая программа скрининга HER2-статуса у больных раком молочной железы: результаты 2014 года. Современная онкология. 2015; 3: 53—60.
3. Mueller V, et al. Brain metastases in Breast Cancer Network Germany (BMBC, GBG 79): Treatment patterns and clinical outcome of more than 1000 patients treated with brain metastases from breast cancer. JCO 2016; 34: suppl. Abstr 2070.
4. Отчет «Оценка пациентских потоков. Анализ текущей практики лечения и алгоритма назначений в сегменте HER2-положительного рака молочной железы». Выполнено MarConsult по заказу ЗАО «Рош-Москва», 2015.
5. Семиглазова Т.Ю. и др. Клинические рекомендации РООМ по лечению метастазов рака молочной железы в головной мозг. 2015 г. Электронный ресурс: URL: <http://breastcancersociety.ru/rek/view/172>.
6. Ассоциация онкологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных раком молочной железы. Электронный ресурс: URL: <http://oncology-association.ru/docs/recomend/may2015/24vz-rek.pdf>.
7. Стенина М.Б., Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Копт М.В., Королева И.А., Малыгин С.Е. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2015; 4: спецвыпуск.: 99—115.
8. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Breast cancer. Version 2.2017 — April 26, 2017. Электронный ресурс. URL: [www.nccn.org](http://www.nccn.org).
9. Cardoso F, Costa A, Norton L, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). Breast. 2014; 23 (5): 489—502.
10. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Приказ <sup>1</sup>163 от 27.05.2011. Отраслевой стандарт клинико-экономического исследования. Общие положения 91500.14.0001—2002.
11. Авксентьев М.А., Герасимов Б.В., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управления качеством медицинской помощи). М.: Ньюдиамед, 2004; 404.
12. Основные понятия в оценке медицинских технологий: метод. Пособие / Под ред. Колбина А.С., Зырянова С.К., Белоусова Д.Ю. М.: Издательство ОКИ, 2013; 42.
13. Walley T, Haycox A, Boland A. Pharmacoeconomics Elsevier Health Sciences, 2004; 216.
14. Gold M.R., Siegel J.E., Russell L.B., Weinstein M.C. Cost-effectiveness in Health and Medicine. New York: Oxford University Press, 1996; 425.
15. Mauskopf J.A., et al. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices — Budget Impact Analysis, Value in Health. 2007; 10 (5): 336—347.
16. Государственный реестр предельных отпускных цен. <http://grls.rosminzdrav.ru/pricelims.aspx>.
17. [www.zakupki.gov.ru](http://www.zakupki.gov.ru) — Официальный сайт Российской Федерации для размещения информации о размещении заказов. 2016.
18. Генеральное тарифное соглашение ОМС на 2016 г. г. Санкт-Петербург. Электронный ресурс. URL: [www.spboms.ru](http://www.spboms.ru).
19. Krop I.E., Lin N.U., Blackwell K., et al. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. Ann Oncol. 2015; 26 (1): 113—9.
20. Weinstein M.C., O'Brien B., Hornberger J., et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. Value Health. 2003; 6 (1): 9—17.
21. Правительство Российской Федерации. Постановление <sup>1</sup>1074 от 22.10.2012. Программа государственных гарантии оказания гражданам Российской Федерации бесплатной медицинской помощи на 2016 г.
22. Приказ Минздрава РФ от 07.11.2012 п 612н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при первично — генерализованных и рецидивных формах злокачественных новообразований молочной железы iv стадии — первично; i — iv стадии — прогрессирование (системное лекарственное, в том числе химиотерапевтическое, лечение)» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 24.12.2012 N 26321).
23. Цены на медицинские услуги СПб ГУЗ «Городская покровская больница». [Электронный ресурс], URL: <http://www.pokrov.spb.ru/stoimostq-uslug.html>.
24. Therasse P, Arbuck S.G., Eisenhauer E.A., et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst. 2000; 92 (3):205-16.
25. Федеральная служба государственной статистики. Электронный ресурс: URL: <http://www.gks.ru>.
26. Куликов А.Ю., Комаров И.А. / Фармакоэкономический анализ лекарственного средства кадсила (трастузумаб эмтанзин) в лечении рака молочной железы у больных с her2+ формой заболевания. Фармакоэкономика: теория и практика. 2015; 3: 2: 24—31.
27. Куликов А.Ю., Петровский А.В., Рыбченко Ю.В., Скрипник А.Р. /Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата лапатиниб при лечении рака молочной железы с her2+ опухолевой экспрессией. Фармакоэкономика: теория и практика. 2016; 1: 53—61.

# Клинико-экономический анализ применения препарата пембролизумаб при нерезектабельной и метастатической меланоме по сравнению с таргетной терапией

Косолапов Е.Г.<sup>1</sup>, Коченков Ф.С.<sup>1</sup>, Зырянов С.К.<sup>2</sup>, Гладков О.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> — Независимая исследовательская компания «Разумный выбор», г. Москва

<sup>2</sup> — ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

<sup>3</sup> — Медицинский центр «Эвимед», г. Челябинск

**Резюме.** *Введение.* К современным методам терапии нерезектабельной и метастатической меланомы можно отнести применение таргетных препаратов для пациентов с BRAF-мутациями. В настоящее время в России стал доступен препарат из нового перспективного класса иммуноонкологических препаратов — пембролизумаб. *Цель.* Оценка клинико-экономической эффективности применения препарата пембролизумаб при лечении нерезектабельной и метастатической меланомы по сравнению с таргетными препаратами в условиях российского здравоохранения. *Материалы и методы.* Разработана Марковская модель, включающая состояния «без прогрессирования», «после прогрессирования» и «смерть», продолжительность одного марковского цикла — 1 месяц, горизонт моделирования — 5 лет. Вероятности переходов между состояниями описывали математическими формулами, полученными в результате оцифровки и аппроксимации кривых выживаемости Каплана—Майера (ККМ), которые были получены в рандомизированных клинических исследованиях KEYNOTE-006, COMBI-v и COMBI-d. Анализировали прямые медицинские затраты, включая затраты на лекарственные препараты, лечение нежелательных явлений, терапию второй линии после прогрессирования заболевания и паллиативную помощь. Не учитывали затраты, связанные с лабораторно-диагностическими процедурами и посещением врача. Источниками информации служили средневзвешенные цены лекарственных препаратов, указанные при проведении государственных закупок за 2016 г. (цена препарата пембролизумаб предоставлена компанией-производителем), программа государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи гражданам РФ на 2016 год, федеральные коэффициенты относительной затратоёмкости по клинико-статистическим группам. Критерием эффективности для анализа «затраты—эффективность» являлось среднее количество сохранённых месяцев жизни пациента. *Результаты.* Рассчитанное с помощью разработанной модели среднее количество сохранённых месяцев жизни пациента составило 30, 23, 24 и 30 месяцев при применении пембролизумаба, вемурафениба, дабрафениба и комбинации дабрафениб + траметиниб соответственно. Таким образом, пембролизумаб так же эффективен, как комбинация дабрафениб+траметиниб и более эффективен, чем монотерапия таргетными препаратами (дабрафениб или вемурафениб). Сумма прямых медицинских затрат в среднем на одного пациента за 5 лет составила примерно 4,06, 5,53, 5,91 и 15,72 млн руб. при применении пембролизумаба, дабрафениба, вемурафениба и комбинации дабрафениб+траметиниб соответственно. Экономия бюджета системы здравоохранения при применении пембролизумаба вместо дабрафениба, вемурафениба и комбинации дабрафениб+траметиниб может составить 26, 31 и 74% соответственно. *Заключение.* Пембролизумаб является рациональным и экономически обоснованным выбором терапии нерезектабельной и метастатической меланомы, так как приводит к экономии затрат при увеличении общей выживаемости (ОВ).

**Ключевые слова:** пембролизумаб, клинико-экономический анализ, фармакоэкономическое исследование, вемурафениб, дабрафениб, онкоиммунология, таргетная терапия, метастатическая меланома

**Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab versus targeted therapies in advanced melanoma.**Kosolapov. E.G.<sup>1</sup>, Kochenkov F.S.<sup>1</sup>, Ziryayov S.K.<sup>2</sup>, Gladkov O.A.<sup>3</sup><sup>1</sup>—Independent research company “Smart choice”, Moscow<sup>2</sup>— Russian University of Nations’ Friendship, Moscow<sup>3</sup>—Medical center “Evimed”, Chelyabinsk

**Abstract.** *Background.* The modern therapies of advanced melanoma include targeted medicines for patients with BRAF mutations. Nowadays, a new perspective on immuno-oncologic medicine pembrolizumab became available in Russia. *Objective.* Assessment of the clinical and economic effectiveness of the use of pembrolizumab in the treatment of unresectable and metastatic melanoma in comparison with targeted medicines in the context of Russian public health. *Materials and methods.* The Markov model was developed, including the states «without progression», «after progression» and «death», the duration of one Markov cycle is 1 month, the modeling time horizon is 5 years. The probabilities of transitions between states were described using mathematical formulas obtained as a result of digitization and approximation of Kaplan-Mayer survival curves, which were derived from randomized clinical trials KEYNOTE-006, COMBI-v and COMBI-d. Direct medical costs (including drug costs, treatment of adverse events, second-line therapy after disease progression, and palliative care) were analyzed. We did not take into account the costs associated with laboratory-diagnostic procedures and visits to the doctor. The sources of information were: weighted average prices of medicines indicated during public procurement for 2016 (the price of the drug pembrolizumab provided by the manufacturer), a program of state guarantees for providing free medical care to Russian citizens for 2016, federal coefficients of relative costs for clinical and statistical groups. The effectiveness criterion for cost-effectiveness analysis was the average number of saved months of a patient’s life. *Results.* The average number of months saved was 30, 23, 24 and 30 months with pembrolizumab, vemurafenib, dabrafenib and dabrafenib plus trametinib, respectively (calculated using the developed model). Thus, pembrolizumab has the same effectiveness as a combination of dabrafenib + trametinib and is more effective than monotherapy with targeted drugs (dabrafenib or vemurafenib). Direct medical costs per patient over 5 years were approximately 4.06, 5.53, 5.91 and 15.72 million rubles when using pembrolizumab, dabrafenib, vemurafenib and a combination of dabrafenib + trametinib, respectively. The health budget saving with pembrolizumab instead of dabrafenib, vemurafenib and dabrafenib + trametinib combination may be 26%, 31% and 74%, respectively. *Conclusion.* Pembrolizumab is a rational and economically justified choice for the treatment of unresectable and metastatic melanoma since it leads to cost savings when overall survival is increased.

**Keywords:** pembrolizumab, cost-effectiveness, health economics, vemurafenib, dabrafenib, oncoimmunology, targeted therapy, advanced melanoma

Автор, ответственный за переписку:

Косолапов Евгений Геннадьевич — НИК «Разумный выбор», Москва; e-mail: ooonik77@bk.ru

**Введение**

Наряду с плоскоклеточным и базальноклеточным раком кожи меланома относится к злокачественным новообразованиям (ЗНО) кожи. Меланома развивается из пигментных клеток, продуцирующих меланин (меланоцитов) и является одной из наиболее опасных ЗНО человека, часто рецидивирующей, с активным лимфогенным и гематогенным метастазированием.

По темпу роста заболеваемости меланома занимает первое место среди всех ЗНО, уступая лишь раку лёгкого среди женщин. По прогнозу ВОЗ в течение ближайших 10 лет заболеваемость меланомой увеличится на 25% [1].

Лечение меланомы на ранних стадиях характеризуется благоприятным прогнозом. Вместе с тем на поздних этапах меланома бурно метастазирует, поражая костную ткань, лимфатические узлы, а также внутренние органы (наиболее часто печень, лёгкое, головной мозг). Метастатическая меланома — это наиболее агрессивная опухоль из всех ЗНО кожи. До последнего времени продолжительность жизни пациента после постановки диагноза метастатическая меланома в большинстве случаев не превышала 6—9 мес [2]. Современные исследования инноваци-

онных подходов к лечению метастатической меланомы продемонстрировали, что медиана общей выживаемости при этом заболевании может достигать более 20—30 мес, а у части пациентов может быть преодолен порог 5-летней ОВ.

По мнению ведущих учёных — онкологов, большинство классических цитостатических и таргетных препаратов, применяемых в настоящее время, характеризуются узким спектром противоопухолевого действия и быстрым развитием резистентности. В отличие от них современные иммунотерапевтические препараты позволяют добиться длительного клинического ответа при широком спектре ЗНО, включая меланому. Опухолевые клетки характеризуются нестабильностью генома и высокой скоростью образования мутаций. Под действием цитостатических или таргетных препаратов зачастую происходит селекция клонов, резистентных к проводимой терапии. Важным преимуществом иммунотерапии является то, что препараты этого класса не оказывают прямого воздействия на опухолевые клетки, но восстанавливают активность собственной иммунной системы организма. Отсутствие непосредственного влияния на опухолевые клетки должно снижать риск развития резистентности [3].

Современным представителем иммунотерапевтических препаратов, доказавшим свою высокую эффективность и безопасность, является пембролизумаб.

Клинико-экономический анализ (КЭА) применения пембролизумаба для лечения нерезектабельной и метастатической меланомы в условиях российского здравоохранения ранее не проводился.

КЭА таргетных препаратов (вемурафениб, дабрафениб), ранее проведённые в России, выявили, что:

- применение вемурафениба по сравнению с дакарбазином является более эффективным и затратным методом терапии, инкрементальный показатель «затраты—эффективность» составлял 542 777 руб. за дополнительный месяц жизни [4];
- анализ «влияния на бюджет» показал, что дабрафениб демонстрирует снижение прямых затрат на 31% в сравнении с терапией вемурафенибом [5].

В анализе «влияния на бюджет» применения лекарственного препарата ипилимумаб у пациентов с метастатической меланомой кожи авторы пришли к заключению, что денежные средства, высвободившиеся в результате замещения оригинальных онкологических препаратов за счёт выхода воспроизведённых аналогов, позволят не только покрыть расходы на ипилимумаб у пациентов с метастатической меланомой кожи, но и оставят дополнительные финансовые резервы для других инновационных препаратов, которые станут доступными для закупок в период 2016—2018 гг. [6].

### Цель

Оценка клинико-экономической эффективности применения препарата пембролизумаб по сравнению с использованием таргетных препаратов при лечении нерезектабельной и метастатической меланомы в условиях российского здравоохранения.

На момент проведения КЭА (январь 2017 г.) на территории РФ имелся опыт применения следующих таргетных препаратов для лечения нерезектабельной и метастатической меланомы: вемурафениба, дабрафениба, траметиниба, а также комбинации дабрафениб + траметиниб. На основании опыта применения проведены исследования по изучению затратной эффективности указанных препаратов.

### Материалы и методы

#### Описание модели

Для проведения КЭА была использована марковская модель для оценки исходов терапии злокачественных новообразований, которая включала три состояния: 1) до прогрессирования, 2) после прогрессирования и 3) смерть (рис. 1).

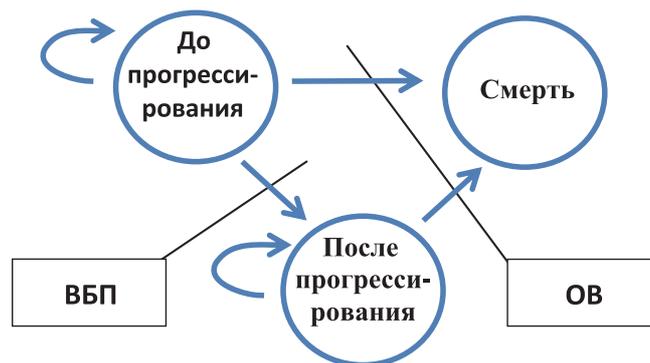


Рис. 1. Схема марковского моделирования

Вероятности марковских переходов между состояниями (обозначены стрелками на рис. 1) изменялись со временем от начала моделирования. Исходные сведения о вероятностях марковских переходов в каждом марковском цикле были получены на основании представленных в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) кривых выживаемости Каплана—Майера.

Следует отметить, что переход из состояния «без прогрессирования» в состояние «после прогрессирования» определяется таким критерием эффективности как ВБП, а вероятность смерти можно определить на основании данных об ОВ. ВБП и ОВ являются основными критериями эффективности в большинстве современных клинических исследованиях ЛП, применяемых для лечения ЗНО.

Продолжительность марковского цикла принимали равной одному месяцу. Временной горизонт моделирования ограничивали пятью годами.

КЭА выполнен с использованием следующих методов: анализ затрат, эффективности, «затраты—эффективность», чувствительности.

#### Методика моделирования клинических исходов

Анализ эффективности и моделирование клинических исходов терапии начинали с поиска, отбора и описания опубликованных результатов проведённых РКИ, которые также использовали для оценки нежелательных явлений (НЯ) и определения подходов к терапии заболевания после прогрессирования [7—14]. Представленные в РКИ кривые выживаемости Каплана—Майера подвергали оцифровке, аппроксимации и экстраполяции.

Оцифровку ККМ осуществляли с помощью компьютерной программы Graph2Digit 0.7.1b. Эта программа предназначена для оцифровки графиков и рисунков, представленных файлами в форматах bmp, jpg, tiff, rcs и др., и позволяет отобразить последовательности числовых значений, визуально представленные на графиках с заданным шагом, а также при необходимости отредактировать полученные результаты. Построенные по точкам в программе MS Excel графики ККМ аппроксимировали с при-

менением следующих вариантов функциональных зависимостей ( $k$  — константа): экспоненциальной ( $y=e^{-kx}$ ), логарифмической ( $y=-k \cdot \ln(x)$ ), степенной ( $y=-x^{-k}$ ) и линейной ( $y=-k \cdot x$ ). Выбор формулы, которая наиболее точно отражает рассматриваемые ККМ, осуществляли на основании коэффициента корреляции ( $R^2$ ), а также методом визуального контроля. Выбранная математическая формула была основой для прогностической экстраполяции на выбранный временной горизонт, где  $x$  — это номер месяца от начала моделирования. Следует отметить, что экстраполяция имеющихся данных РКИ с применением полученных в ходе аппроксимации формул имеет значимую долю неопределённости. В частности, последние данные продолжающегося наблюдения за пациентами, которые были включены в РКИ, описывают ситуацию изменения закономерности динамики ВВП и ОВ — выход на горизонтальное плато. Таким образом, результаты экстраполяции, вероятно, будут иметь склонность к занижению реальной ВВП и ОВ для всех сравниваемых ЛП. Для оценки влияния метода экстраполяции на результаты КЭА в ходе оценки чувствительности результатов КЭА к изменению исходных данных рассматривали альтернативный сценарий «достраивания ККМ посредством горизонтального плато». В этом сценарии было сделано допущение о том, что ОВ и ВВП не будут уменьшаться после окончания периода наблюдения, ограниченного результатами РКИ.

#### **Описание методики анализа затрат и допущений анализа**

На первом этапе анализ прямых медицинских затрат начинали с расчёта средней стоимости терапии в месяц в единицах действующего вещества (мг), согласно информации о средневзвешенных ценах препаратов, которые были определены на основании извещений о состоявшихся электронных аукционах на территории РФ в 2016 году по данным мониторинга IMS (для всех применяемых в клинической практике препаратов на момент проведения КЭА), исключение составила цена на пембролизумаб, предоставленная компанией-производителем как цена, которая будет зарегистрирована при условии включения пембролизумаба в перечень ЖНВЛП, а также на основании данных о режимах применения, указанных в официальных медицинских инструкциях по препаратам. Следует отметить, что при расчёте стоимости терапии исходили из средней массы тела пациентов 75 кг. Сценарий расчёта средней стоимости терапии в месяц на основании данных о ценах в упаковках

рассмотрен отдельно в ходе оценки чувствительности результатов анализа к изменению исходных данных. Полученные значения средней стоимости терапии в месяц умножали на количество месяцев терапии (до её прекращения), которое было получено в ходе анализа результатов РКИ. Не учитывали затраты, связанные с назначением терапии лечащим врачом, а также связанные с введением лекарственных препаратов в условиях дневного стационара.

На втором этапе анализа затрат определяли суммы прямых медицинских затрат, которые были связаны с развитием нежелательных явлений (НЯ). Для этого на основании опубликованных результатов РКИ определяли частоту возникновения нежелательных явлений (НЯ) тяжёлой (3-й степени и более) при применении рассматриваемых лекарственных препаратов. НЯ 2-й степени тяжести и менее, а также НЯ, которые развивались менее чем у 1% пациентов, не рассматривали. Делали допущение, что НЯ тяжёлой степени требуют лечения в условиях стационара. Стоимость лечения тяжёлых НЯ рассчитывали методом умножения частоты НЯ на тариф за законченный случай госпитализации, который был получен на основании норматива финансовых затрат в рамках Программы Госгарантий на 2016 г. (22 815 руб.) [7] и коэффициентов относительной затратноёмкости по клинико-статистическим группам (КСГ) [8].

На третьем этапе анализа затрат была рассчитана стоимость терапии после прогрессирования заболевания. Для этого на основании опубликованных результатов РКИ были определены подходы к терапии после прогрессирования заболевания, а также проведена оценка количества пациентов, которые, перейдя в состояние после прогрессирования, оставались на терапии второй линии. Для оценки количества пациентов, которым инициирована и продолжена терапия второй линии, использовали сведения о пациентах, перешедших в состояние «после прогрессирования» в текущем марковском цикле. Делали допущение о том, что стоимость терапии после прогрессирования не будет различаться в зависимости от терапии до прогрессирования, а также о том, что после прогрессирования заболевания пациенты получали только одну линию терапии, то есть последующие линии терапии не учитывали в анализе. Так как в опубликованных данных клинического исследования KEYNOTE-006 отсутствовали сведения о назначаемой после прогрессирования заболевания терапии, то средняя стоимость терапии после прогрессирования была получена на основании данных клинических исследований COMBI-v и COMBI-d (табл. 1).

Таблица 1  
Сведения о назначенной терапии после прогрессирования  
пациентам из РКИ COMBI-d (Long 2015)

| Препарат       | Дабрафениб+ траметиниб | Дабрафениб |
|----------------|------------------------|------------|
| Ипилимумаб     | 18%                    | 28%        |
| Дакарбазин     | 8%                     | 11%        |
| Вемурафениб    | 8%                     | 11%        |
| Паклитаксел    | 4%                     | 6%         |
| PD1 ингибиторы | 3%                     | 7%         |
| Фотемустин     | 4%                     | 4%         |
| Карбоплатин    | 4%                     | 3%         |
| Темозоламид    | 5%                     | 2%         |
| Дабрафениб     | 2%                     | 4%         |
| Цисплатин      | 2%                     | 3%         |
| Ломустин       | 1%                     | 2%         |

COMBI-v (Robert 2015)

| Препарат      | Дабрафениб+ траметиниб | Вемурафениб |
|---------------|------------------------|-------------|
| Ипилимумаб    | 12%                    | 22%         |
| Вемурафениб   | 5%                     | 7%          |
| Дакарбазин    | 3%                     | 8%          |
| Дабрафениб    | 3%                     | 8%          |
| Темозоламид   | <1%                    | 3%          |
| Пембролизумаб | 1%                     | 3%          |
| Карбоплатин   | 2%                     | 2%          |
| Фотемустин    | 1%                     | 2%          |
| Цисплатин     | <1%                    | 2%          |
| Траметиниб    | <1%                    | 2%          |
| Ломустин      | 0 %                    | 2%          |

На четвёртом этапе анализа затрат были оценены затраты, связанные с паллиативной помощью в терминальной стадии заболевания перед смертью. Стоимость паллиативной помощи была рассчитана на основании норматива финансовых затрат ПГГ на 1 койко-день в медицинских учреждениях, оказывающих паллиативную медицинскую помощь в стационарных условиях, которая составила 1785,1 руб. по аналогии с такими расчётами в фармакоэкономических исследованиях, проведённых ранее [9].

Полученные на предыдущих этапах анализа прямых медицинских затрат результаты суммировали, анализировали их структуру и динамику, а также определяли экономию затрат на одного пациента и когорту пациентов в абсолютном и относительном выражении.

### Методика оценки чувствительности результатов анализа к изменению исходных данных с описанием альтернативных сценариев КЭА

В заключение проводили односторонний анализ чувствительности результатов КЭА к изменению исходных данных методом сценариев. Были рассмотрены следующие отклонения от базового сценария оценки (альтернативные сценарии): (1) повышение цены пембролизумаба. Определяли максимальную цену пембролизумаба, при которой его применение приводит к экономии суммы прямых медицинских затрат; (2) сценарий расхода пембролизумаба по две упаковки на приём (с утилизацией остатков препарата во флаконе); (3) достраивание ККМ посредством горизонтального плато.

### Результаты

#### Моделирование клинических исходов терапии

На первом этапе КЭА был проведён анализ эффективности сравниваемых ЛП.

В результате целенаправленного контентного и контекстного информационного поиска в базах данных MedLine/PubMed и clinicaltrials.gov, дополненного поиском в открытых источниках в Интернет, выделены опубликованные РКИ пембролизумаба и таргетных препаратов для лечения метастатической и нерезектабельной меланомы кожи, обладающие такими критериями, как достаточная длительность наблюдения, фиксирование данных по ОВ и ВБП в виде ККМ, а также достаточная статистическая мощность.

В качестве исходных данных для марковского моделирования использовали результаты следующих РКИ: для пембролизумаба — KEYNOTE-006 [10]; для таргетных препаратов — COMBI-d (Robert 2015, [11]) и COMBI-v (Long 2015 [12]). Основные клиничко-демографические характеристики пациентов были сопоставимы (табл. 2). Различия составляли: BRAF-мутация и предшествующая терапия. В РКИ таргетных препаратов включали только пациентов с BRAF-мутациями. При этом в РКИ пембролизумаба были включены пациенты, которые могли получать предшествующую терапию ингибиторами BRAF. Эти различия учитывали при интерпретации результатов КЭА.

В РКИ фазы 3 KEYNOTE-006 были включены 834 пациента с поздними стадиями меланомы, которые получали пембролизумаб (в дозе 10 мг/кг) каждые 2 нед или через каждые 3 нед или четыре дозы ипилимумаба (в дозе 3 мг/кг) каждые 3 нед в соотношении 1:1:1. BRAF мутации V600 наблюдались у 36,2% пациентов, из них примерно 50% получи-

Таблица 2

Некоторые исходные клиничко-демографические характеристики когорт пациентов, включённых в РКИ

| РКИ                              | KEYNOTE-006                                |  | COMBI-d                               |                       | COMBI-v                               |                        |
|----------------------------------|--|--|---------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|------------------------|
|                                  | Пембролизумаб<br>1 раз в 2 нед.<br>(N=279) | Пембролизумаб<br>1 раз в 3 нед.<br>(N=277) | Дабрафениб +<br>траметиниб<br>(N=211) | Дабрафениб<br>(N=212) | Дабрафениб +<br>траметиниб<br>(N=352) | Вемурафениб<br>(N=352) |
| Параметр                         |  |  |                                       |                       |                                       |                        |
| Медиана<br>возраста (ДИ),<br>лет | 61 (18—89)                                 | 63 (22—89)                                 | 55.0 (22—89)                          | 56.5 (22—86)          | 55 (18—91)                            | 54 (18—88)             |
| ECOG статус — абс. (%)           |  |  |                                       |                       |                                       |                        |
| 0                                | 196 (70,3)                                 | 189 (68,2)                                 | 155 (73)                              | 150 (71)              | 248 (71)                              | 248 (70)               |
| 1                                | 83 (29,7)                                  | 88 (31,8)                                  | 55 (26)                               | 61 (29)               | 102 (29)                              | 104 (30)               |
| Стадия — абс. (%)                |  |  |                                       |                       |                                       |                        |
| M0                               | 9 (3,2)                                    | 9 (3,2)                                    | 5 (2)                                 | 10 (5)                | 14 (4)                                | 26 (7)                 |
| M1a                              | 21 (7,5)                                   | 34 (12,3)                                  | 19 (9)                                | 31 (15)               | 55 (16)                               | 50 (14)                |
| M1b                              | 64 (22,9)                                  | 41 (14,8)                                  | 45 (21)                               | 32 (15)               | 61 (17)                               | 67 (19)                |
| M1c                              | 179 (64,2)                                 | 189 (68,2)                                 | 142 (67)                              | 138 (65)              | 221 (63)                              | 208 (59)               |

ли предшествующее лечение ингибиторами BRAF; 80,5% пациентов имели экспрессию PD-L1. 65,8% пациентов получали предшествующую системную терапию по поводу нерезектабельной или метастатической меланомы. ВВП в горизонте 6 мес составила 47,3%, 46,4% и 26,5% для режима приёма пембролизумаба каждые 2 нед, для режима приёма пембролизумаба каждые 3 нед и для ипилимумаба (отношение риска прогрессирования заболевания — 0,58;  $p < 0,001$  для обоих режимов пембролизумаба по сравнению с ипилимумабом; 95% ДИ 0,46—0,72 и 0,47—0,72 соответственно). Общая выживаемость в горизонте 12 мес составила 74,1%, 68,4%, и 58,2% соответственно (отношение риска смерти для режима приёма пембролизумаба каждые 2 нед — 0,63; 95% ДИ 0,47—0,83;  $p = 0,0005$ ; для режима приёма пембролизумаба каждые 3 нед — 0,69; 95% ДИ 0,52—0,90;  $p = 0,0036$ ). Показатели, связанные с НЯ 3—5-й степени, были ниже в группе пембролизумаба (13,3% и 10,1%), чем в группе ипилимумаба (19,9%). Нежелательные явления 3—4-й степени встречались у ~ 10% пациентов. Наиболее частыми НЯ 3—4-й степени были: диарея — 1,1%, колит — 2,5% и гепатит — 1,8%. Результаты субанализа результатов KEYNOTE-006 в подгруппах пациентов выявили, что тенденция к увеличению ОВ наблюдалась среди пациентов с экспрессией PD-L1 (ОР для режима приёма пембролизумаба каждые 3 нед — 0,58; 95% ДИ 0,42—0,79), а также без мутации BRAF (ОР = 0,66; 95% ДИ 0,47—0,82).

В двойное слепое РКИ COMBI-d [Long, 2015] были включены 423 пациента с неоперабельной меланомой IIIС или IV стадий и подтверждёнными BRAFVal600Glu(V600E) или Val600Lys (V600K) мутациями. Пациенты были рандомизированы 1:1 в группы (1) комбинированной терапии дабрафениб

(150 мг перорально два раза в день) + траметиниб (2 мг перорально один раз в день) — 211 пациентов, или (2) дабрафениб + плацебо — 212 пациентов. Медиана ОВ составила 25,1 мес в группе дабрафениб+траметиниб по сравнению с 18,7 мес в группе дабрафениба (ОР=0,71, 95% ДИ 0,55—0,92;  $p=0,0107$ ). ОВ составила 74% в течение 1 года и 51% в течение 2 лет в комбинации дабрафениб+траметиниб, по сравнению с 68 и 42% соответственно в группе дабрафениба. Медиана ВВП составила 11,0 мес (95% ДИ 8,0—13,9) в группе дабрафениб+траметиниб и 8,8 мес (5,9—9,3) в группе дабрафениба (ОР=0,67, 95% ДИ 0,53—0,84;  $p=0,0004$ ). НЯ, связанные с лечением, отмечены у 181 (87%) из 209 пациентов в группе дабрафениб+траметиниб и у 189 (90%) из 211 пациентов в группе дабрафениба; наиболее распространёнными были пирексия (108 пациентов, 52%) в группе дабрафениб+траметиниб и гиперкератоз (70 больных, 33%) в группе дабрафениба. Нежелательные явления 3-й или 4-й степени выявлены у 67 (32%) больных в группе дабрафениб+траметиниб и у 66 (31%) пациентов в группе дабрафениба.

В исследовании COMBI-v (Robert 2015) из 704 пациентов с метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 по 352 пациента вошло в группу комбинированной терапии дабрафениб (150 мг два раза в день) + траметиниб (2 мг один раз в день) или монотерапии вемурафенибом (960 мг два раза в день ежедневно). ОВ в течение 12 мес составила 72% (95% ДИ, 67—77) в группе комбинированного лечения и 65% (95% ДИ от 59 до 70) в группе вемурафениба (ОР= 0,69; 95% ДИ 0,53—0,89;  $p = 0,005$ ). Медиана ВВП составила 11,4 мес в группе комбинированной терапии и 7,3 мес в группе вемурафениба (ОР=0,56; 95% ДИ 0,46—0,69;  $p < 0,001$ ). Частота объективного ответа составила 64% в группе дабрафениб+траметиниб и 51% в группе вемурафени-

ба ( $p < 0,001$ ). Вероятности тяжёлых НЯ были сходными в обеих группах: кожный плоскоклеточный рак и кератоакантома развились у 1% пациентов в группе комбинированной терапии и у 18% в группе вемурафениба. Кроме этого, рассматривались другие РКИ таргетных препаратов [13—16]. Полученные в этих РКИ ККМ также были оцифрованы, но ввиду ограниченной ценности дополнительных сведений результаты этих РКИ для КЭА не были использованы.

Все ККМ для ОВ и ВБП, полученные в описанных РКИ, подвергли оцифровке и дальнейшей аппроксимации оцифрованных данных. В ходе сравнения аппроксимирующих функций по критерию корреляции ( $R^2$ ) выявлено, что все ККМ наиболее точно аппроксимируются с использованием экспоненциальной функции. Значения констант  $k$  для аппроксимированных экспоненциальных функций представлены в табл. 3.

Таблица 3

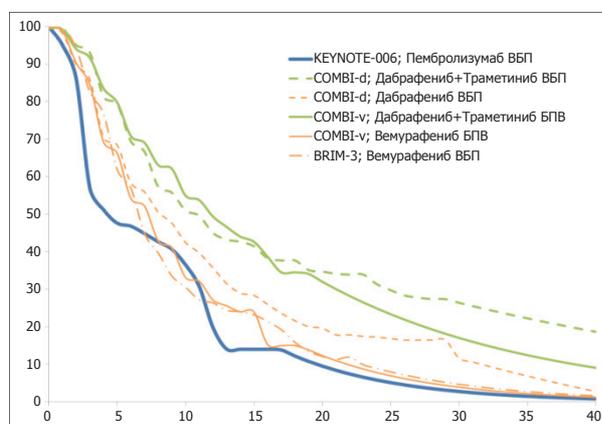
Значение констант  $k$  для аппроксимированных экспоненциальных функций

| Сравниваемый препарат  | ОВ     | ВБП    |
|------------------------|--------|--------|
| Пембролизумаб          | -0,025 | -0,111 |
| Вемурафениб            | -0,046 | -0,095 |
| Дабрафениб             | -0,036 | -0,071 |
| Дабрафениб +Траметиниб | -0,024 | -0,049 |

Степенная функциональная зависимость не была характерна ни для одной ККМ. При этом следует отметить, что график степенной функции имеет наиболее выраженное горизонтальное плато, в то время как график экспоненциальной функции имеет выраженное, но плавное стремление к нулю, несмотря на плавный вогнутый изгиб с выходом на не ярко выраженное плато на минимальных значениях аргумента функции.

Полученные результаты экстраполяции каждой ККМ обобщали с применением визуально-графического метода (рис. 2).

Представленные на рис. 2 совокупности кривых, полученные в результате оцифровки методом Каплана—Майера, дополненные математической экс-



траполяцией, демонстрируют следующие тенденции: ВБП при применении пембролизумаба (синяя линия на рисунке слева) колеблется на уровне, сопоставимом с ВБП при применении монотерапии таргетными препаратами (вемурафениб, дабрафениб), а ОВ — с ОВ при применении комбинированной терапии (дабрафениб+траметиниб).

Следует отметить, что по обновленным данным РКИ KEYNOTE-006, представленным на конференции ASCO в 2017 г. (рис. 3), применение пембролизумаба характеризуется более ранним и, следовательно, более высоким выходом на плато как ВБП, так и ОВ. При сопоставлении обновленных данных РКИ KEYNOTE-006 с результатами математической экстраполяции выявлено, что ОВ при применении пембролизумаба, вероятно, будет превосходить ОВ при применении комбинации дабрафениб + траметиниб. Таким образом, проведенная экстраполяция как с применением экспоненциальных функций (в базовом сценарии), так и с достраиванием ККМ методом горизонтального плато (в альтернативном сценарии), на основе имевшихся на момент проведения КЭА результатов РКИ, является допущением в пользу таргетных препаратов.

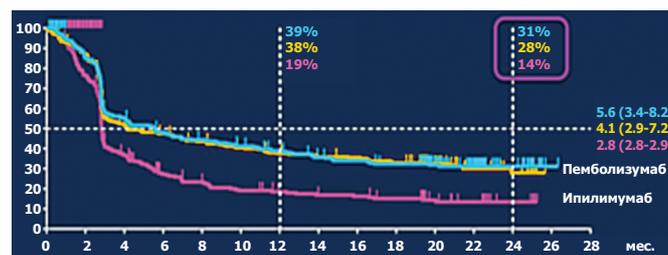


Рис. 3. Обновленные данные клинического исследования KEYNOTE-006 по ВБП

Результаты марковского моделирования когорты пациентов (рис. 4) легли в основу оценки интегресующих прогнозных индикаторов эффективности (табл. 4), а также были использованы в ходе анализа прямых медицинских затрат.

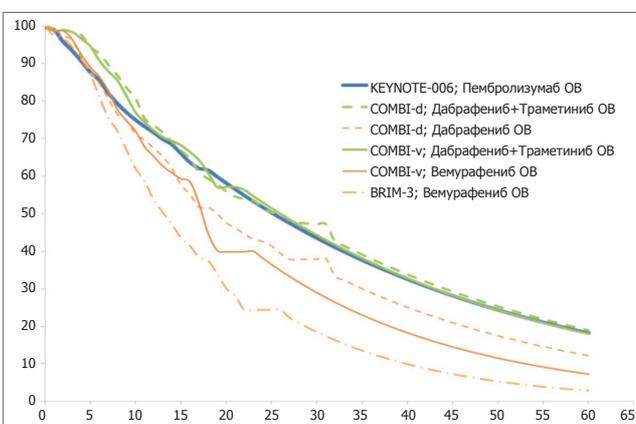


Рис. 2. Кривые ожидаемой ВБП (слева) и ожидаемой ОВ (справа), полученные в рассмотренных РКИ (ломанные кривые), дополненные результатами математической экстраполяции/моделирования (плавные линии)

Таблица 4

Результаты марковского моделирования: сумма количества месяцев в каждом состоянии на одного пациента за весь период моделирования (60 мес; округление до целых значений), а также ожидаемые прогнозные показатели летальности/выживаемости

| Препарат              | Без прогрессии, мес | После прогрессии, мес | Смерть, мес | Одногодичная выживаемость | Одногодичная летальность | 5-летняя выживаемость | 5-летняя летальность |
|-----------------------|---------------------|-----------------------|-------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------|----------------------|
| Пембролизумаб         | 9                   | 21                    | 30          | 72%                       | 28%                      | 19%                   | 81%                  |
| Дабрафениб+траметиниб | 20                  | 10                    | 30          | 74%                       | 26%                      | 19%                   | 81%                  |
| Дабрафениб            | 12                  | 13                    | 25          | 67%                       | 33%                      | 12%                   | 88%                  |
| Вемурафениб           | 10                  | 13                    | 23          | 65%                       | 35%                      | 7%                    | 93%                  |

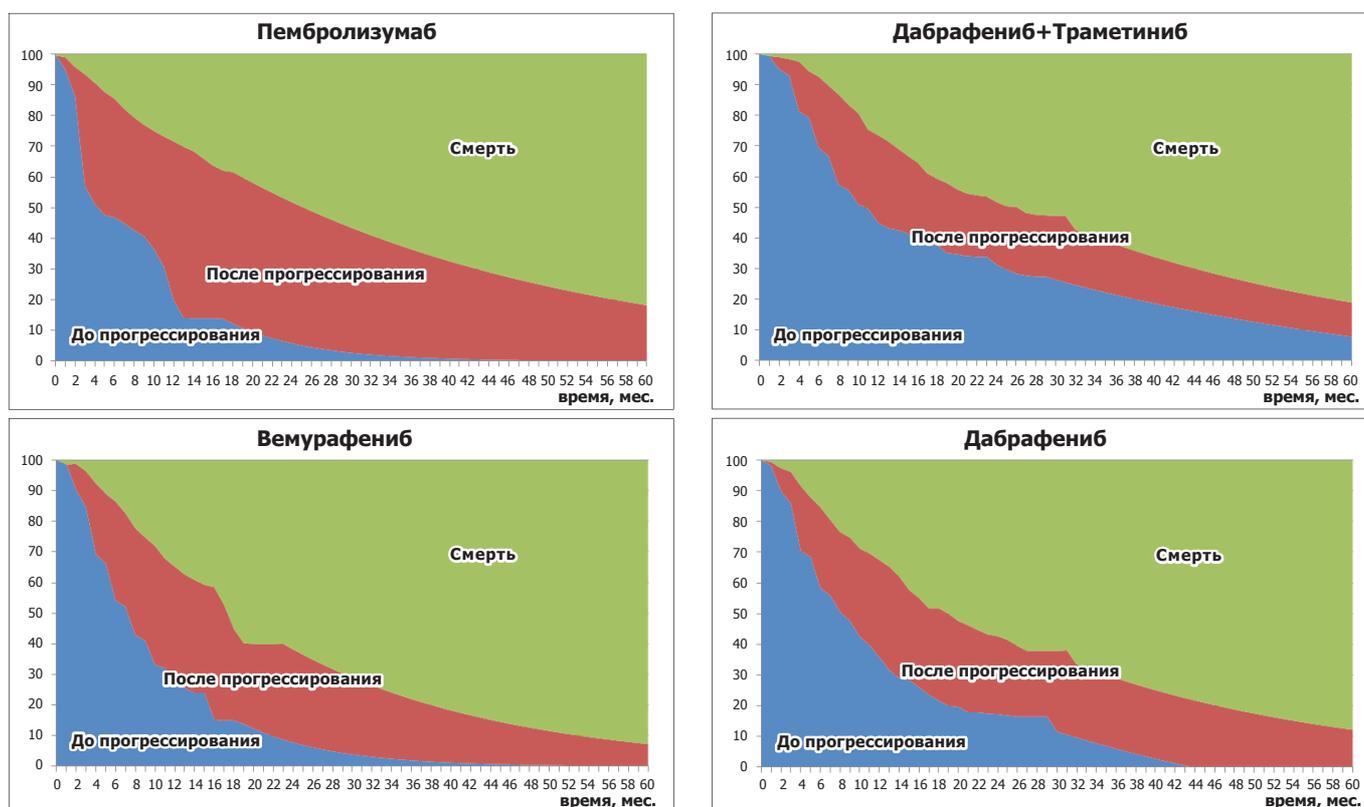


Рис. 4. Результаты марковского моделирования когорты пациентов: ожидаемое количество пациентов в каждом марковском состоянии (до прогрессирования, после прогрессирования, смерть) в каждый марковский цикл (месяц) во временном горизонте моделирования (5 лет)

### Результаты анализа прямых медицинских затрат

Анализ прямых медицинских затрат начинали с расчёта средней стоимости терапии в месяц на основании данных о ценах ЛП и среднем потреблении ЛП в месяц в единицах действующего вещества, которое было получено на основании сведений о рекомендуемых режимах дозирования препаратов (табл. 5). Следует отметить, что для расчётов использовали дозу пембролизумаба 2 мг/кг, несмотря на то что в РКИ KEYNOTE-006 была использована доза 10 мг/кг, так как именно эта доза разрешена для медицинского применения на территории РФ в соответствии с официальной инструкцией, а также потому

что эффективность и безопасность этих доз сопоставима: отношение шансов объективного ответа на терапию распространённой меланомы, полученное в ходе систематического обзора, для дозы 2 мг/кг по сравнению с дозой 10 мг/кг каждые 3 нед составило 1,03 (95% ДИ: 0,71—1,49,  $p = 0,89$ ) [14]. Данные специального клинического исследования, направленного на сравнение эффективности и безопасности доз 2 мг/кг и 10 мг/кг для терапии распространённой меланомы, также подтвердили отсутствие различий в эффективности и безопасности: общий уровень ответа составил 26% для обеих доз (разница 0%, 95% ДИ от -14 до 13,  $p = 0,96$ ), профиль НЯ тоже был сопоставимым [15].

С учётом средней длительности приёма ЛП, которое отражает количество месяцев в состоянии «до прогрессирования», стоимость пембролизумаба на одного пациента в среднем за весь период моделирования становится меньше стоимости таргетных препаратов: 3,392, 15,264, 5,010 и 5,257 млн руб для препарата пембролизумаб, комбинации дабрафениб+траметиниб, препаратов дабрафениб и вемурафениб соответственно.

Следует отметить, что в клинических исследованиях таргетных препаратов пациенты могли пропускать дозы препаратов. В частности, в соответствии с протоколом исследования COMBI-v (Robert 2015), если однократная доза препарата была пропущена или были пропущены две дозы подряд в течение последующих дней, то такое событие регистрировалось как прерывание приема. Если однократная доза препарата была пропущена более чем через 2 дня подряд, то такое событие регистрировалось как редукция дозы. В результатах этого клинического исследования отмечено, что НЯ, приводящие к редукции дозы, отмечались у 33% пациентов в группе комбинированной терапии и у 39% в группе вемурафениба, а НЯ, приводящие к прерыванию приёма, наблюдались у 55% и 56% соответственно. При этом, так как прерывание приёма или редукция дозы, вероятно, носили кратковременный характер (3—5 мес), а пациенты имели возможность продолжить приём изучаемых препаратов, влияние редукции дозы на стоимость терапии в долгосрочной перспективе (3—5 лет) является незначительным и не окажет влияние на результаты.

На втором этапе анализа затрат определяли стоимость лечения НЯ. Современные препараты (как таргетные, так и иммуноонкологические) значительно более безопасны по сравнению с химиотерапевтическими препаратами, однако НЯ при их применении также встречаются. Затраты на купирование НЯ на одного пациента в среднем составили 838 руб., 4 773 руб. и 2 291 руб. для пембролизумаба, вемурафениба и дабрафениба (табл. 6).

Стоимость терапии после прогрессирования заболевания оценивали на основе количества переходящих в состояние после прогрессирования пациентов, которое составило за весь период моделирования 60, 39, 45 и 58 из 100 пациентов, включенных в модель для пембролизумаба, комбинации дабрафениб+траметиниб, монотерапии препаратами дабрафениб и вемурафениб соответственно. С учётом отмеченных в РКИ подходах к терапии после прогрессирования заболевания, которые включали в том числе ипилимумаб, таргетные препараты и химиотерапевтические препараты (дакарбазин, паклитаксел и другие — см. табл. 1), рассчитанная стоимость терапии после прогрессирования составила в среднем от 1,24 до 1,65 млн руб. на один случай прогрессирования, до отмены терапии. На основа-

нии того, что одним из базовых допущений марковского моделирования является отсутствие памяти модели, допускали, что предшествующая прогрессированию терапия не оказывает влияние на исходы и длительность терапии после прогрессирования. Также принимали во внимание сопоставимость полученных значений средней стоимости терапии и то, что части пациентам не будет назначена системная терапия (принимали её равной 20%), среднее значение стоимости терапии после прогрессирования заболевания составило 1,045 млн руб. Данное значение было использовано для расчётов базового сценария. Стоимость паллиативной помощи, которую по условиям КЭА пациенты получали в течение последнего месяца жизни, составила 53 553 руб.

Динамика суммы затрат характеризуется следующими особенностями (рис. 5).

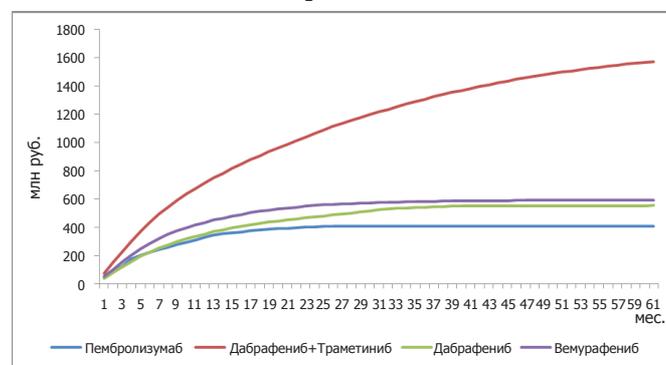


Рис. 5. Кумулятивные (суммарные) затраты в сравнимых группах (в руб. на 100 пациентов)

- 1) Нарастание разрыва между монотерапией (пембролизумаб, дабрафениб или вемурафениб) и комбинированной терапией, которое обусловлено необходимостью поддерживающего долгосрочного приёма комбинированной терапии, а также большей ВВП. Пембролизумаб приводит к экономии затрат по сравнению с комбинацией дабрафениб+траметиниб начиная с первого дня терапии, а в дальнейшем экономия пропорционально возрастает.
- 2) Перекрест в сумме затрат на пембролизумаб и ингибиторы BRAF-киназ связан с тем, что пациенты прерывали приём пембролизумаба раньше, чем приём анти-BRAF терапии. Пембролизумаб приводит к экономии затрат по сравнению с вемурафенибом уже в течение первого года после начала терапии, а по сравнению с дабрафенибом — в течение третьего года.
- 3) Применение пембролизумаба приводило к экономии затрат бюджета как в долгосрочном (5 лет), так и в краткосрочном (1 год) периодах. Визуальное плато на кривых динамики суммы прямых медицинских затрат при применении монотерапии вемурафенибом, дабрафенибом или пембролизумабом не носит абсолютного характера и связано с тем, что пациенты, перейдя в состояние «после

Таблица 5

Результаты расчёта стоимости терапии сравнимаемыми препаратами в месяц  
(источники информации о ценах указаны при описании методики анализа затрат)

| МНН           | Ассортиментная позиция<br>(торговое наименование,<br>дозировка) | Цена<br>упаковки,<br>руб. | Режим<br>применения        | Количество<br>упаковок<br>в месяц | Стоимость<br>терапии<br>в месяц, руб. |
|---------------|---|---------------------------|----------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Траметиниб    | Мекинист, табл.<br>2 мг №30                                     | 361 128,00                | 2 мг 1 р/сут               | 1                                 | 361 128,00                            |
| Дабрафениб    | Тафинлар капс. 75 мг №120                                       | 392 329,00                | 150 мг 2 р/сут             | 1                                 | 392 329,00                            |
| Вемурафениб   | Зелбораф табл. 240 мг №56                                       | 126 742,00                | 4 таб. (960 мг)<br>2 р/сут | 4                                 | 506 966,00                            |
| Пембролизумаб | Китруда фл.<br>100 мг №1  | 204 446,00                | 2 мг/кг 1 р/3 нед          | 2                                 | 408 892,00                            |

Таблица 6

Результаты анализа затрат, связанных с лечением наиболее частых  
(встречались у 1% и более) тяжёлых (3-й степени тяжести и выше) НЯ

| НЯ                            | Частота<br>НЯ | КСГ<br>№ | Название КСГ   | КОЗ  | Тариф  | Стоимость<br>терапии<br>НЯ, руб. |
|-------------------------------|---------------|----------|--|------|--------|----------------------------------|
| <b>Пембролизумаб</b>          |               |          |  |      |        |                                  |
| диарея                        | 1,10%         | 192      | Другие болезни органов пищеварения, взрослые   | 0,59 | 13 461 | 838, 00                          |
| колит                         | 2,50%         | 192      | Другие болезни органов пищеварения, взрослые   | 0,59 | 13 461 |                                  |
| гепатит                       | 1,80%         | 19       | Болезни печени, невирусные (уровень 1)   | 0,86 | 19 621 |                                  |
| <b>Вемурафениб</b>            |               |          |  |      |        |                                  |
| сыпь                          | 9%            | 28       | Среднетяжёлые дерматозы  | 0,74 | 16 883 | 4 773,00                         |
| артралгия                     | 4%            | 247      | Артрозы, другие поражения суставов,<br>болезни мягких тканей   | 0,76 | 17 339 |                                  |
| ПКК                           | 17%           | 252      | Доброкачественные новообразования,<br>новообразования <i>in situ</i> кожи, жировой ткани                 | 0,66 | 15 058 |                                  |
| <b>Дабрафениб</b>             |               |          |  |      |        |                                  |
| диарея                        | 1%            | 192      | Другие болезни органов пищеварения, взрослые   | 0,59 | 13 461 | 2 291,00                         |
| ПКК                           | 9%            | 252      | Доброкачественные новообразования,<br>новообразования <i>in situ</i> кожи, жировой ткани                 | 0,66 | 15 058 |                                  |
| некожные ново-<br>образования | 2%            | 138      | Лекарственная терапия при ЗНО других локализаций<br>(кроме лимфоидной и кроветворной тканей) (уровень 1) | 2,05 | 46 771 |                                  |

прогрессирования» и получив соответствующую терапию прогрессирующего заболевания, по условиям моделирования не получали терапию последующих линий, так как модель не предполагала наличие марковского состояния «прогрессирование после прогрессирования». Для учёта последующих линий терапии после прогрессирования (второй, третьей линий и т.д.) необходимо разрабатывать модели следующих порядков (второго, третьего и т.д.).

Сумма прямых медицинских затрат составила ~ 4,1 млн руб., ~ 15,7 млн руб., ~ 5,5 млн руб., ~ 5,9 млн руб. в группах пембролизумаба, комбинации дабрафениб+траметиниб, дабрафениба и вемурафениба, соответственно (табл. 7).

Как видно из представленных результатов анализа, применение пембролизумаба приводило к экономии затрат в рамках ПГГ. Сумма экономии затрат при применении пембролизумаба вместо комбинации дабрафениб+траметиниб, монотерапии препаратом дабрафениб и вемурафениб составила 11,654, 1,462 и 1,851 млн руб. соответственно в абсолютном и 74, 26 и 31% — в относительном выражении. При сопоставлении полученных значений экономии затрат с результатами оценки клинических исходов можно сделать вывод о строгом превосходстве (фармакоэкономическом доминировании) пембролизумаба.

При фиксированном уровне суммы прямых медицинских затрат при применении пембролизумаба вместо комбинации дабрафениб+траметиниб можно было бы пролечить примерно в 4 раза больше па-

Таблица 7

Результаты расчёта суммы прямых медицинских затрат за весь временной горизонт моделирования (5 лет), руб.

| Препарат              | Цена       | ПЭ    | Прогрессирование | Паллиативная помощь | Сумма затрат | Разница (экономия) при замене на пембролизумаб |                                |
|-----------------------|------------|-------|------------------|---------------------|--------------|--|--------------------------------|
|                       |            |       |                  |                     |              | Абсолютная, руб.                               | Относительная <sup>a</sup> , % |
| Пембролизумаб         | 3 392 549  | 838   | 626 414          | 43 533              | 4 063 334    | -  | -                              |
| Дабрафениб+траметиниб | 15 264 647 | 4 773 | 404 472          | 43 358              | 15 717 250   | 11 653 916                                     | 74%                            |
| Дабрафениб            | 5 010 502  | 2 291 | 465 449          | 47 069              | 5 525 311    | 1 461 977                                      | 26%                            |
| Вемурафениб           | 5 257 651  | 4 773 | 602 285          | 49 596              | 5 914 305    | 1 850 971                                      | 31%                            |

<sup>a</sup> Сокращение (экономия) медицинских затрат: на сколько сократятся затраты при применении пембролизумаба вместо исходно рассматриваемой терапии.

циентов. Применение пембролизумаба вместо монотерапии дабрафенибом у трёх пациентов дало бы возможность обеспечить дополнительно ещё одного пациента с нерезектабельной и метастатической меланомой при фиксированном уровне затрат. Кроме экономии затрат бюджета здравоохранения в рамках ПГГ, замена монотерапии дабрафенибом или вемурафенибом на пембролизумаб приведёт к сокращению смертности среди рассматриваемого контингента пациентов с нерезектабельной и метастатической меланомой; пятилетняя выживаемость может увеличиться в 1,6 или 2,7 раза при замене на пембролизумаб дабрафениба или вемурафениба соответственно.

#### Результаты оценки чувствительности результатов анализа к изменению исходных данных

Результат КЭА оказался достаточно устойчивым как к изменению цен сравниваемых препаратов, так и к изменению других исходных параметров моделирования.

Так, в частности, сумма прямых медицинских затрат при применении пембролизумаба продолжает оставаться меньше суммы прямых медицинских затрат при применении дабрафениба при цене пембролизумаба до 292 тыс руб. за упаковку, что на 43% больше, чем цена пембролизумаба, рассмотренная в настоящем КЭА. Однако, если цена упаковки пембролизумаба 100 мг будет больше 292 тыс руб., то при сохранении прочих исходных данных пембролизумаб окажется более затратным по сравнению с дабрафенибом и потребуются проведение оценки инкрементального показателя «затраты—эффективность» (ICER). При этом пембролизумаб будет оставаться менее затратным препаратом по сравнению с вемурафенибом и комбинацией дабрафениб + траметиниб.

При рассмотрении варианта расчёта средней стоимости терапии в месяц при расходовании 2 флаконов пембролизумаба на один приём стоимость пембролизумаба в месяц составит 542 640 руб., а сумма прямых медицинских затрат возрастёт и составит 5,21 млн руб., однако будет оставаться меньше, чем

стоимость целевых препаратов (на 67%, 6% и 12% по отношению к дабрафенибу+траметинибу, дабрафенибу и вемурафенибу соответственно).

В результате проведения КЭА со сценарием моделирования «достраивание ККМ посредством горизонтального плато» (рис. 6), получены результаты, ещё более подчеркивающие строгое преимущество пембролизумаба (табл. 7).

В частности, средняя ОВ, вероятно, будет больше, чем при применении комбинации дабрафениб + траметиниб (41 мес. против 36 мес.). В основном сценарии ОВ при применении пембролизумаба и комбинации дабрафениб + траметиниб была сопоставимой и составляла 30 мес. При этом экономия по сравнению с монотерапией дабрафенибом и вемурафенибом составит 41% и 50% соответственно (табл. 8).

По итогам проведённой оценки чувствительности результатов КЭА к изменению исходных данных можно сделать заключение о высокой устойчивости результатов. Таким образом, сформулированные выводы будут справедливы даже при значительных отклонениях базовых параметров моделирования.

Следует отметить, что при некоторых других сценариях КЭА монотерапия целевыми препаратами может оказаться менее затратным вариантом по сравнению с пембролизумабом, и в этом случае будет необходимо рассматривать инкрементальное соотношение «затраты—эффективность» (ICER). В частности, при сценарии с повышением цены пембролизумаба (на 20%; до 245 тыс руб.) при одновременном снижении цен всех рассматриваемых целевых препаратов (на 10%) и расходовании двух упаковок пембролизумаба на приём ICER может составить 150 тыс руб. и 221 тыс руб. за один дополнительный месяц жизни при применении пембролизумаба вместо дабрафениба и вемурафениба соответственно. При этом показатели соотношения «затраты—эффективность» (CER; не инкрементальный) для рассматриваемых схем монотерапии метастатической и нерезектабельной меланомы могут оказаться сопоставимыми (205, 212 и 200 тыс руб.; табл. 9). Кроме этого, так как результаты КЭА базируются в том

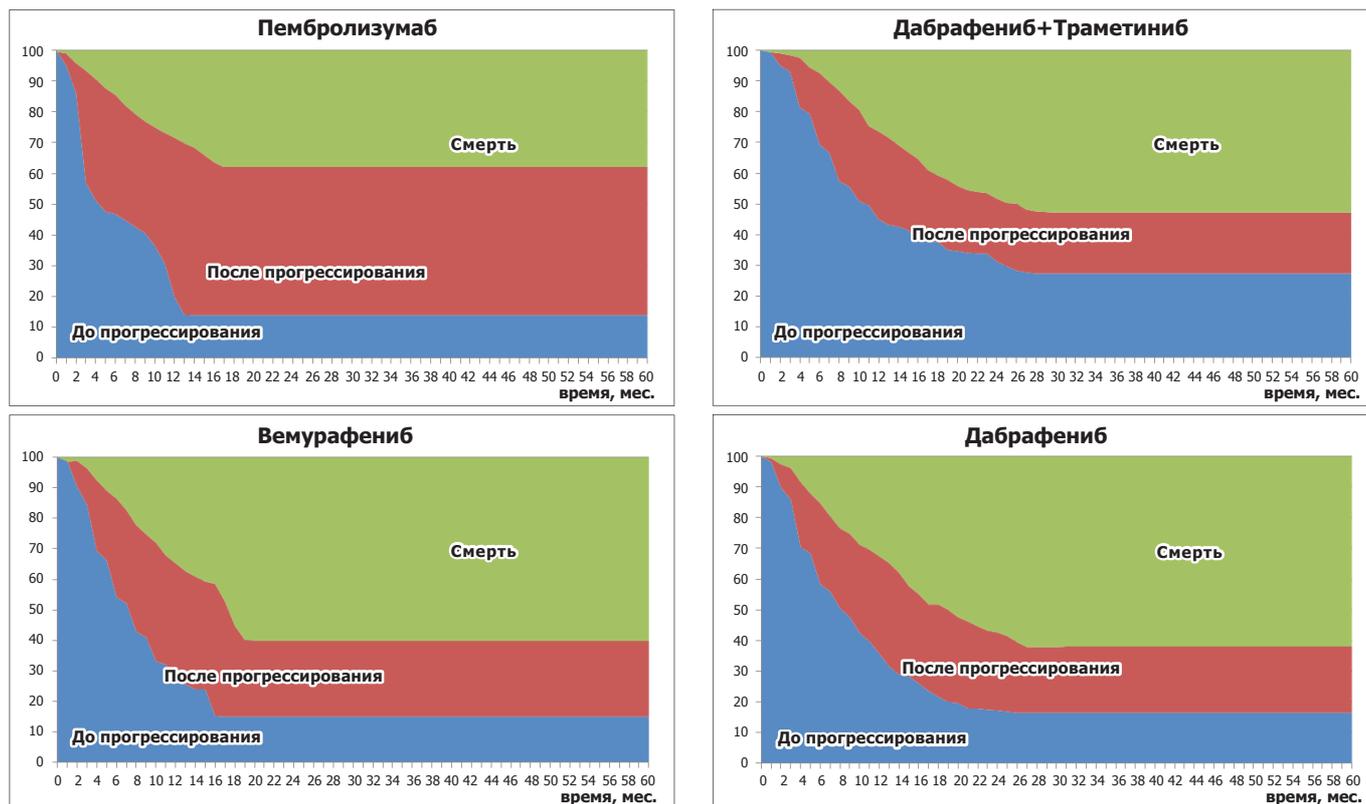


Рис. 6. Результаты марковского моделирования клинических исходов для сценария анализа чувствительности «доставление ККМ посредством горизонтального плато»

Таблица 8

Основные результаты КЭА для сценария анализа чувствительности «доставление ККМ посредством горизонтального плато»

| Препарат               | Среднее количество месяцев жизни | Сумма прямых медицинских затрат, млн руб. | Экономия при применении пембролизумаба, в % |
|------------------------|----------------------------------|---|---|
| Пембролизумаб          | 41                               | 4,191                                     |   |
| Дабрафениб+ Траметиниб | 36                               | 18,345                                    | 77%   |
| Дабрафениб             | 31                               | 7,136                                     | 41%   |
| Вемурафениб            | 31                               | 8,396                                     | 50%   |

Таблица 9

Результаты КЭА для комбинированного, негативного для пембролизумаба, сценария анализа чувствительности: 2 флакона пембролизумаба на приём вместо 1,5, повышение цены пембролизумаба на 20% (до 245 тыс руб. за упаковку), снижение цен таргетных препаратов на 10% (до 272 125 руб., 285 705 руб. и 96 758 руб. для препаратов траметиниб, дабрафениб и вемурафениб, соответственно), без «доставления ККМ посредством горизонтального плато»

| Препарат      | Стоимость ЛП на месяц терапии, руб. | Количество месяцев жизни | Дополнительное количество месяцев жизни | Сумма прямых медицинских затрат, руб. | Дополнительные затраты, руб. | СЕР, руб./мес. | ICER, руб./доп. мес. |
|---------------|-------------------------------------|--------------------------|---|---------------------------------------|------------------------------|----------------|----------------------|
| Пембролизумаб | 653 333                             | 30                       | Нет*                                    | 6 092 369                             | Нет*                         | 203 078        | Нет                  |
| Дабрафениб    | 392 329                             | 26                       | 3,8                                     | 5 526 004                             | 566 365                      | 212 539        | 149 043              |
| Вемурафениб   | 387 032                             | 23                       | 6,4                                     | 4 671 392                             | 1 420 977                    | 203 104        | 222 027              |

Примечание: \* — референтная технология

числе на данных разных клинических исследований, то интерпретировать полученные результаты следует с осторожностью, и в первую очередь для расстановки приоритетов в лекарственном обеспечении в пользу пембролизумаба, но не как требование об исключении из практики таргетных препаратов. Таким образом, как пембролизумаб, так и таргетные препараты важны в современной терапии нерезектабельной и метастатической меланомы, а в ряде случаев могут взаимно дополнять друг друга.

#### Литература

1. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology TM Melanoma V2.2013.
2. Finn L. et al. Therapy for metastatic melanoma: the past, present, and future. *BMC Medicine* 2012; 10:23.
3. Румянцев А.А., Тюлядин С.А. Эффективность ингибиторов Контрольных точек иммунного ответа в лечении солидных опухолей. *Практическая онкология* 2016; 17: 2: 74—89.
4. Колбин А.С., Курылев А.А., Виллом И.А. Фармакоэкономический анализ применения вемурафениба для лечения неоперабельной или метастатической меланомы у пациентов с мутацией BRAF V600. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2015; 3: 4: 15—27.
5. Куликов А.Ю., Почуприна А.А. Фармакоэкономическая оценка применения лекарственного препарата дабрафениб у пациентов с нерезектабельной и метастатической меланомой кожи с мутацией гена BRAF V600. *Фармакоэкономика: Теория и практика*. 2016; 4: 1: 102—108.
6. Куликов А.Ю., Скрипник А.Р. Анализ «влияния на бюджет» применения лекарственного препарата ипилимумаб у пациентов с метастатической меланомой кожи. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2016; 4: 3: 69—73.
7. Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2016 год (утв. постановлением Правительства РФ от 19 декабря 2015 г. №1382).
8. Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования — письмо от 24.12.2015 Министерства здравоохранения Российской Федерации N 11-9/10/2-7938 и Федерального фонда обязательного медицинского страхования N 8089/21-и.
9. Колбин А.С., Виллом И.А., Проскурин М.А., Балыкина Ю.Е. Фармакоэкономический анализ применения ибрутиниба в первой линии терапии хронического лимфолейкоза у пациентов с делецией 17p. *Качественная клиническая практика*. 2015; 1: 32—43.
10. Robert C., Schachter J., Long G.V., et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 372: 2521—32.
11. Robert C., Karaszewska B., Schachter J., et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015; 372 (1): 30—39.
12. Long G.V., Stroyakovskiy D., Gogas H., et al. Dabrafenib and trametinib vs dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2015; 386 (9992): 444—451.
13. McArthur GAC, Chapman P.B., Robert C., et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol*. 2014; 15 (3): 323—332.
14. Abdel-Rahman O. Evaluation of efficacy and safety of different pembrolizumab dose/schedules in treatment of non-small-cell lung cancer and melanoma: a systematic review. *Immunotherapy*. 2016 Dec; 8 (12): 1383—1391.
15. Robert C., Ribas A., Wolchok J.D. et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*. 2014 Sep 20; 384 (9948): 1109—17.

#### Заключение

Разработанная модель позволила провести КЭА и сделать следующее заключение: пембролизумаб является рациональным и экономически обоснованным выбором терапии нерезектабельной и метастатической меланомы и в базовом сценарии КЭА приводит к экономии затрат при увеличении ОВ (фармакоэкономически доминирует) по сравнению с таргетной терапией.

# Немедикаментозная вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у больных стабильной стенокардией на базе специализированного амбулаторного учреждения

Фитилёв С.Б., Шкробнева И.И., Возжаев А.В., Цуканова К.О., Димитрова Д.А.

*Кафедра общей и клинической фармакологии  
Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва*

**Резюме.** В настоящей статье приводятся результаты ретроспективного двухэтапного фармакоэпидемиологического исследования, посвящённого анализу изменений за пятилетний период в структуре выявления и коррекции у больных стабильной стенокардией модифицируемых факторов риска ССЗ. Проведённое исследование выявило ряд положительных сдвигов в области фиксации врачами в медицинской документации информации о факторах риска и их немедикаментозной коррекции на уровне специализированного амбулаторного звена, но в целом степень внимания специалистов к факторам риска ССЗ остаётся неудовлетворительной.

**Ключевые слова:** вторичная профилактика, стабильная стенокардия, модифицируемые факторы риска, неинтервенционные исследования

## Non-pharmacological secondary prevention of cardiovascular diseases in patients with stable angina at specialized ambulatory institution

Fitilev S.B., Shkrebneva I.I., Vozzhaev A.V., Tsukanova K.O., Dimitrova D.A.

Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Medical institution, RUDN University, Russian Federation, Moscow

**Abstract.** The article describes the results of retrospective epidemiology (non-interventional study) two-stage study. This study was initiated to reveal and analyze changes occurred in the field of detection and modification of cardiovascular risk factors in patients with stable angina over the five-year period. The study identified some positive shifts in how doctors of outpatient cardiology clinic captured information about risk factors in medical records and how they implemented measures of non-pharmacological modification. However, in general degree of physicians' attention to cardiovascular risk factors remains low.

**Keywords:** secondary prevention, stable angina, modifiable risk factors, non-interventional study

Автор, ответственный за переписку:

Цуканова К.О. — аспирант кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «РУДН»; адрес: 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; тел.: +7(926) 131-81-46; e-mail: kristina.cris.2011@ya.ru

## Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) стали одной из главных проблем современной медицины, начиная со второй половины 20-го столетия [1] и остаются основной причиной инвалидизации и смертности [2]. В 2015 г. на долю смертности от ССЗ в РФ пришлось более 50%, что значительно меньше по сравнению с 2005 г., где она составляла более 56%. Ведущей причиной смерти от ССЗ, по-прежнему, остаётся ишемическая болезнь сердца (ИБС),

на её долю в 2015 г. пришлось более 52% среди всех причин смерти [3].

Многочисленные исследования, проводимые с 1950 годов в мире, продемонстрировали, что наибольший вклад в снижение смертности от ИБС, обуславливает уменьшение распространённости и выраженности факторов риска ССЗ. Впервые, ещё в рамках Фрамингемского исследования (1948 г.), было показано, что основными факторами риска ССЗ являются: высокое артериальное давление, ожирение, сахарный диабет, низкая физическая

активность, курение, а также высокое содержание общего холестерина, триглицеридов и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности в крови. В большинстве стран, в которых произошло снижение смертности от ИБС, вклад уменьшения распространённости и выраженности факторов риска оказался более значимым, чем фактор лечения [4]. После появления у больного признаков ИБС, факторы риска продолжают оказывать неблагоприятное воздействие, способствуя прогрессированию болезни и ухудшая прогноз, поэтому их коррекция должна быть составной частью тактики лечения и вторичной профилактики [5]. Основным принципом успешного лечения больных ИБС является комплексность. Очевидно, что одной фармакотерапией без использования полноценного комплекса немедикаментозных методов лечения и профилактики невозможно получить существенные положительные сдвиги сердечно-сосудистой заболеваемости [6].

Результаты эпидемиологических исследований, проводимых в последние годы в нашей стране, показали высокую распространённость поведенческих факторов риска ССЗ, из которых определяющий вклад в преждевременную смертность населения России вносят курение (17,1%), недостаточное потребление овощей и фруктов (12,9%), избыточное потребление алкоголя (11,9%) и низкая физическая активность (9%) [7]. При этом оценка роли различных факторов, повлиявших на снижение смертности от ССЗ в нашей стране с 2003 г. по 2006 г. на 59,6% произошла за счёт уменьшения степени выраженности факторов риска и только на 29,4% — за счёт лечебных мероприятий [4].

По итогам работы, которая стала первым этапом нашего исследования [8], выявлены: недостаточный уровень внимания врачей к фиксации информации о поведенческих факторах риска, уровнях липидов крови и глюкозы, а также крайне низкая частота рекомендаций специалистов по коррекции образа жизни, включая питание и физическую активность.

**Цель исследования** — проанализировать в динамике за пятилетний период степень внимания врачей-кардиологов к основным модифицируемым факторам риска ССЗ и частоту рекомендаций по их немедикаментозной коррекции у популяции пациентов со стабильной стенокардией на примере амбулаторного кардиологического учреждения г. Москвы.

### Материалы и методы

Проведено двухэтапное ретроспективное исследование. Предметом изучения являлись амбулаторные карты пациентов, отобранные случайным образом. В первое исследование было включено

2915 пациентов, во второе — 1633 пациента со стабильной стенокардией. Данные из медицинской документации переносились в разработанную индивидуальную регистрационную карту, а затем в электронную базу данных. Каждому пациенту был присвоен уникальный идентификационный номер. Амбулаторные карты анализировали на предмет фиксации врачами информации о следующих модифицируемых факторах риска: курение, употребление алкоголя, нездоровое питание, недостаточная физическая активность, избыточная масса тела, артериальная гипертензия и сахарный диабет. Далее изучали частоту рекомендаций пациентам по немедикаментозной коррекции выявленных факторов риска. Полученные результаты обоих этапов исследования оценивали в динамике. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы PASWStatistics 22. Статистическую оценку значимости различий осуществляли при помощи критерия  $\chi^2$ -квадрат. Данные считали достоверными при значении уровня  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В первую очередь представлялось интересным сравнить демографические и анамнестические характеристики популяции больных стабильной стенокардией на обоих этапах нашего исследования. Среди пациентов изучаемой популяции по-прежнему преобладали женщины (66,4% — на первом этапе и 57,6% — на втором этапе;  $p < 0,05$ ), однако спустя 5 лет возросло количество мужчин (42,4% против 33,5%;  $p < 0,05$ ). Средний возраст пациентов составил  $65,73 \pm 9,10$  лет и  $66,78 \pm 9,46$  лет на первом и втором этапах исследования, соответственно. У большинства пациентов достоверно чаще на втором этапе имели место сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия (93,9% против 91,7%), хроническая сердечная недостаточность (76,8% против 53,6%), сахарный диабет (21,9% против 13,7%). Настораживает значительное увеличение числа пациентов с таким мощным фактором риска ССЗ как сахарный диабет.

Сравнительный анализ показал, что за пятилетний период отмечается положительная динамика в отношении внимания врачей-кардиологов к ряду модифицируемых факторов риска. В медицинской документации достоверно чаще стала фиксироваться информация о поведенческих факторах риска: статус курения (27,6 против 2,4%), соблюдение диеты (2,3 против 1,3%), отношение к алкоголю (21,5 против 0,3%) и физическая активность (1 против 0,2%). При этом практически не выявлено изменений в отражении в амбулаторных картах антропометрических параметров, позволяющих оценить индекс массы тела пациента (15,7 против 13,6%). Несмотря на очевидные положительные тенденции

в вопросе внимания врачей к поведенческим факторам риска, в целом контроль данных факторов остаётся на низком уровне. Данный факт не может не настораживать, ведь эффективная коррекция поведенческих факторов риска в масштабах популяции явилась одним из значимых методов существенного снижения смертности, наблюдавшегося в XX—XXI веках в западных странах [4]. Так, например, доказано, что у лиц, отказавшихся от курения, средняя продолжительность жизни приближается к таковой у никогда не куривших, а регулярная физическая активность уменьшает общую и кардиоваскулярную смертность более чем на 30% [5].

Интересно, что полученные нами данные согласуются с результатами исследования EUROASPIRE IV, где также при анализе записей в историях болезни как у российских пациентов, так и в общей популяции исследования, были выявлены существенные пробелы в фиксации факторов риска развития ССЗ. Так, информация о массе тела отсутствовала более чем у 1/3 больных, у каждого пятого пациента — информация о статусе курения [9].

По результатам нашего исследования, степень внимания врачей к уровню артериального давления за 5 лет практически не изменилась и оставалась высокой (97,9 против 96,4%), тогда как уровни общего холестерина и глюкозы крови стали фиксироваться достоверно чаще — 66,6 против 44,3% и 27,5 против 18,3%, соответственно. Особое внимание в рекомендациях по лечению стабильной стенокардии уделяется достижению целевых уровней не только общего холестерина, а также холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Серия эпидемиологических работ показала, что смертность от ССЗ достоверно выше в странах, где у населения уровни ХС ЛПНП более высокие [10]. Установлено, что на каждый 1 ммоль/л снижения уровня ХС ЛПНП можно добиться снижения относительного риска развития ССЗ на 22% [11]. Поэтому почти вдвое возросшая частота фиксации уровня ХС ЛПНП, по результатам нашего исследования (33,1 против 17,0%), несомненно является положительным моментом. Повысилось внимание врачей и к другим показателям липидного спектра. Так, существенно увеличилась частота фиксации уровней ХС ЛПВП (27,3 против 15,1%) и триглицеридов (49,5 против 35,7%).

У лиц, уже страдающих ССЗ, коррекция факторов риска должна обязательно входить в программу лечения и быть более агрессивной, чем у лиц без ССЗ [12]. Известно, что пациенты с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений нуждаются в гиполипидемической терапии. Однако это не исключает проведения у них модификации образа жизни, а наоборот, способствует повышению приверженности и эффективности терапии в целом [13, 14].

Анализ врачебных рекомендаций по коррекции факторов риска в нашем исследовании выявил достоверное повышение частоты рекомендаций по соблюдению диеты (66,6 против 50,1%), что является положительным аспектом, так как питание — мощный фактор воздействия на организм человека на протяжении всей жизни, который может стать как фактором риска развития хронических заболеваний, так и значимой протективной мерой [5].

Отмечалось достоверное увеличение рекомендаций по самостоятельному контролю уровня артериального давления (СКАД) (15,8 против 3,3%). Показатели артериального давления (АД), полученные в домашних условиях, могут стать ценным дополнением при диагностике артериальной гипертензии и контроле за эффективностью её лечения. Величины АД, полученные при СКАД, позволяют точнее судить о прогнозе сердечно-сосудистых осложнений, а также улучшают приверженность пациентов к лечению [15].

Рекомендации по физической активности достоверно снизились (14,9 против 23,5%), что является критичным, так как, по данным исследования EUROASPIRE III [16], IV [9], российские пациенты крайне редко занимались физическими упражнениями с целью повышения своей тренированности.

Несмотря на значительный вклад курения в смертность от ССЗ, врачебные рекомендации по отказу от курения были зафиксированы у весьма ограниченного количества пациентов на первом и втором этапах нашего исследования — в 15,6 и 8,0% случаев, соответственно. Примечательно, что в исследовании ПЕРСПЕКТИВА (2009 г.) авторы также отмечают, что по сравнению с исследованием АТР (2001 г.) сократилось предоставление информации по отказу от курения [17]. Данные EUROASPIRE IV показали, что по частоте курения среди пациентов с ИБС наша страна находится на четвёртом месте в Европе и эффективность мероприятий по борьбе с курением была очень низкой. В российских центрах 81,9% курильщиков (по их словам) получили от врача устный совет отказаться от курения, у 51,6% — совет был зафиксирован письменно, однако, лишь 1 пациент получил конкретное направление на участие в специализированной программе помощи по отказу от курения [9]. В нашей популяции, исходя из медицинской документации, ни один пациент с зафиксированным статусом курения не получил направление на участие в специализированной программе или назначение фармакотерапии никотиновой зависимости.

Конечно, мы не можем исключить факта проведения врачом беседы с пациентом на предмет коррекции факторов риска, включая рекомендации по отказу от курения, диетическим и физическим аспектам в устной форме. В рамках нашего исследования данную информацию уточнить не представ-

лялось возможным, так как основным объектом изучения были амбулаторные карты. Для получения более точных данных по частоте предоставления врачебных рекомендаций по коррекции факторов риска целесообразным может быть проведение опросов пациентов на предмет получения ими данных рекомендаций и степени их понимания. Так, при параллельном опросе врачей и пациентов, проведенном *Ароновым Д.М. и соавт.* (2007 г.), врачи указывали на высокий процент предоставления рекомендаций, в том числе в письменном виде. Однако, по результатам опроса больных, было установлено, что процент получивших рекомендации, например, по вопросам физической активности и соблюдения диеты, составлял 23,8 и 46,1%, соответственно, а запомнили рекомендации «частично или хорошо» 39,5% [17].

#### Литература

1. *Шальнова С.А., Деев А.Д.* Тенденции смертности в России в начале XXI века (по данным официальной статистики). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011; 10 (6): 5—10.
2. *Шальнова С.А., Оганов Р.Г., СтезФ.Г., Форд Й.* Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. Кардиология. 2013; 53 (8): 28—33.
3. Здравоохранение в России — 2015. Федеральная служба государственной статистики. [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statisti cs/publications/catalog/doc\\_1139919134734](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statisti cs/publications/catalog/doc_1139919134734).
4. *Бойцов С.А.* Механизмы снижения смертности от ишемической болезни сердца в разных странах мира. Профилактическая медицина. 2013; 5: 9—19.
5. Комитет экспертов ВНОК. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. Кардиоваскулярная терапия и профилактика (приложение 2). 2011; 10 (6): 2—64.
6. *Абрамович С.Г.* Немедикаментозное лечение и профилактика ишемической болезни сердца: проблемы и перспективы. Сибирский медицинский журнал. 2005; 1: 91—96.
7. *Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я.* Эпидемиологию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики. Профилактическая медицина. 2009; 12: 3—7.
8. *Журавлев Р.И.* Вторичная профилактика и терапия стабильной стенокардии в лечебно-профилактических учреждениях амбулаторного типа г. Москвы (фармакоэпидемиологическое исследование). Дисс. канд. мед. наук. М.: 2010.
9. *Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А., Аушева А.К., Соколова А.Ю.* и др. Мониторинг вторичной профилактики ишемической болезни сердца в России и Европе: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE IV. Кардиология. 2015; 12: 99—107.
10. *Keys A., Menotti A., Aravanis C.* et al. Seven Countries Study. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. Prev Med 1984; 13 (2): 141—154.
11. *Ference B.A., Majeed F., Pennumetcha R.* et al. Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 × 2 factorial Mendelian randomization study. J Am Coll Cardiol 2015; 65(15): 1552—1561.
12. *Оганов Р.Г., Фомина И.Е.* Болезни сердца. Москва «Литтерра» 2006.
13. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (V пересмотр). Атеросклероз и Дислипидемии 2012; 4: 1—25.
14. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011; 32 (14): 1769—818.
15. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Кардиолог. вестн. 2015; 1: 3—30.
16. *Погосова Г.В., Оганов Р.Г., Колтунов И.Е.* и др. Мониторинг вторичной профилактики ишемической болезни сердца в России и странах Европы: результаты международного многоцентрового исследования EUROASPIRE III. Кардиология. 2011; 1: 34—40.
17. *Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г., Рудоманов О.Г., Путьлина А.С.* Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование ПЕРСПЕКТИВА (часть I). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010; 9 (6): 47—55.

#### Заключение

Успех вторичной профилактики во многом зависит от выявления и достаточной коррекции модифицируемых факторов риска. По результатам нашего исследования, отмечается некоторая положительная динамика, однако в целом степень внимания врачей к факторам риска продолжает оставаться недостаточной для осуществления эффективных профилактических мероприятий и возможно врачам первичного звена следует более внимательно подходить к информированию пациента о целесообразности менять его образ жизни и вредные привычки. Полученные результаты могут быть использованы при разработке образовательных программ для медицинских работников по улучшению навыков профилактического консультирования.

# Анализ структуры потребления антитромбоцитарных препаратов на российском фармацевтическом рынке: 2014—2016 гг.

Зырянов С.К., Думченко Е.В.

*Кафедра общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский Университет дружбы народов», г. Москва*

**Резюме.** В данной статье проанализирована структура российского фармацевтического рынка антитромбоцитарных препаратов в период 2014—2016 гг. 80% пациентов принимают дженерики клопидогрела, отдавая предпочтения препарату Зилт®. Среди оригинальных препаратов лидерами потребления в 2016 г. являются Плавикс® и Коплавикс® — 16%. В структуре потребления антитромбоцитарных препаратов на долю оригинальных препаратов в целом приходится порядка 60% потребления в стоимостном выражении, что составляет порядка 25% в упаковках. Через государственный сегмент проходят в основном дженерики клопидогрела (54% в стоимостном выражении и 85% — в натуральном), а это значит, большая часть оригинальных препаратов приобретается пациентами через розничную аптечную сеть, несмотря на их высокую стоимость.

**Ключевые слова:** исследование потребления лекарств, обзор потребления лекарственных средств, фармацевтический рынок, антитромбоцитарные препараты, тиклопидин, клопидогрел, тикагрелор, Россия

## Analysis of the structure of consumption of antiplatelet drugs in the Russian pharmaceutical market: 2014—2016

Zyryanov S.K., Dumchenko E.V.

Department of General and Clinical Pharmacology, Peoples' Friendship University of Russia, Russian Federation, Moscow

**Abstract.** This article analyzes the volume of the Russian pharmaceutical market of antiplatelet drugs in the period 2014-2016. 80% of patients take clopidogrel generics, giving preference to Zilt®. Among the original drugs, the leaders of consumption are Plavix® and Coplavix® — in 2016 year 16%. In the structure of consumption of antiplatelet drugs, the share of original drugs as a whole account for about 60% of consumption in value terms, which is about 25% in packs. Clopidogrel generics (54% in value terms and 85% in natural terms) pass through the state segment, which means that most of the original drugs are purchased by patients through the retail pharmacy network, despite their high cost.

**Keywords:** drug utilization research, survey of drug usage, survey of drug consumption, pharmaceutical market, antiplatelet drugs, ticlopidine, clopidogrel, ticagrelor, Russia

Автор, ответственный за переписку:

Думченко Екатерина Владимировна — аспирант, кафедра общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, г. Москва; e-mail: katrin010985@gmail.com

## Введение

По данным аналитической компании DSM Group фармацевтический рынок России не только входит в десятку крупнейших рынков мира, занимая 7-е место, но и является одним из наиболее быстрорастущих. Средний ежегодный прирост за период с 2008 по 2015 гг. составил 13% в рублёвом эквиваленте. Однако, несмотря на то что рынок продолжает расти в рублях, в долларах наблюдается падение и в 2014 г. (-9%), и в 2015 году (-32%). Такое падение привело к тому, что ёмкость рос-

сийского фармацевтического рынка в 2015 г. сравнима с показателями 2007—2008 гг. [10].

С конца 2014 г. в экономике России наблюдается спад, обусловленный девальвацией национальной валюты и международными санкциями, всё это привело к снижению темпов роста и покупательской способности населения. Эти отрицательные явления оказали своё влияние и на фармацевтический рынок России, что привело к ряду изменений, реализуемых Правительством РФ в сфере лекарственного обеспечения, это и регулирование цен на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

(ЖНВЛП), и внедрение политики импортозамещения в 2015—2016 гг. [1].

В этот экономический тяжёлый для страны период перед Министерством здравоохранения РФ была поставлена задача снизить смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так как Россия является одной из ведущих, среди индустриально развитых стран, по распространённости, смертности и инвалидизации от ССЗ, что наносит серьёзный экономический ущерб бюджету страны [2, 6].

На сегодняшний момент возникает вопрос: *Какое влияние оказал экономический кризис на рынок антитромбоцитарных препаратов в период 2014—2016 гг.?* Однако, не зная структуру их потребления: объём и характеристики применения, тенденции их использования и изменений стоимости на протяжении времени, сложно приступить к обсуждению рационального их использования или поиску путей улучшения практики их назначения, а также влиять на проистекающие из этого медицинские, социальные и экономические последствия [12], в частности на снижение смертности от ССЗ.

Для получения информации о структуре потребления антитромбоцитарных препаратов в период 2014—2016 гг. мы использовали данные, имеющиеся в отчётах аналитических компаниях DSM Group и IMS HEALTH RUSSIA [1, 7—11].

### Анализ структурных изменений фармацевтического рынка

Фармацевтический рынок России состоит из двух основных сегментов: коммерческого и государственного. Коммерческий сегмент фармацевтического рынка включает в себя продажи лекарственных препаратов (ЛП) и парафармацевтики через аптеки, а государственный сегмент фармацевтического рынка включает в себя продажи ЛП по программе льготного лекарственного обеспечения (ЛЛО), а также реализацию через лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ).

На рис. 1 и 2 представлена динамика объёма фармацевтического рынка России в 2014—2016 гг. в конечных ценах потребления без учёта продаж парафармацевтики [10, 11].

На основании представленных данных можно сделать вывод, что фармацевтический рынок лекарственных препаратов в России замедляет свой рост в рублёвом эквиваленте, достигая минимального прироста в 2016 г., увеличив свой объём на 71 млрд рублей за счёт розничного сегмента продаж. Объёмы продаж лекарств в натуральном выражении продолжили падать и в 2015—2016 гг., важно отметить, что падения данного показателя не наблюдалось с 2009 г. Чтобы изучить какие стороны фармацевтического рынка ЛП оказались наиболее уязвимыми в кризис, необходимо изучить структуру фармрынка.

Структура фармрынка России характеризуется стабильностью, доля госзакупок составляет 30,4% объёма рынка лекарств (с учётом парафармацевтики доля ниже — 25,5%), этот показатель не изменяется на протяжении последних пяти лет. Основной объём фармацевтического рынка ЛП — это продажи через аптеки, именно поэтому любые изменения в этом секторе наиболее значимо отражаются на рынке в целом.

Коммерческий сегмент ЛП показал в 2015, 2016 гг. одно из минимальных увеличений за последние 5 лет, когда значения приростов измерялись двухзначными величинами. В натуральном выражении потребление лекарств через аптечный канал сокращается уже второй год подряд и достигло показателей 2004—2005 гг. В 2016 г. коммерческий рынок лекарственных средств демонстрирует рост 8,8% в рублёвом эквиваленте и незначительный прирост на 3,4% в натуральном выражении [11].

В секторе государственных закупок политика государства остаётся прежней, и статьи, носящие социальный характер, не уменьшаются. В 2016 г. прирост сегментов ЛЛО и госпитальных закупок в рублёвом выражении остаётся на уровне 2015 г., однако значительно сократился (-13,7%) в натуральном выражении [3].

Давая характеристику рынку ЛП в России в период нарастающего экономического кризиса можно сделать вывод, что объём рынка прирастает минимально в диапазоне 9,9—6,7% (2015—2016 гг.), при этом сектор государственных закупок сохраняет объём финансирования, но из-за повышения цен и сокращения закупок ряда наименований ЛП позволяет закупить на 13,7% меньше упаковок в 2016 г. Стагнация рынка связана главным образом со снижением покупательской способности населения и как следствие снижения числа реализованных упаковок через аптеки и незначительного роста в рублёвом эквиваленте коммерческого сектора рынка ЛП.

В то же время, на фоне падения фармрынка России в период 2014—2016 гг., внимание Министерства здравоохранения РФ привлекла проблема высокой смертности от ССЗ среди населения, поэтому 2015 г. был объявлен годом борьбы с ССЗ. В связи с этим актуальным является анализ состояния рынка антитромбоцитарных препаратов в период 2014—2016 гг.

### Анализ структурных изменений рынка антитромбоцитарных препаратов

Группа антитромбоцитарных препаратов относится по АТС-классификации к группе В: Препараты, влияющие на кроветворение и кровь. Эта группа в структуре продаж за 2015 г. входит в десятку лидеров среди всех лекарственных средств и занимает 7,6% в стоимостном выражении и 9,1% в упаковках, располагаясь на седьмом месте. Вместе с тем, если

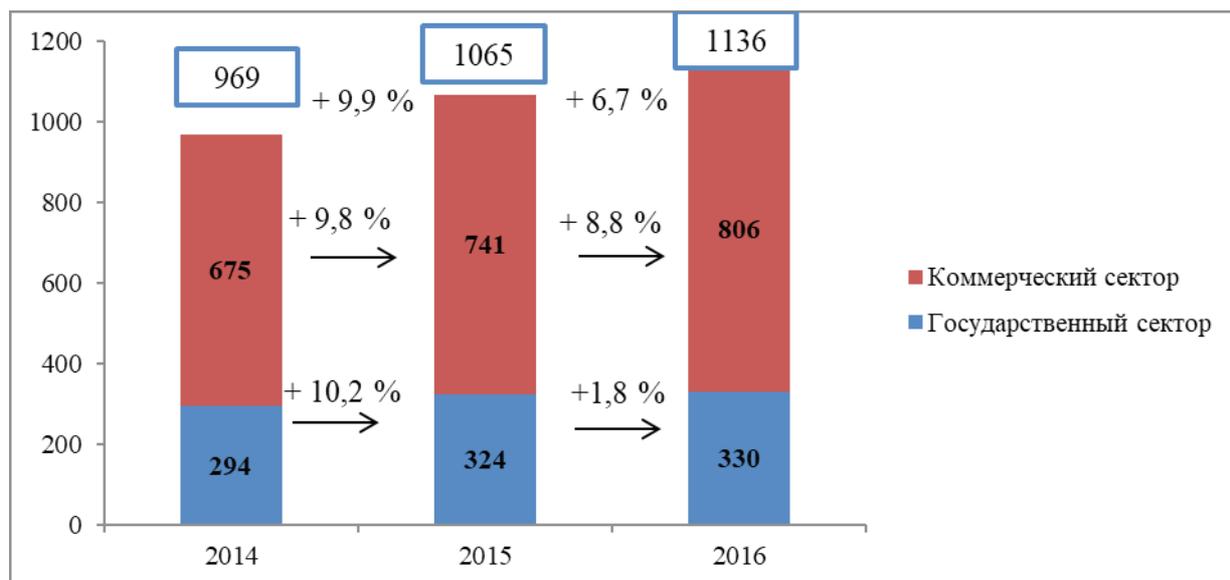


Рис. 1. Ёмкость и динамика изменений фармацевтического рынка лекарственных препаратов в ценах конечного потребления, млрд руб.

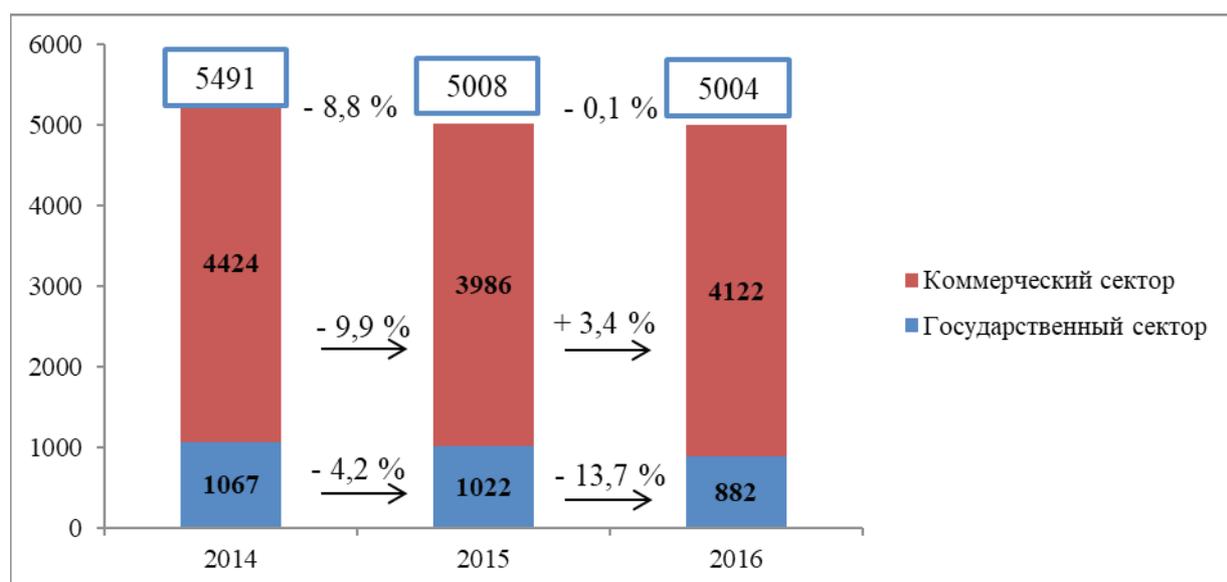


Рис. 2. Ёмкость и динамика изменений фармацевтического рынка лекарственных препаратов, млн упаковок

проанализировать сегмент госпитальных закупок, то группа препаратов, влияющих на кровь, находится на втором месте по итогам 2015 г., а в 2016 г. переместилась на третье место, оставаясь абсолютным лидером по числу закупленных упаковок, что ещё раз подтверждает высокий уровень интереса государства к профилактике последствий ишемической болезни сердца, занимающую лидирующую роль в структуре смертности [3, 5].

На рис. 3 и 4 представлена динамика объёма рынка антитромбоцитарных препаратов в 2014—2016 гг. в конечных ценах потребления [7—9].

Несмотря на стагнацию фармрынка потребление антиагрегантов в России увеличивается в 2014—2016

гг. как в натуральном, так и в стоимостном выражении. Объём государственного сектора находится в диапазоне 20—25% в стоимостном выражении, и только в 2016 г. его объём значительно вырос — до 38%. Основная доля потребления антитромбоцитарных препаратов приходится на коммерческий сектор. Последний в 2016 г. значительно сократил свой объём (-17,3%) в натуральном выражении, что может быть следствием улучшения льготного обеспечения населения антитромбоцитарными препаратами.

В отличие от коммерческого сегмента, где объёмы реализации зависят от спроса и платёжеспособности населения, закупки в ЛПУ и ЛЛО связаны с возможностями государственного финансирования. Так,

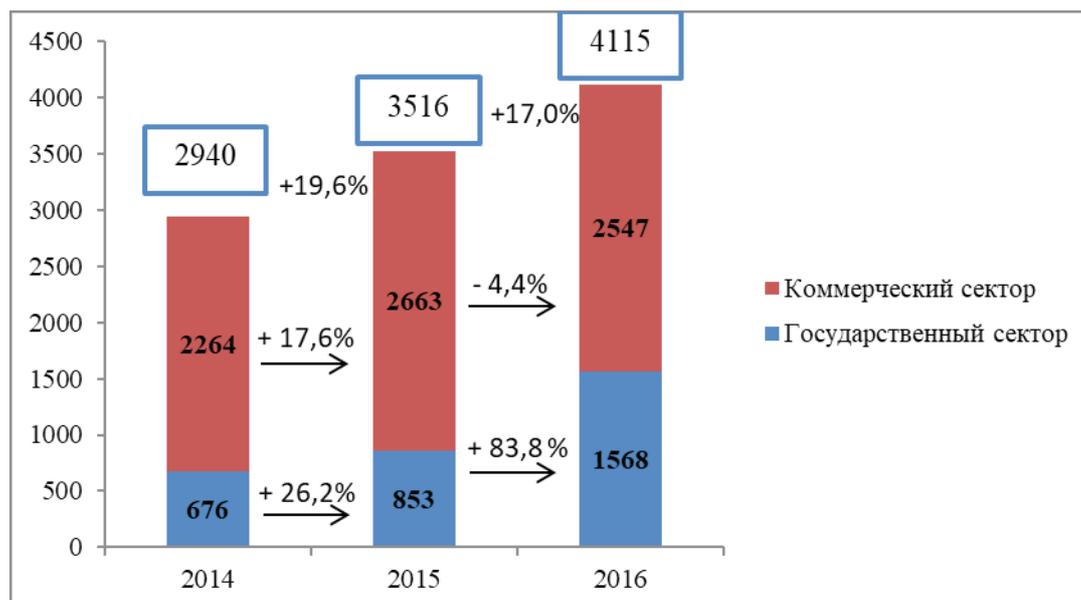


Рис. 3. Ёмкость и динамика изменений фармацевтического рынка антитромбоцитарных препаратов в ценах конечного потребления (млн руб.)

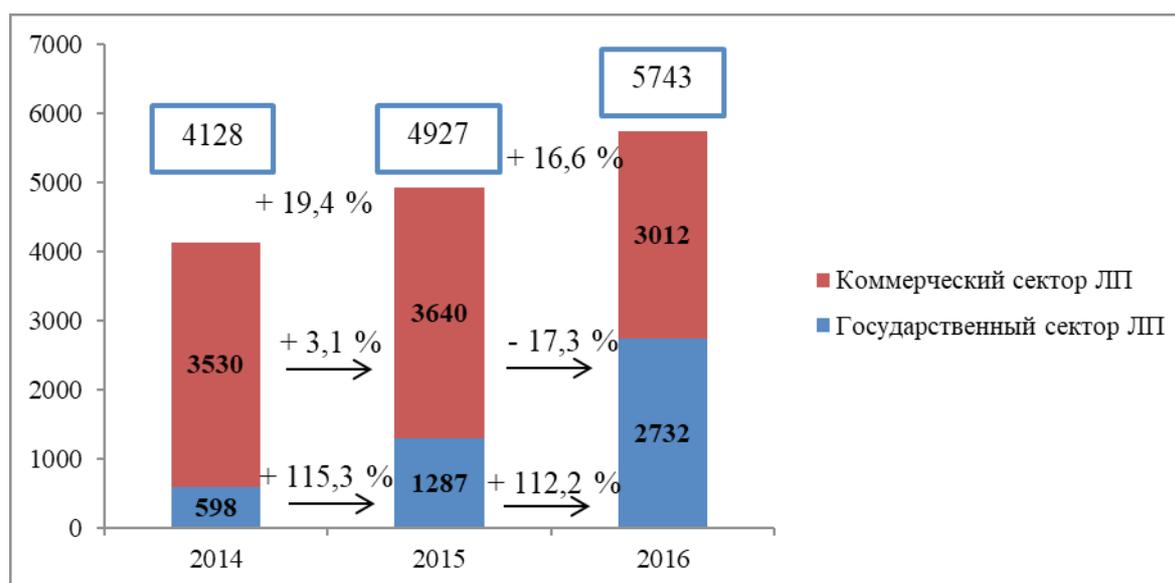


Рис. 4. Ёмкость и динамика изменений фармацевтического рынка антитромбоцитарных препаратов (тыс упаковок в пересчёте на 28 таблеток в упаковке)

в 2015 г. этот сектор увеличил свой объём на 26,2% по сравнению с 2014 г. в стоимостном эквиваленте и на 115,3% — в натуральном выражении, что подтверждает государственную поддержку этого сектора рынка. В 2016 г. эта тенденция сохранилась, за два года объём государственного сектора вырос в 4,5 раза в натуральном выражении и в 2 раза в стоимостном выражении, что ещё раз подтверждает интерес государства в обеспечении этой категории граждан антитромбоцитарными препаратами с целью предотвращения повторных событий и снижения смертности.

#### Структура потребления антитромбоцитарных препаратов в натуральном и стоимостном выражении

На российском фармацевтическом рынке присутствуют следующие антитромбоцитарные препараты из группы блокаторов P2Y12-рецепторов — это тиклопидин, клопидогрел и тикагрелор. Тиклопидин представлен оригинальным препаратом Тиклид® (Франция, Sanofi-Aventis) и 1 дженериком (Индия, «Ипка Лабораториз Лимитед»). С 2014 г. тиклопидин ограниченно используется в России, доля рынка его настолько мала, что она не фиксируется в отчётах IMS HEALTH RUSSIA, данные его продаж мы

не включаем в анализ. Клопидогрел представлен на рынке под брендом оригинального препарата Плавикс® (Франция, Sanofi-Aventis) и 29 дженериками. Кроме этого, существует комбинация клопидогрела с ацетилсалициловой кислотой под брендом Коплавикс® (Франция, Sanofi-Aventis). Тикагрелор зарегистрирован в России в октябре 2011 г. и представлен под брендом Брилинта® (Швеция, AstraZeneca). Таким образом, рынок антитромбоцитарных препаратов группы блокаторов P2Y12-рецепторов в России представлен 3 оригинальными препаратами (Плавикс®, Коплавикс®, Брилинта®) и 30 брендированными и небрендированными дженериками [4].

Согласно отчётам IMS HEALTH RUSSIA за 2014–2016 гг., можно сделать вывод, что в стоимостном выражении доминирующую позицию занимают оригинальные препараты (60% рынка), когда как большинство населения, порядка 80%, продолжают принимать дженерические препараты клопидогрела [7–9].

Лидерами потребления на рынке антиагрегантов в стоимостном выражении на протяжении 3 лет яв-

ляются бренды Плавикс®, Зилт® и Брилинта®, а в натуральном выражении это Зилт®, Плагрил® и небрендированный клопидогрел.

Наиболее быстрорастущий бренд на протяжении трёх лет — это Брилинта®, его продажи растут как в стоимостном, так и натуральном выражении. В 2014–2016 гг. также растут быстрее рынка продажи небрендированного клопидогрела — Плагрил®, благодаря снижению стоимости в 2016 г. на «большие» упаковки Плавикса® и Коплавикса® их потребление в натуральном выражении возросло (табл. 1, 2).

### Основные выводы

Исследование фармацевтического рынка России за период 2014–2016 гг. выявило отрицательную динамику в натуральном потреблении лекарственных средств, это повлекло незначительный рост в стоимостном выражении (не более 10%). На этом фоне рынок антитромбоцитарных препаратов в 2014–2016 гг. демонстрирует рост как в стоимостном, так

Таблица 1

Динамика объёма потребления антитромбоцитарных препаратов в 2014–2016 гг., млн руб.

| № | Торговое название | 2014         | 2015         | 2016         | Изменения рынка 2015/ 2014 | Изменения рынка 2015/ 2016 | Доля рынка |       |       |
|---|-------------------|--------------|--------------|--------------|----------------------------|----------------------------|------------|-------|-------|
|   |                   |              |              |              |                            |                            | 2014       | 2015  | 2016  |
| 1 | Плавикс®          | 1 217,5      | 1 157,5      | 1 246,1      | -4,9%                      | 7,7%                       | 41,4%      | 32,9% | 30,3% |
| 2 | Зилт®             | 547,4        | 635,6        | 613,8        | 16,1%                      | -3,4%                      | 18,6%      | 18,1% | 14,9% |
| 3 | Брилинта®         | 220,5        | 555,9        | 922,3        | <b>152,1%</b>              | <b>65,9%</b>               | 7,5%       | 15,8% | 22,4% |
| 4 | Коплавикс®        | 351,5        | 342,1        | 404,0        | -2,7%                      | 18,1%                      | 11,9%      | 9,7%  | 9,8%  |
| 5 | Клопидогрел®      | 194,5        | 315,8        | 383,8        | <b>62,4%</b>               | <b>21,5%</b>               | 6,6%       | 9,0%  | 9,3%  |
| 6 | Лопирел®          | 165,6        | 215,6        | 203,7        | 30,2%                      | -5,5%                      | 5,6%       | 6,1%  | 5,0%  |
| 7 | Плагрил®          | 147,3        | 211,4        | 262,4        | <b>43,5%</b>               | <b>24,1%</b>               | 5,0%       | 6,0%  | 6,4%  |
| 8 | Другие            | 95,8         | 82,4         | 79,3         | -14,0%                     | -3,7%                      | 3,2%       | 2,3%  | 1,9%  |
|   | <b>Всего:</b>     | <b>2 940</b> | <b>3 516</b> | <b>4 115</b> | <b>19,6%</b>               | <b>17,1%</b>               | 100%       | 100%  | 100%  |

Таблица 2

Динамика объёма потребления антитромбоцитарных препаратов в 2014–2016 гг., в упаковках, пересчитанных на №28, тыс упаковок

| № | Торговое название | 2014         | 2015         | 2016         | Изменения рынка 2015/ 2014 | Изменения рынка 2016/ 2015 | Доля рынка |       |       |
|---|-------------------|--------------|--------------|--------------|----------------------------|----------------------------|------------|-------|-------|
|   |                   |              |              |              |                            |                            | 2014       | 2015  | 2016  |
| 1 | Зилт®             | 1 108        | 1 247        | 1 308        | 12,5%                      | 4,9%                       | 27,5%      | 26,3% | 22,8% |
| 2 | Плагрил®          | 706          | 891          | 987          | 26,2%                      | 10,8%                      | 17,6%      | 18,8% | 17,2% |
| 3 | Клопидогрел®      | 483          | 796          | 1 153        | <b>64,8%</b>               | <b>44,8%</b>               | 12,0%      | 16,8% | 20,1% |
| 4 | Лопирел®          | 639          | 684          | 632          | 7,0%                       | -7,5%                      | 15,9%      | 14,4% | 11,0% |
| 5 | Плавикс®          | 635          | 567          | 685          | -10,7%                     | 20,9%                      | 15,7%      | 11,9% | 11,9% |
| 6 | Брилинта®         | 192          | 357          | 523          | <b>85,9%</b>               | <b>46,4%</b>               | 2,4%       | 3,8%  | 9,1%  |
| 7 | Коплавикс®        | 173          | 169          | 233          | -2,3%                      | <b>37,6%</b>               | 4,3%       | 3,6%  | 4,1%  |
| 8 | Другие            | 191          | 217          | 221          | 13,6%                      | 2,0%                       | 4,8%       | 4,6%  | 3,9%  |
|   | <b>Всего:</b>     | <b>4 128</b> | <b>4 927</b> | <b>5 743</b> | <b>19,4%</b>               | <b>16,6%</b>               | 100%       | 100%  | 100%  |

и натуральном выражении. Драйвером роста выступает государственный сектор, который впервые в 2016 г. вытеснил часть коммерческого сектора в натуральном выражении, это может быть связано со стремлением государства предоставить возможность пациентам льготного получения антитромбоцитарных препаратов.

Потребительские предпочтения на рынке антитромбоцитарных препаратов склоняются в пользу дженерических препаратов в силу их ценовой доступности: 80% пациентов принимают дженерики клопидогрела, отдавая предпочтения препарату Зилт®. Среди оригинальных препаратов лидерами потребления являются Плавикс® и Коплавикс®: по состоянию на 2016 г., 16% больных принимают именно эти препараты. Однако тикагрелор (Брилинта®),

исходя из динамики потребления последних 3 лет и международных рекомендаций, отдающих ему предпочтение, имеет возможность в 2017 г. сравняться в потреблении с оригинальными препаратами клопидогрела.

Таким образом, в структуре потребления антитромбоцитарных препаратов на долю оригинальных препаратов в целом приходится порядка 60% потребления в стоимостном выражении, что составляет порядка 25% в упаковках. Через государственный сегмент проходят в основном дженерические препараты клопидогрела (54% в стоимостном выражении и 85% в натуральном выражении), а это значит, большая часть оригинальных препаратов приобретается пациентами через розничную аптечную сеть, несмотря на их высокую стоимость.

#### Литература

1. Аналитический отчет «Тенденции и практические аспекты развития российского фармацевтического рынка [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <https://www2.deloitte.com/ru/ru/pages/life-sciences-and-healthcare/articles/russian-pharmaceutical-industry-2015.html> (дата обращения: 15.10.2016).
2. Атлас здоровья в Европе — WHO/Europe — World Health Organization [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf) (дата обращения: 10.08.2016).
3. Государственные закупки лекарственных средств. DSM Group [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.dsm.ru/news/343/> (дата обращения: 5.12.2016).
4. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. Режим доступа: [grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx](http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx) (дата обращения 12.05.2016).
5. Здравоохранение в России. Статистический сборник. М.: Росстат, 2015; 175.
6. Мировая статистика здравоохранения отчет ВОЗ за 2016 год [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/en/](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/en/) (дата обращения: 10.08.2016).
7. Показатели фармацевтического рынка антитромбоцитарных препаратов за 2014. IMS Market share chart [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.imshealth.com> (дата обращения: 21.09.2016).
8. Показатели фармацевтического рынка антитромбоцитарных препаратов за 2015. IMS Market share chart [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.imshealth.com> (дата обращения: 21.09.2016).
9. Показатели фармацевтического рынка антитромбоцитарных препаратов за 2016. IMS Market share chart [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.imshealth.com> (дата обращения: 10.05.2017).
10. Фармацевтический рынок России. Итоги 2015 года: аналитический обзор. DSM Group [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.dsm.ru/docs/analytics/Annual\\_report\\_2015\\_DSM\\_web.pdf](http://www.dsm.ru/docs/analytics/Annual_report_2015_DSM_web.pdf) (дата обращения: 15.10.2016).
11. Фармацевтический рынок России. Итоги 2016 года: аналитический обзор. DSM Group [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://dsm.ru/docs/analytics/Annual\\_Report\\_2016\\_rus.pdf](http://dsm.ru/docs/analytics/Annual_Report_2016_rus.pdf) (дата обращения: 15.04.2017).
12. Чеберда А.Е. Исследования потребления лекарственных средств. Качественная клиническая практика. 2017; 1: 42—45.

# Клинические и фармакоэкономические аспекты изменения анти-ФНО терапии по немедицинским причинам

Гущина Ю.Ш., Зырянов С.К., Орлихина И.А.

Кафедра общей фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский Университет дружбы народов», Москва

**Резюме.** Замена использования одного лекарственного средства на другое в пределах одного класса может быть обусловлена как медицинскими показаниями, такими как низкая эффективность терапии, так и немедицинскими факторами, например, выбором менее дорогостоящего лекарственного препарата. В данной статье рассмотрены имеющиеся на сегодняшний день данные о влиянии немедицинских переключений на клинические и фармакоэкономические показатели терапии анти-ФНО препаратами.

**Ключевые слова:** анти-ФНО терапия, немедицинское переключение терапии, биопрепараты, биоаналоги

## Clinical and pharmacoeconomic aspects of anti-TNF therapy change for medical reasons

Gushchina U.S., Zyryanov S.K., Orlikhina I.A.

Department of General Pharmacology and Clinical Pharmacology,  
Peoples' Friendship University of Russia, Russian Federation, Moscow

**Abstract.** The substitution of one drug for another within one class can be caused by both medical indications, such as low therapeutic efficacy, and by non-medical factors, for example, by choosing a less expensive drug. In this article, the available data on the impact of non-medical switching on the clinical and pharmacoeconomic indices of anti-TNF therapy with drugs are considered.

**Keywords:** anti-TNF therapy, non-medical therapy switching, biologics, bioanalogs

Автор, ответственный за переписку:

Гущина Юлия Шамилевна — к. фарм. н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии «Российского университета дружбы народов», г. Москва; e-mail: gushchina@mail.ru

## Введение

«Немедицинское переключение» можно в широком смысле определить, как изменение проводимой пациенту терапии на альтернативную, по причинам, не связанным с клинической неэффективностью, возникновением нежелательных побочных реакций (НПР) или непереносимостью терапии пациентом, без участия лечащего врача [1, 2]. Наиболее часто немедицинские переключения терапии ассоциированы с переводением на более удобную для приёма пациента лекарственную форму (более удобные формы обычно дороже, что находится в противоречии со следующим тезисом) или попыткой снизить затраты на лекарственные средства (ЛС). Так, ряд исследований продемонстрировал, что при наличии альтернативных вариантов терапии чаще всего предпочтение отдаётся менее дорогому ЛС [3—8]. Однако, несмотря на то, что при немедицинском переключении терапии может достигаться снижение целевых расходов

на приобретение конкретного ЛС или же уменьшение собственных затрат пациента, такое изменение терапии может иметь непредсказуемые последствия в отношении эффективности терапии, приверженности пациента к терапии и экономических показателей здравоохранения в целом [9, 10]. Так, в исследовании Cote и Petersen из 569 опрошенных врачей 77% сообщили, что у их пациентов наблюдалось снижение эффективности терапии после её изменения по немедицинским причинам, 45% врачей отметили увеличение частоты побочных эффектов, и более половины респондентов сообщили о том, что периодически были вынуждены назначать дополнительную терапию для коррекции возникших неблагоприятных побочных эффектов, возникших в связи с немедицинским переключением терапии [11].

Помимо непосредственно наблюдающегося негативного влияния на состояние пациента, немедицинские переключения также могут приводить к ограничению возможности выбора терапии у пациентов в

дальнейшем. Особенно это актуально в отношении переключения терапии между генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) — оригинальными биопрепаратами и биосимилярами — в случае которых немедицинские переключения могут приводить к образованию антител, нейтрализующих белок действующего вещества препарата, и у пациентов возрастает риск резистентности как биоаналогу, так и к изначально эффективному оригинальному биопрепарату [12]. В связи с этим существует понятие «био-наивных» пациентов, т.е. не получавших прежде терапию ГИБП, такие пациенты, как правило, дают лучший отклик на назначаемую терапию биопрепаратами [13].

Проблема заключается в том, что биосимиляр не является копией оригинального биологического лекарственного препарата (ЛП), так как по отношению к нему не может быть ни доказана, ни подтверждена (подтверждение, к сожалению, регуляторные органы дают) полная аналогичность воздействия на пациента (и вероятно для всех показаний). Регулирующие органы в Европе, США и некоторых других странах определили критерии понятия «биосимиляр», но однозначных подходов по отношению к возможности замены биологических ЛП биоподобными препаратами не выработано. Наиболее часто указывается, что биосимиляры должны иметь сходные с оригинальным биопрепаратом спецификации (т.к. требуется не просто сходство, а попадание в определённый диапазон значений по каждому параметру) физико-химических и биологических параметров, а также клинически сопоставимый профиль эффективности и безопасности. Это связано с тем, что в силу сверхсложной структуры и особенностей производства ГИБП требуют отдельных методов контроля качества и особого подхода к оценке возможности их замены [14–16]. Нормативно-правовая база по взаимозаменяемости оригинальных биопрепаратов и биосимиляров в России пока не проработана, несмотря на то что в ФЗ №61 «Об обращении лекарственных средств» в текущей редакции было введено определение понятия «биоаналог», однако нет специальных требований к регистрации и обращению биоподобных препаратов [17].

При этом важнейшей проблемой является то, что при анализе результатов клинических исследований с помощью метаанализа частота НПР при исполь-

зовании ГИБП значительно ниже, чем при обсервационных исследованиях в реальной клинической практике. Таким образом, важнейшим направлением является отслеживание безопасности биологических ЛП, в связи с чем, согласно действующим директивам Евросоюза, возрастает ответственность службы фармаконадзора особенно в отношении дополнительного пострегистрационного мониторинга возникающих НПР [18–19].

В связи с этим представляется важным рассмотреть в данной статье как клинические, так и фармакоэкономические аспекты изменения терапии биопрепаратами по немедицинским причинам.

Одной из наиболее часто назначаемых с использованием биопрепаратов, является анти-ФНО терапия, направленная на ингибирование фактора некроза опухоли и являющаяся важной составляющей лечения таких аутоиммунных заболеваний, как ревматоидный артрит (РА), псориаз и псориагический артрит, анкилозирующий спондилит (АС) и воспалительные заболевания кишечника, которые включают в себя болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) [20, 21]. Высокая частота заболеваемости и смертности, низкие показатели качества жизни пациентов характеризуют эти шесть заболеваний, главной целью терапии которых является достижение стойкой ремиссии и максимальное улучшение качества жизни пациентов [22–24].

Использование ГИБП в связи с высокой стоимостью препаратов в значительной мере влияет на «груз болезни», связанный с аутоиммунными заболеваниями. Так, тремя из шести наиболее продаваемых рецептурных лекарственных препаратов (ЛП) в США в 2015 г. являлись биопрепараты, используемые для лечения аутоиммунных заболеваний. При этом расходы на ЛП для лечения аутоиммунных заболеваний составляют до 20% всех расходов на ЛС различных групп [25–26]. Затраты на терапию данных заболеваний являются высокими и увеличиваются с серьёзностью заболевания [27–28]. Так, только в США затраты на терапию РА и БК составили 19,3 млрд \$ (2005 г.) и 10,9–15,5 млрд \$ (2008 г.), соответственно [29].

Несмотря на то, что современные анти-ФНО препараты обладают схожим механизмом действия, блокируя эффекты провоспалительных цитокинов, они

Таблица 1

Свойства основных анти-ФНО препаратов

| Название ЛС  | Класс/структура  | Мишень                |
|--------------|--|-----------------------|
| Адалimumаб   | Человеческие моноклональные антитела (IgG1κ)   | ФНО-α                 |
| Этанерцепт   | Молекулы человеческого растворимого рецептора ФНО-α, соединённые с Fc-фрагментом человеческого (IgG1κ) | ФНО-α и лимфотоксин-α |
| Голimumаб    | Человеческие моноклональные антитела (IgG1κ)   | ФНО-α                 |
| Инфликсимаб  | Мышиные / человеческие химерные моноклональные антитела  | ФНО-α                 |
| Цертолизумаб | Пегилированный Fab'-фрагмент человеческого моноклонального антитела (IgG1κ)                            | ФНО-α                 |

обладают различными характеристиками, что делает возможным приём альтернативных анти-ФНО препаратов у одного и того же пациента. Различия в химической структуре, биодоступности, фармакокинетике, иммуногенность и специфичность связывания препаратов данной группы способствует тому, что пациент, который не реагирует на один антагонист ФНО, может ответить на терапию другим ГИБП [30, 32].

Наиболее важные отличия между антагонистами ФНО представлены более подробно в табл. 1.

Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA, США) для лечения вышеупомянутых шести аутоиммунных заболеваний были одобрены анти-ФНО препараты: адалимумаб и инфликсимаб [33—34]; этанерцепт показан при РА, псориазе и псориазическом артрите [35]; цертолизумаб пегол применяется в лечении РА, псориазического артрита, АС и БК [36], а голимумаб при РА, псориазическом артрите, АС и ЯК [37].

Высокая эффективность антагонистов ФНО адалимумаба и инфликсимаба в терапии РА, АС, псориазического артрита и воспалительных заболеваниях кишечника (БК, ЯК) была подтверждена во многих рандомизированных контролируемых исследованиях [38—42].

Для пациентов, у которых не удаётся достичь необходимого эффекта при первоначальном применении анти-ФНО препарата, в качестве альтернативы следует назначить ГИБП с другими механизмами действия, например, абатацепт, тоцилизумаб (уровень доказательности А), или другой анти-ФНО препарата (уровень доказательности В), или тофацитиниб (уровень доказательности В); у пациентов, не получавших метотрексат, следует назначить оптимальную дозу этого препарата (уровень доказательности С) [43]. Несколько профессиональных ассоциаций, в том числе Американский колледж ревматологии (ACR), Европейская антиревматическая лига (EULAR) и ряд других экспертных групп, основываясь на фактических данных, полученных в исследованиях, рекомендуют в случае неэффективности при первичном приёме анти-ФНО препарата или плохой его переносимости заменить его на другой ингибитор ФНО- $\alpha$  или ГИБП с другим механизмом действия [44—46].

Переключение между анти-ФНО препаратами считается возможным при наличии клинических показаний к этому, однако постоянный рост расходов на здравоохранение и существенный вклад в этот процесс расходов на биопрепараты способствует повышению частоты изменения терапии по немедицинским показаниям на фоне эффективной анти-ФНО терапии [47—48]. При этом реальные экономические преимущества изменения терапии по немедицинским показаниям и последствия для здоровья пациентов, получающих терапию антагонистами ФНО, пока ещё изучены недостаточно [49].

Для интерпретации результатов исследований необходимы чёткие критерии оценки эффективности терапии при РА. Одним из критериев оценки активности заболевания является индекс активности болезни, который вычисляется по результатам исследования 28 суставов (DAS28), который представляет собой комбинацию отдельных показателей активности [50]. Изменение в динамике на 1,2 балла для DAS28 считается значительным, но для хорошего ответа на лечение, по критериям Европейской антиревматической лиги (EULAR), необходимо одновременное достижение низкой активности заболевания (соответственно  $<2,6$  и  $<3,2$ ) [51]. В настоящее время, однако, широко используются и другие индексы, такие как SDAI (simplified disease activity index) и CDAI (clinical disease activity index).

Для DAS28 активность болезни интерпретируется как:

- ремиссия —  $DAS28 < 2,6$ ;
- низкая активность —  $2,6 \leq DAS28 < 3,2$ ;
- умеренная активность —  $3,2 \leq DAS28 \leq 5,0$ ;
- высокая активность —  $DAS28 > 5,1$ .

Также существует показатель оценки функциональной активности больных с помощью опросника состояния здоровья HAQ (Health Assessment Questionnaire) (рис. 1), учитывающего функциональный индекс нарушения жизнедеятельности [52].

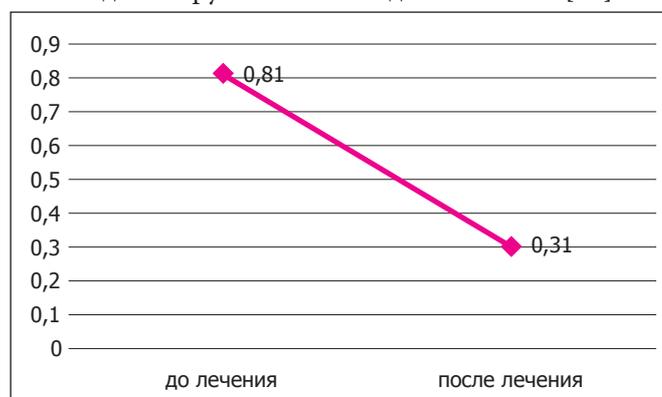


Рис. 1. Динамика HAQ

Фактические данные исследований переключения терапии ингибиторами ФНО по немедицинским причинам у пациентов, отвечающих на терапию, являются весьма ограниченными.

В исследовании *Laas и др.*, которое проводилось в Финляндии, приняло участие 49 пациентов, которые были переключены с терапии инфликсимабом на терапию этанерцептом [53]. В подгруппе из 23 пациентов, которые имели хороший отклик на терапию инфликсимабом и изменили терапию по немедицинским причинам, было отмечено увеличение DAS28 на 0,4; у пациентов, изменивших терапию в связи с побочными эффектами, было отмечено статистически значимое снижение в DAS28 от -1,2 ( $p=0,023$ ) и -1,3 ( $p=0,048$ ), соответственно.

Важными представляются результаты американского исследования, целью которого было оценить уровень затрат, связанных с изменением терапии по немедицинским причинам среди пациентов, получающих анти-ФНО терапию [54]. В ходе исследования в электронной базе данных (Humedica 2007—2013) были отобраны пациенты ( $\geq 18$  лет), которые получают анти-ФНО терапию для таких заболеваний, как РА, псориаз, АС, БК или ЯК. Специальный алгоритм Natural Language Processing (NLP) использовался для поиска в электронных записях врачей причин изменения анти-ФНО терапии, связанных со стоимостью терапии, страхованием, побочными эффектами или же недостаточной эффективностью проводимой терапии. Исследуемая когорта была разделена на 2 группы пациентов: подгруппа с изменением анти-ФНО терапии по немедицинским показаниям (группа НМП,  $n=158$ ) и группу контроля ( $n=4\ 804$ ). В группу НМП входили пациенты со стабильным течением заболевания за 90-дневный базовый период (то есть, отсутствие изменения анти-ФНО терапии в связи с побочными эффектами или недостаточной эффективностью, отсутствие госпитализаций и обращений к неотложной помощи), показания для переключения которых на другой анти-ФНО препарат были связаны со стоимостью лечения или условиями страхования.

Контрольная группа включала в себя пациентов со схожими с группой контроля основными характеристиками, включая тип заболевания, начальную анти-ФНО терапию, пол и возраст пациентов, которые не изменяли свою терапию в 90-дневный базовый период.

Затраты на амбулаторное лечение и изменения анти-ФНО терапии вследствие побочных эффектов и недостаточной эффективности сравнивали между группой НМП и группой контроля в течение 30 дней, 90 дней и 1 года после контрольной точки (точки изменения терапии по немедицинским причинам). Для определения затрат на амбулаторное лечение проводилась оценка:

- 1) среднего количества амбулаторных посещений пациентов;
- 2) процента пациентов с количеством амбулаторных посещений  $\geq 1$ ; для оценки изменения анти-ФНО терапии вследствие побочных эффектов и отсутствия эффективности вычислялся процент пациентов с частотой изменения терапии  $\geq 1$ .

Большинство пациентов среди исследуемой популяции имели диагноз РА, что составило 65% в группе НМП и 76% в контрольной группе; пациенты с БК или ЯК составили 6% в группе НМП и 3% в группе контроля, соответственно. По данным исследования, наиболее часто назначаемыми препаратами в обеих группах стали адалимумаб и этанерцепт. Обращение

за медицинской помощью в течение 1-годичного периода исследования случалось чаще в группе НМП; среднее количество посещений клиники составило 13,0 для группы НМП и 5,8 для контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Анализ 30- и 90-дневных результатов дали сходные результаты.

Интересные результаты проведённого в США исследования, посвящённого влиянию переключения с терапии ингибитором ФНО адалимумабом (ADA) на другие ингибиторы ФНО парентерального введения (цертолизумаб, голимумаб, этанерцепт или устекинумаб) на общий уровень затрат по ведению пациентов с РА, псориазом, ПА, АС, или БК [55]. На основе базы данных Optum Insight была сформирована выборка взрослых пациентов, у которых в период  $\geq 90$  дней наблюдалось стабильное течение заболевания на фоне терапии адалимумабом. Пациенты, которые впоследствии перешли на другой анти-ФНО препарат по немедицинским показаниям, были определены как группа НМП; дата изменения терапии является контрольной точкой для данной группы. Пациенты, которые оставались на терапии ADA в течение всего этого периода, были определены как группа сравнения, и их контрольная дата определялась случайным образом. Результаты включали все причины и случаи, влекущие за собой медицинские (госпитализации, обращения за неотложной помощью, а также амбулаторные посещения) и общие (медицинские и фармацевтические) расходы.

Средний возраст пациентов в исследовании составил 46 и 48 лет, соответственно, для группы сравнения ( $n=2\ 693$ ) и группы НМП ( $n=985$ ). У пациентов с изменённой по немедицинским причинам анти-ФНО терапией как уровень расходов на все виды медицинского обслуживания (\$4 557 против \$3 310,  $p=0,0011$ ), так и общие расходы (\$21 996 против \$17 379,  $p < 0,0001$ ) значительно превысили аналогичные показатели у группы сравнения в течение периода наблюдения. Эти затраты определялись в основном стоимостью препаратов, отпускаемых по рецепту, и затратами на посещение врача (\$900 в группе сравнения и \$1 293 в группе НМП,  $p < 0,0001$ ) и амбулаторные услуги.

В ходе сравнения базового периода и последующего периода наблюдения в группе НМП оказались достоверно выше по сравнению с данными показателями в группе сравнения затраты на все виды помощи (стационарную + амбулаторную + рецептурные препараты) (табл. 2). Затраты на выписываемые врачами ЛС оказали наибольшее влияние на различия в стоимости с предполагаемой разницей в \$4 579 ( $p < 0,0001$ ) при сравнении базового и последующего периодов (табл. 2).

Уточнённый регрессионный анализ и индикация конкретных результатов в ходе статистического анализа дали согласующиеся результаты.

Результаты данного исследования достоверно продемонстрировали, что стабильная терапия пациентов адалимумабом была связана с достоверно меньшими расходами по сравнению с переходом на другую анти-ФНО терапию по немедицинским причинам.

Одним из последних крупных исследований, посвящённых оценке клинических исходов в результате переключения анти-ФНО терапии по немедицинским показаниям, стало исследование, проведённое в США [56].

В ходе исследования врачи-ревматологи, дерматологи и гастроэнтерологи, выбранные случайным образом (n=5 198), приняли участие в онлайн-анализе карт пациентов с диагнозами БК, РА, АС, ЯК, псориаз и ПА, имевших стабильный терапевтический ответ ( $\geq 6$  месяцев) на анти-ФНО терапию. Все анализируемые карты пациентов были разделены на две когорты: основную — пациенты, изменившие/прекратившие успешную анти-ФНО терапию по немедицинским причинам и контрольную — пациенты, продолжившие анти-ФНО терапию. В общей сложности 111 врачей провели анализ 754 карт (377

пар совпадающих по параметрам включения и дате контрольной точки). Согласно полученным данным, наиболее часто в исследовании представлены пары пациентов, исходно имевшие диагноз псориаз (35%), ревматоидный артрит (22%) и болезнь Крона (22%), а наиболее часто используемыми анти-ФНО препаратами были адалимумаб (39%), этанерцепт (28%) и инфликсимаб (24%) (табл. 3).

Пациенты основной подгруппы, у которых анти-ФНО терапия была изменена, имели значительно больший риск обострения болезни (при всех степенях тяжести, скорректированное отношение шансов (ОШ) = 3,34,  $p < 0,001$ ) и более частые обострения течения заболевания вне зависимости от степени тяжести болезни (скорректированная IRR=1,91,  $p < 0,001$ ).

У большинства пациентов контрольной подгруппы (88%), которые продолжили анти-ФНО терапию, был выявлен хороший контроль над симптомами заболевания, в то время как количество пациентов из подгруппы с измененной анти-ФНО терапией с аналогичным показателем было значительно ниже и составило 47% (скорректированное ОШ=0,11,

Таблица 2

## Регрессионный анализ факторов, влияющих на затраты, при сравнении базового и последующего периодов

| Группа НМП vs группа сравнения  | Разница | 95% доверительный интервал |
|---|---------|----------------------------|
| Затраты на все виды помощи (стационар + амбулатория+ рецептурные ЛС) <sup>a</sup> | \$5854  | \$5080, \$6627             |
| Общемедицинские затраты (стационар + амбулатория) <sup>b</sup>                    | \$1274  | \$599, \$1950              |
| Затраты на рецептурные ЛС   | \$4579  | \$4171, \$4988             |
| Затраты на услуги амбулатории   | \$784   | \$259, \$1310              |
| Затраты на экстренную помощь  | \$9     | -\$3, \$22                 |
| Затраты на госпитализацию   | \$490   | \$119, \$862               |

Примечания: <sup>a</sup> —  $p > 0,0001$ ; <sup>b</sup> —  $p > 0,05$ .

Таблица 3

## Данные по заболеваемости и применяемой терапии в исследуемой популяции

| Данные  | Основная подгруппа (изменившие/прекратившие анти-ФНО терапию) (n=377) | Контрольная подгруппа (продолжающие начатую анти-ФНО терапию) (n=377) |
|---|---|---|
| <b>Диагноз, n (%)</b>   |   |   |
| БК  | 84 (22,3)   | 84 (22,3)   |
| ЯК  | 47 (12,5)   | 47 (12,5)   |
| РА  | 83 (22,0)   | 83 (22,0)   |
| АС  | 6 (1,6)   | 6 (1,6)   |
| Псориаз   | 131 (34,7)  | 131 (34,7)  |
| ПА  | 26 (6,9)  | 26 (6,9)  |
| <b>Анти-ФНО препараты, терапия которыми была изменена/продолжена в контрольной точке, n (%)</b> |   |   |
| Адалимумаб  | 142 (37,7)  | 155 (41,1)  |
| Этанерцепт  | 105 (27,9)  | 104 (27,6)  |
| Инфликсимаб   | 95 (25,2)   | 86 (22,8)   |
| Церголизумабпегол   | 23 (6,1)  | 23 (6,1)  |
| Голимумаб   | 12 (3,2)  | 9 (2,4)   |

$p > 0,001$ ). Пациенты, у которых было изменение анти-ФНО терапии по немедицинским причинам, достоверно более часто отмечали отсутствие контроля (11%) или лишь частичный контроль (42%) над симптомами заболевания. Результаты исследования также свидетельствуют о том, что у пациентов, которым были произведены переключения между анти-ФНО терапией, был отмечен повышенный риск развития госпитализаций ( $p < 0,01$ ) и обращения в отделения неотложной помощи ( $p < 0,0$ ) (рис. 2).

На основе данного исследования можно сделать вывод, что переключение с одного антагониста ФНО на другой по немедицинским показаниям связано с достоверным ухудшением эффективности проводимой терапии, что в свою очередь увеличивает расходы здравоохранения.

### Заключение

Таким образом, приведённые данные свидетельствуют о том, что переключение между анти-ФНО препаратами по немедицинским причинам связано с увеличением количества побочных эффектов и недостаточной эффективностью терапии, что приводит к необходимости последующих корректировок лечения и повышению частоты обращений за медицинской помощью, а это, в свою очередь, увеличивает затраты на терапию. С учётом рассмотренных данных как с клинической, так и с фармакоэкономической точки зрения, можно сделать заключение, что при проведении анти-ФНО терапии её изменений по немедицинским причинам без участия врача следует избегать.

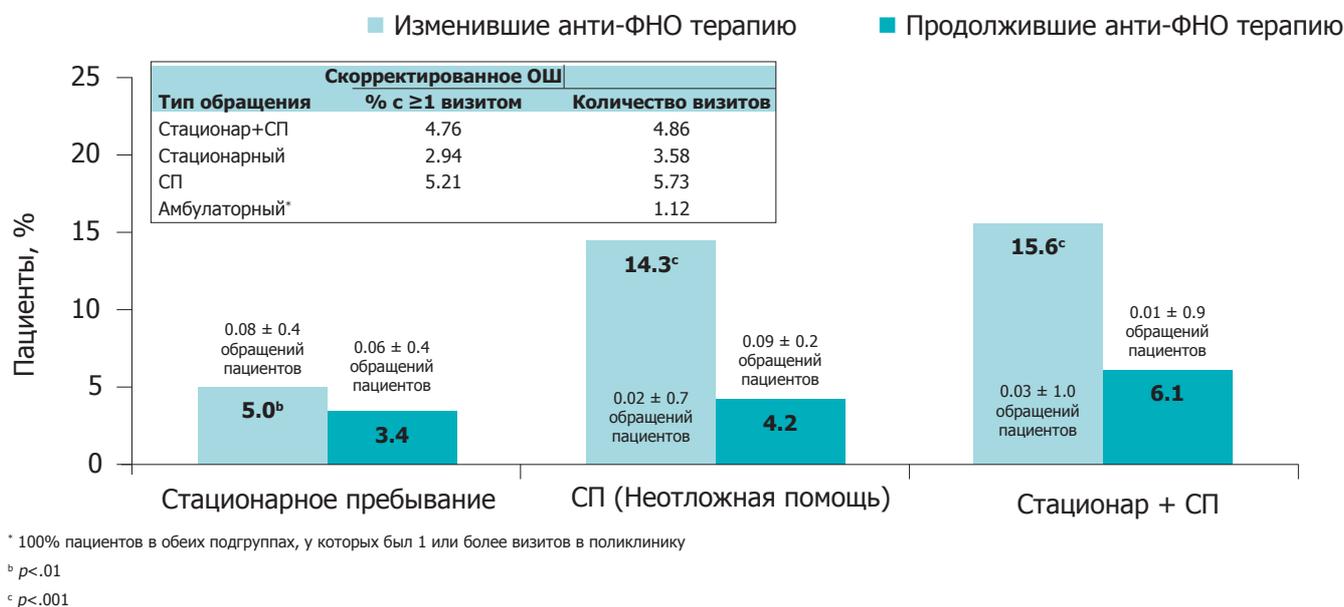


Рис. 2. Обращение за медицинской помощью среди пациентов обеих исследуемых подгрупп

### Литература

1. H-125.991 Drug Formularies and Therapeutic Interchange. Chicago, IL: American Medical Association, 2016. Available at: <https://www.ama-assn.org/> [Last accessed 15 December 2015].
2. Gray T, Bertch K, Galt K, et al. ACCP position statement: guidelines for therapeutic interchange — 2004, *Pharmacotherapy*. 2005; 25: 1666—80.
3. Saseen JJ, Ghushcyan V, Kaila S, et al. Maintaining goal blood pressures after switching from olmesartan to other angiotensin receptor blockers. *J Clin Hypertens*. 2013; 15: 888—924.
4. Gates R, Cookson T, Ito M, et al. Therapeutic conversion from fosinopril to benazepril at a Veterans Affairs medical center. *Am J Health-Syst Pharm*. 2006; 63: 1066—8.
5. Billups S.J., Plushner S.L., Olson K.L., et al. Clinical and economic outcomes of conversion of simvastatin to lovastatin in a group-model health maintenance organization. *J Manag Care Pharm*. 2005; 11: 681.
6. Graham M.R., Allcock N.M. Irbesartan substitution for valsartan or losartan in treating hypertension. *Ann Pharmacother*. 2002; 36: 1840—4.
7. Taylor A.J., Grace K., Swiecki J., et al. Lipid-lowering efficacy, safety and costs of a large-scale therapeutic statin formulary conversion program. *Pharmacotherapy*. 2001; 21: 1130—9.
8. Good C.B., Fultz S.L., Trilli L., Etchason J. Therapeutic substitution of cimetidine for nizatidine was not associated with an increase in healthcare utilization. *Am J Manag Care*. 2000; 6: 1141—6.

9. Schachtner J.M., Guharoy R., Medicis J.J., et al. Prevalence and cost savings of therapeutic interchange among U.S. hospitals. *Am J Health-Syst Pharm.* 2005; 59: 529—33.
10. Chu R., Torstensson D., Pugatch M. Patient safety and comfort: the challenges of switching medicines. London, UK: Stockholm Network, 2010. Available at: [http://www.patients-rights.org/upload/images/Patient\\_Safety\\_and\\_Comfort\\_The\\_Challenges\\_of\\_Switching.pdf](http://www.patients-rights.org/upload/images/Patient_Safety_and_Comfort_The_Challenges_of_Switching.pdf) [Last accessed 8 December 2015].
11. Cote B.R., Petersen E.A. Impact of therapeutic switching in long-term care. *Am J Manag Care* 2008;14:SP23-8
12. Global Alliance for Patient Access: NOR-SWITCH: What will Norway's infliximab switching study tell us about the safety of switching patients from one biologic medicine to a biosimilar? Washington, DC; September 2016.
13. Bartelds G.M., Wijbrandts C.A., Nurmohamed M.T., Stapel S., Lems W.F., Aarden L., Dijkmans B.A., Tak P.P., Wolbink G.J. Anti-infliximab and anti-adalimumab antibodies in relation to response to adalimumab in infliximab switchers and anti-tumour necrosis factor naive patients: a cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2010 May; 69 (5): 817—21. doi: 10.1136/ard.2009.112847.
14. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Similar Biological Medicine Products (CHMP/437/04 Rev 1). 23 October 2014. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf). (accessed 2 Jul 2015).
15. U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. Guidance for Industry. April 2015. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf> (accessed 2 Jul 2015).
16. Feagan B.G., Choquette D., Ghosh S., et al. The challenge of indication extrapolation for infliximab biosimilars. *Biologics.* 2014; 42: 177—83.
17. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об обращении лекарственных средств» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017).
18. Колбин А.С., Бурбелло А.Т., Загородникова К.А. Фармаконадзор в Российской Федерации и в объединённой Европе в свете новой директивы Евросоюза. Ждут ли нас изменения? *Ремедиум.* 2012; 8 (186): 8—14.
19. Ebbers H.C., Al-Temimi E., Moors E.H., et al. Differences Between Post-Authorization Adverse Drug Reactions of Biopharmaceuticals and Small Molecules. *BioDrugs.* 2013; 27 (2): 167—74.
20. Chatzantoni K., Mouzaki A. Anti-TNF- $\alpha$  Antibody Therapies in Autoimmune Diseases. *Curr Top Med Chem.* 2006; 6 (16): 1707—14.
21. McCamish M., Woollett G. The state of the art in the development of biosimilars. *Clin Pharmacol Ther.* 2012; 91: 405—17.
22. Wendling, D., Joshi, A., Reilly, P. et al. Comparing the risk of developing uveitis in patients initiating anti-tumor necrosis factor therapy for ankylosing spondylitis: an analysis of a large US claims database. *Curr Med Res Opin.* 2014; 30: 2515—2521.
23. Raychaudhuri, S.P. and Raychaudhuri, S.K. Biologics: target-specific treatment of systemic and cutaneous autoimmune diseases. *Indian J Dermatol.* 2009; 54: 100—109.
24. Lapadula, G., Marchesoni, A., Armuzzi, A. et al. Adalimumab in the treatment of immune-mediated diseases. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2014; 27: 33—48.
25. Jacobs P., Bissonnette R., Guenther L.C. Socioeconomic burden of immune-mediated inflammatory diseases—focusing on work productivity and disability. *J RheumatolSuppl.* 2011; 88: 55—61.
26. Gunnarsson C., Chen J., Rizzo J.A., et al. Direct health care insurer and out-of-pocket expenditures of inflammatory bowel disease: evidence from a US national survey. *Dig Dis Sci.* 2012; 57 (12): 3080—3091.
27. Zhu, B., Edson-Heredia, E., Gatz J.L. et al. Treatment patterns and health care costs for patients with psoriatic arthritis on biologic therapy: a retrospective cohort study. *Clin Ther.* 2013; 35: 1376—1385.
28. Yu, A.P., Tang, J., Xie, J. et al. Economic burden of psoriasis compared to the general population and stratified by disease severity. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25: 2429—2438.
29. American Autoimmune Related Diseases and National Coalition of Autoimmune Patient Groups. The Cost Burden of Autoimmune Diseases. 2011; [http://www.diabetesed.net/page/\\_files/autoimmune-diseases.pdf](http://www.diabetesed.net/page/_files/autoimmune-diseases.pdf). Accessed July 25, 2016.
30. Villeneuve E., Haraoui B. To switch or to change class—the biologic dilemma in rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 200; 6(5): 301—305.
31. EuropaBio. Guide to biological medicines: a focus on biosimilar medicines. [http://www.europabio.org/sites/default/files/report/guide\\_to\\_biological\\_medicines\\_a\\_focus\\_on\\_biosimilar\\_medicines.pdf](http://www.europabio.org/sites/default/files/report/guide_to_biological_medicines_a_focus_on_biosimilar_medicines.pdf). Accessed August 4, 2015.
32. Boven K., Stryker S., Knight J., et al. The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes. *Kidney Int.* 2005; 67 (6): 2346—2353.
33. AbbVie. Humira (adalimumab) [prescribing information]. 2002. <http://www.rxabbvie.com/pdf/humira.pdf>. Accessed July 25, 2016.
34. Janssen. Remicade (infliximab) [prescribing information]. 1998. <https://www.remicade.com/shared/product/remicade/prescribing-information.pdf>. Accessed July 25, 2016.
35. Amgen. Enbrel (etanercept) [prescribing information]. 1998. [http://pi.amgen.com/united\\_states/enbrel/derm/enbrel\\_pi.pdf](http://pi.amgen.com/united_states/enbrel/derm/enbrel_pi.pdf). Accessed July 25, 2016.
36. UCB. Cimzia (certolizumab pegol) [prescribing information]. 2008. [http://www.ucb-usa.com/\\_up/ucb\\_usa\\_com/documents/Prescribing\\_Information.pdf](http://www.ucb-usa.com/_up/ucb_usa_com/documents/Prescribing_Information.pdf). Accessed July 25, 2016.
37. Janssen. Simponi (golimumab) [prescribing information]. 2009. <http://www.simponi.com/shared/product/simponi/prescribing-information.pdf>. Accessed July 25, 2016.
38. St Clair E.W., van der Heijde D.M., Smolen J.S. et al.; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset Study Group. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2004; 50 (11): 3432—3443.

39. Singh J.A., Christensen R., Wells G.A. et al. Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009; 4: CD007848.
40. Rubbert-Roth A., Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Res. Ther.* 2009; 11 (Suppl. 1): S1.
41. Billiet T., Rutgeerts P., Ferrante M., Van Assche G., Vermeire S. Targeting TNF-alpha for the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther.* 2014; 14: 75e101.
42. Willrich M.A., Murray D.L., Snyder M.R. Tumor necrosis factor inhibitors: clinical utility in autoimmune diseases. *Transl Res* 2015; 165: 270—82.
43. Насонов Е.Л. Достижения ревматологии в XXI в. Научно-практическая ревматология. 2014; 52 (2): 133—140.
44. Furst D.E., Keystone E.C., Fleischmann R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2009. *Ann. Rheum. Dis.* 2010; 69 (Suppl. 1): i2—i29.
45. Rendas-Baum R., Wallenstein G.V., Koncz T. et al. Evaluating the efficacy of sequential biologic therapies for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors. *Arthritis Res. Ther.* 2011; 13 (1): R25.
46. Smolen J.S., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update *Ann Rheum Dis* 2013;0:1—18. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204573.
47. Gibofsky A., Skup M., Johnson S., Chao J., Rubin D. Analysis of Outcomes After Non-Medical Switching of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. *Ann. Rheum Dis* 2015;74:701doi:10.1136/annrheumdis-2015-eular.1166.
48. Vanderpuye-Orgle J., Zhao Y., Lu J., et al. Evaluating the economic burden of psoriasis in the United States. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72 (6): 961—967.e5.
49. Wolf D.C., Skup M., Yang H., Faust E., Griffith J., Chao J., Leibold M. Outcomes Associated with Non-Medical Switching/Discontinuation of Anti-TNF Inhibitors Among Patients with Rheumatoid Arthritis [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67 (suppl 10). <http://acrabstracts.org/abstract/outcomes-associated-with-non-medical-switchingdiscontinuation-of-anti-tnf-inhibitors-among-patients-with-rheumatoid-arthritis/>. Accessed October 31, 2016.
50. Van Gestel A.M., Prevoo M.L., van't Hof M.A. et al. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthr Rheum* 1996; 39: 34—40.
51. Vivian P. Bykerk, Elena M. Massarotti The new ACR/EULAR remission criteria: rationale for developing new criteria for remission. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51 (Suppl. 6): vi16-vi20. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes281>.
52. Hyrich K.L., Lunt M., Dixon W.G., Watson K.D., Symmons D.P. M. and on behalf of the BSR Biologics Register Effects of switching between anti-TNF therapies on HAQ response in patients who do not respond to their first anti-TNF drug. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jul; 47(7): 1000—1005. Published online 2008 Apr 17. doi: 10.1093/rheumatology/ken127.
53. Laas K., Peltomaa R., Kautiainen H., Leirisalo-Repo M. Clinical impact of switching from infliximab to etanercept in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.* 2008; 27 (7): 927—932.
54. David T. Rubin, Martha Skup, Scott J. Johnson, Jingdong Chao, Allan Gibofsky. Analysis of Outcomes After Non-Medical Switching of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. 10th Congress of European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO), 18—21 February 2015, Barcelona, Spain.
55. Yifei Liu, Martha Skup, Jay Lin, Jingdong Chao. Impact of nonmedical switching on health care costs: A claims database analysis. Presented at ISPOR's 20th Annual International Meeting, May 16—20, 2015.
56. Wolf D., Skup M., Yang H., Fang A.P., Kageleiry A., Chao J., Mittal M., Leibold M. Clinical Outcomes Associated with Switching or Discontinuation from Anti-TNF Inhibitors for Nonmedical Reasons. *Clin Ther.* 2017 Mar 28. pii: S0149-2918(17)30179-0. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.03.005.

# Проблемы обеспечения пациентов опиоидными анальгетиками. Подводная часть айсберга

Палехов А.В.<sup>1,2</sup>, Введенская Е.С.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> — ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», г. Ставрополь

<sup>2</sup> — ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер», г. Ставрополь

<sup>3</sup> — ГБУЗНО «Городская клиническая больница № 30», г. Нижний Новгород

<sup>4</sup> — ГАУ ДПО НО «Центр повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов здравоохранения», г. Нижний Новгород

**Резюме.** Обеспечение опиоидными анальгетиками пациентов, страдающих от интенсивной хронической боли, до настоящего времени остаётся серьёзной проблемой. Авторами акцентируется внимание на нормативных и организационно-финансовых проблемах, препятствующих адекватному обеспечению пациентов наркотическими лекарственными препаратами (НЛП), сложность решения которых возрастает при выполнении контрольных показателей, определённых «Распоряжением Правительства РФ по повышению доступности наркотических средств». Констатируется существование явного дисбаланса между повышением требований к обеспечению пациентов НЛП и организационно-финансовыми возможностями для их реализации. Подчёркивается необходимость внесения на федеральном уровне изменений в организационно-финансовый механизм обеспечения пациентов НЛП, одним из которых должно стать выделение самостоятельного организационно-финансового потока, в рамках которого этот процесс будет целенаправленно финансироваться.

**Ключевые слова:** опиоидные анальгетики, обеспечение адекватного обезболивания, интенсивная хроническая боль, нормативно-правовые и организационно-финансовые механизмы обеспечения опиоидными анальгетиками

## The problems of opioid analgesics provision. The subservice part of the iceberg

Palekhov A.V.<sup>1,2</sup>, Vvedenskaya E.S.<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> — FGBOU VO «Stavropol State Medical University», Stavropol

<sup>2</sup> — GBUZ SK «Stavropol Kray Clinical Oncology Dispancer», Stavropol

<sup>3</sup> — GBUZNO «City Clinical Hospital No 30», Nizhny Novgorod

<sup>4</sup> — GAU DPO NO «Center for Continuing Education of Medical Staff», Nizhny Novgorod

**Abstract.** The provision of opioid analgesics for patients suffering from severe chronic pain is still a serious problem. The authors focus on the legislative, service organization and financial problems that impede the adequate provision of opioid analgesics (OA). The problem's complexity increases with the implementation of the benchmarks specified by "The Russian Government's Decree on Increasing the Availability of Opioids". It is stated that there is a clear disbalance between the increasing requirements for OA use and the organizational and financial opportunities for their implementation. The need for introducing at the Federal level some changes in the service organization and financial mechanisms of ensuring patients with OA is emphasized, the one of which should be the allocation of an independent organization/financial programme. In the frame of this programme the provision of OA will be purposefully funded.

**Keywords:** opioid analgesics, adequate pain control, severe chronic pain, legislative, service organization and financial mechanisms of ensuring patients with opioid analgesics

Автор, ответственный за переписку:

Введенская Елена Станиславовна — к.м.н., член профильной комиссии министерства здравоохранения РФ по специальности «Паллиативная медицинская помощь»; врач ГБУЗНО «Городская клиническая больница № 30», Нижний Новгород, руководитель цикла «Паллиативная медицинская помощь» ГАУ ДПО НО «Центр повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов здравоохранения», Нижний Новгород; 603155, г. Нижний Новгород, Верхне-Волжская набережная, 14-16; тел.: +7 (910) 109-00-79; e-mail: elenavveden@mail.ru

## Введение

Эффективное обезболивание страдающих от хронической боли (ХБ) пациентов до настоящего времени остаётся серьёзной проблемой здравоохранения во многих странах. Эта проблема актуальна и значима не только в медицинском и гуманистическом аспектах, но в политическом, правовом, экономическом и социальном. В практической медицине, прежде всего, данная проблема возникает при оказании медицинской помощи пациентам с интенсивной ХБ, когда проведение неопиоидной анальгетической терапии с включением слабых опиоидов не даёт желаемых результатов, и необходимо использование сильных опиоидных анальгетиков (ОА), которые включены в группу наркотических средств и психотропных веществ (НС и ПВ), использование которых находится под государственным контролем. Проблемы обеспечения пациентов НС и ПВ многочисленны и разноплановы, существуют на разных структурных уровнях системы здравоохранения, для решения требуют слаженного взаимодействия различных структур и инициативы задействованных специалистов. Некоторые из проблем лежат на поверхности, и требуют незамедлительного разрешения. Другие проблемы становятся очевидными только при тщательном рассмотрении и составляют «подводную часть айсберга». Обсуждению таких проблем и посвящена данная статья.

С июля 2015 г. вступили в силу изменения, внесённые Федеральным законом от 31.12.2014 № 501-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон № 3-ФЗ «О наркотических средствах и психотропных веществах» (далее Федеральный закон № 3-ФЗ) [1]. Принципы государственной политики РФ в сфере оборота НС и ПВ, отражающие приоритетность мер по борьбе с незаконным их применением, были дополнены **принципом доступности НС и ПВ гражданам, которым они необходимы в медицинских целях** [2, 3]. Это дополнение, ведущее к изменениям в сфере медицинского оборота НС и ПВ, должно способствовать улучшению качества обезболивания нуждающихся в этих лекарственных средствах пациентов.

Действительно, утверждённые в последнее время подзаконные акты, касающиеся хранения, перевозки, отпуска и других действий по обороту НС и ПВ, дают возможность улучшить обеспечение пациентов лекарственными препаратами, входящими в эти нормативные группы [3—5].

Однако здесь необходимо чёткое определение границ действия Федерального закона № 3-ФЗ. Законом устанавливаются правовые основы государственной политики в сфере оборота НС, определяются виды деятельности, связанные с оборотом НС, но **назначение и выписывание НС** не попадают под юрисдикцию этого закона. Необходимо понимать, что карта амбулаторного/стационарного больного и

рецептурный бланк не являются НС. Федеральным законом № 3-ФЗ определяются правила действий, предусматривающих непосредственный контакт с НС, в то время как работа с медицинской документацией, **при отсутствии непосредственного контакта с препаратом, не входит в перечень действий по обороту НС и ПВ**<sup>1</sup>. Этот фактор необходимо учитывать при организации работы.

Для того чтобы подчеркнуть легитимность действий врача при назначении НЛП, в нормативной базе должно быть сделано указание на необходимость назначения и выписывания НС и ПВ в медицинских целях при наличии соответствующих показаний. На сегодня имеются методические рекомендации по применению НС и ПВ, но они не являются нормативными актами, а в нормативных документах такое положение отсутствует.

Это положение должно было бы регламентироваться Федеральным законом № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Но и этим законом определено лишь право граждан на «облегчение боли, связанной с заболеванием и (или) медицинским вмешательством **доступными** методами или лекарственными препаратами» (Ст. 19; Глава 4; Пункт 5,4) [6]. Это значит, что для обеспечения качественного обезболивания врач должен назначать препараты, которые в настоящий момент имеются в наличии в медицинских и/или аптечных организациях, а не лекарственные средства, которые действительно необходимы (**соответствуют интенсивности и другим параметрам ХБ**). Очевидно, что обеспечением доступности необходимых ОА должны заниматься другие (вышестоящие медицинские и финансовые) структуры, а лечащий врач обязан назначить адекватную терапию.

По мнению авторов, Федеральным законом должно быть установлено *«право граждан на облегчение боли, связанной с заболеванием и (или) медицинским вмешательством, с использованием методов и лекарственных препаратов (в том числе и наркотических анальгетиков), соответствующих интенсивности боли»*.

Таким образом, предлагаемой формулировкой определялась бы врачебная **стратегия** лечения боли (**обязательное назначение НС при интенсивной боли, неконтролируемой неопиоидной терапией и слабыми опиоидами**)<sup>2</sup>, а тактика назначения и вы-

<sup>1</sup> Оборот НС и ПВ – это разработка, производство, изготовление, переработка, хранение, перевозка, пересылка, отпуск, реализация, распределение, приобретение, использование, ввоз на территорию РФ, вывоз с территории РФ, уничтожение НС и ПВ, разрешённые и контролируемые в соответствии с законодательством РФ. Статья 1 Федерального закона «О наркотических средствах и психотропных веществах» от 08.01.1998 N 3-ФЗ (ред. 03.07.2016)

<sup>2</sup> В реальной практике слабыми опиоидами, широко используемыми в РФ, являются трамадол и комбинированные препараты на его основе, применение которых подробно рассматриваются авторами в других публикациях

бора НС должна осуществляться в соответствии с основополагающими принципами купирования болевого синдрома [5, 7, 8].

Несомненно, что при выборе НС, в первую очередь, необходимо руководствоваться медицинскими показаниями, но, при прочих равных условиях, следует учитывать ещё одну специфическую особенность этой группы лекарственных средств, которая рассматривается на государственном уровне, — возможность их нецелевого применения. Указом Президента РФ об утверждении стратегии государственной антинаркотической политики РФ определены основные задачи обеспечения национальной безопасности РФ в сфере предупреждения незаконного оборота наркотиков, среди которых важное место занимает следующая задача «формирование системы мер, обеспечивающих разработку и производство новых лекарственных средств, содержащих наркотики, извлечение которых легкодоступным путём невозможно и применение которых в немедицинских целях затруднено» (Пункт 20) [9].

В настоящее время (в реальной практике) к таким лекарственным средствам можно отнести неинвазивные пролонгированные лекарственные формы НЛП, в первую очередь, трансдермальные терапевтические системы с фентанилом и комбинированные препараты, содержащие НС в сочетании с налоксоном.

Не касаясь клинических аспектов применения указанных лекарственных форм НС, преимущества которых достаточно отражены в специальной литературе [5, 8], необходимо отметить, что **фармакокинетические параметры этих препаратов позволяют** не только повысить качество обезболивания по целому ряду показателей, но и **снизить риск развития опиоидной гипералгезии**, который присутствует при применении короткодействующих ОА. В то же время, комбинация НС с налоксоном **препятствует немедицинскому применению этих препаратов**, так как налоксон, используемый перорально, не оказывает действия на опиоидные рецепторы ЦНС, а при нецелевом парентеральном применении вызывает «синдром отмены» [5, 10, 11].

Важно, что приказами Минздрава РФ определяется потребность пациентов различного профиля в этих препаратах как для амбулаторного применения, так и для использования в условиях стационара [12, 13].

Кроме того, Распоряжением Правительства РФ от 01.07.2016 г. №1403-р «Об утверждении «дорожной карты» «Повышение доступности наркотических средств и психотропных веществ для использования в медицинских целях» (далее «Распоряжение Правительства по повышению доступности НС») утверждены контрольные показатели, отражающие необходимые объёмы использования субъектами РФ неинвазивных форм НЛП [14]. Тем же документом

предусмотрено: «...Включение зарегистрированных наркотических и психотропных лекарственных препаратов в перечни лекарственных препаратов, предусмотренных законодательством РФ, в том числе в перечень ЖНВЛП, перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий пациентов, а также в перечни лекарственных препаратов субъектов РФ, сформированные в соответствии с постановлением Правительства РФ от 30.07.1994 г. N 890» [15].

Таким образом, на первый взгляд, в настоящее время созданы необходимые условия для рационального обеспечения пациентов наркотическими анальгетиками, но при детальном рассмотрении ситуации выявляются многочисленные проблемы, препятствующие повышению их доступности и, следовательно, проведению адекватного обезболивания.

Эти проблемы («подводная часть айсберга») можно условно разделить на 2 группы:

- а) нормативные проблемы — связанные с неполным соответствием отдельных пунктов недавно принятых и принимаемых в настоящее время нормативных актов положениям нормативных документов по вопросам оборота НС, принятых ранее;
- б) организационно-финансовые проблемы, сложность решения которых возрастает при выполнении контрольных показателей, определенных «Распоряжением Правительства РФ по повышению доступности НС».

Пути решения первой группы проблем очевидны — своевременное акцентирование внимания на самом существовании проблемы, детальный анализ соответствующих нормативных актов и внесение в них необходимых корректив.

Примером может служить выявленное авторами несоответствие<sup>3</sup> (многократное превышение) ряда расчётных показателей приказа Минздрава РФ от 01.12.2016 г. N 917н Государственной квоте, в пределах которой ежегодно осуществляются производство, хранение и ввоз (вывоз) НС и ПВ [12].

Другим примером может служить обращение авторов этой статьи в Минздрав РФ по поводу необходимости внесения поправки в один из пунктов проекта Постановления Правительства РФ «О внесении изменений в Правила формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»<sup>4</sup>.

Указанным проектом постановления Правительства РФ предлагается дополнить Правила формирования перечней нормой о том, что в перечни и мини-

<sup>3</sup> «Проблемы адекватного обеспечения опиоидными анальгетиками и поиск путей их решения» <http://www.palliated.ru/files/download/file928.html>

<sup>4</sup> <http://regulation.gov.ru/projects/List/AdvancedSearch#>

мальный ассортимент **не рекомендуется включение комбинированных лекарственных препаратов**. Рассматривая этот пункт проекта применительно к комбинированным препаратам, содержащим НС и налоксон, становится очевидным, что данный пункт противоречит как пункту 5 Плана мероприятий, утверждённого «Распоряжением Правительства по повышению доступности НС», так и Указу Президента РФ «Об утверждении Стратегии государственной антинаркотической политики Российской Федерации до 2020 г.» [9, 14].

Таким образом, решение первой группы проблем заключается в тщательном анализе вновь принимаемых нормативных актов на их соответствие основополагающим нормативным документам, регламентирующим оборот НС и ПВ в нашей стране. Разумеется, в оптимальном варианте такой анализ должен проводиться уже на этапах подготовки новых нормативных актов.

Что касается организационно-финансовых проблем, сложность их решения возрастает при реализации «Распоряжения Правительства РФ по повышению доступности НС».

При анализе использования НЛП в стационаре авторами отмечено несоответствие финансовых средств, выделяемых для обеспечения пациентов, страдающих ХБ, реальной потребности. Так, средний норматив затрат на 1 койко-день в стационарах, оказывающих паллиативную медицинскую помощь, в 2018 г. составляет 1856,5 руб. [16], из которых на все лекарственные средства приходится не более 15%, что не может обеспечить применение НЛП в необходимых объёмах.

Здесь, в первую очередь, необходимо отметить, что декларируемое Правительством РФ повышение доступности НЛП, предусматривающее значительное увеличение их потребления с целью купирования боли, должно предусматривать и соответствующее увеличение финансирования.

Это, на первый взгляд, абсолютно логичное утверждение в реальной практике полностью теряет свой смысл, так как в настоящее время в нашей стране отсутствует сам объект, требующий повышения финансирования. Действительно, группе НС посвящён отдельный федеральный закон, целый ряд Постановлений Правительства РФ и приказов Минздрава РФ и, в то же время, с точки зрения организационно-финансового обеспечения, самостоятельной группы НЛП не существует.

Пациенты, нуждающиеся в назначении НЛП, могут получать их за счёт следующих источников финансирования:

— по федеральной льготе (программа «Обеспечение необходимыми лекарственными препаратами»,

ОНЛП), где НЛП является не более чем **одним из назначаемых препаратов**, не предусматривающих **отдельного** финансирования;

— по региональной льготе (региональная программа лекарственного обеспечения, РЛО), предусматривающей обеспечение пациентов, страдающих социально значимыми заболеваниями, когда отсутствует отдельное финансирование закупки НЛП;

Таким образом, **целевое** финансирование обеспечения НЛП в настоящее время просто невозможно.

Другой проблемой является **своевременность обеспечения пациентов НЛП**. Деятельность организаций, обеспечивающих субъекты РФ НЛП (региональные фармации) находится под строгим государственным контролем, вследствие чего эти структуры, как правило, **являются единственным поставщиком НЛП** для медицинских и аптечных организаций. Однако на деле закупки НЛП у этого единственного поставщика проводятся на конкурсной основе, что значительно осложняет процессы обеспечения НЛП, так как «де-юре» региональные фармации единственным поставщиком не признаются, и нередко приобретение необходимых препаратов затягивается на недели и месяцы.

Следующей проблемой является **само существование двух организационно-финансовых потоков обеспечения пациентов НЛП (ОНЛП и РЛО)**.

По федеральной льготе препараты получают федеральные льготники (инвалиды), не отказавшиеся от набора социальных услуг. По региональной льготе препараты получают пациенты с онкологическими заболеваниями (в некоторых регионах и с другими социально значимыми заболеваниями), не имеющие группы инвалидности, т.е. не являющиеся федеральными льготниками. Также по региональной льготе препараты получают пациенты с социально значимыми заболеваниями (чаще онкологическими), имеющие группу инвалидности, но отказавшиеся от набора социальных услуг и получающие денежную компенсацию. Основанием для двойного финансирования льгот служит постановление Правительства РФ от 30.07.1994 № 890 [15]. Удвоение социального пособия (получение денежной компенсации за счёт ОНЛП и одновременно бесплатных препаратов за счёт РЛО) в свою очередь требует тщательной юридической оценки.

Кроме того, количество пациентов, обеспечиваемых за счёт программ РЛО, постоянно растёт, и региональные бюджеты зачастую уже не могут обеспечить финансирование данного организационного потока. Этот дисбаланс обусловлен не только финансовыми причинами (получение пациентом дополнительного денежного содержания, одновременно исключая его из списков федеральных льготников), но и возникающими на местах организационными проблемами.

Здесь уместно привести описание проблемы, о которой сообщил руководитель центральной районной больницы одного из субъектов РФ: «...В настоящее время заявка на препараты, входящие в список ОНЛП (ДЛО), по распоряжению Министерства здравоохранения региона формируется поквартально. Препараты разделены на группы, и большая часть из них, в том числе наркотические лекарственные средства (НЛС), о доступности которых говорится очень много, утверждается комиссией Министерства здравоохранения для конкретных больных. Для утверждения получения пациентом НЛС по ОНЛП необходимо заранее указать Ф.И.О. больного, диагноз и план лечения на предстоящий квартал. При этом если заявка на 4 квартал формируется в июле, то план лечения больного необходимо представить на октябрь-ноябрь-декабрь, то есть на 4—5 месяцев вперёд. В подавляющем большинстве случаев пациенты, получающие НЛС, — инкурабельные больные с неблагоприятным прогнозом в отношении жизни. Планировать лечение на 4—5 месяцев вперед — совершенно невыполнимая задача. Поэтому основная часть НЛС выписывается за счёт средств регионального бюджета».

По мнению авторов, с целью полноценного исполнения приказов Минздрава РФ №№ 131, 917 [12, 13] на данном этапе необходимо **создание методического письма Минздрава РФ, разъясняющего порядок рациональной организации составления заявок на НЛП**, гарантирующий бесперебойное обеспечение пациентов этими лекарственными средствами в структуре ОНЛП (ДЛО).

Следующей проблемой, возникающей при обеспечении пациентов НЛП по двум организационно-финансовым потокам (ОНЛП и РЛО), является **планирование процесса обеспечения**. Провести предварительный расчёт общего числа пациентов, которые на данной территории могут нуждаться в обеспечении НЛП не так уж и сложно, тем более что методика этого расчёта определена приказом Министерства здравоохранения РФ от 27.03.2017 N 131 [13]. Однако заранее рассчитать даже ориентировочно число пациентов, обеспечиваемых по определённому организационно-финансовому потоку, задача крайне сложная.

При проведении оценки числа пациентов, нуждающихся в назначении НЛП в регионе, необходимо учитывать, что чем меньше территория, тем больше снижается точность такой оценки. Так, на малых территориях даже несколько пациентов могут составлять достаточно высокий процент нуждающихся. Если крупные аптечные организации могут иметь в наличии постоянный запас всех необходимых лекарственных форм препаратов, во всех дозировках и закупаемых по каждому из организационно-финансовых потоков, то для малых аптечных организаций эта задача практически невыполнима.

«Распоряжением Правительства по повышению доступности НС» предусмотрен рост числа объектов

(аптек и подразделений медицинских организаций), в которых НЛП отпускаются физическим лицам [14]. Это автоматически повлечёт за собой снижение числа обеспечиваемых пациентов на каждом объекте и, соответственно, снижение объёма запаса НС и ПВ в аптеках, необходимого для обеспечения этих пациентов. Следствием станет ещё более выраженный дисбаланс между возросшей потребностью в препаратах и наличием конкретного препарата для пациента, который он может получить только из числа НЛП и ПВ, закупленных в рамках определённого организационно-финансового потока (в зависимости от того, в какой список льготников он входит).

Кроме того, существуют ситуации, когда необходимо выписать препараты, которые пациент, не имеющий право на льготное лекарственное обеспечение, покупает за свой счёт. В этой ситуации **врач не имеет права отказать в выписывании рецепта за полную стоимость**, т.к. ни одним федеральным нормативно-правовым актом это не запрещено, а врач обязан назначить анальгетическую терапию, соответствующую интенсивности боли. Это формирует ещё один организационно-финансовый поток, что ещё больше осложняет планирование обеспечения.

Таким образом, для практической реализации обновлённой нормативно-правовой базы, предусматривающей увеличение использования НС и ПВ, необходимо на федеральном уровне внести изменения в организационно-финансовый механизм обеспечения пациентов НЛП.

Принципиально важно, что в настоящее время **средства, выделяемые по программам ОНЛС и РЛО, идут в регионах на закупку не только НЛП, но и других лекарственных средств**. При изменении потребности в других лекарственных средствах изменяется и доля финансирования на закупку НЛП. Таким образом, повышение потребления НС и ПВ неизбежно отразится на обеспечении пациентов другими жизненно необходимыми препаратами.

Поэтому необходимо выделить отдельный/самостоятельный организационно-финансовый поток (программу), в рамках которого целенаправленно будет финансироваться закупка НЛП.

В этом случае появится возможность более эффективно проводить анальгетическую терапию нуждающихся в ней пациентов в соответствии с рассчитанной потребностью. Обеспечение пациентов НЛП не должно зависеть ни от социального статуса (наличия инвалидности, типа льгот), ни от основного диагноза. Механизмы финансового обеспечения самостоятельного организационно-финансового потока должны определяться в министерствах и ведомствах в соответствии с планируемыми контрольными

ми показателями, определяемыми «Распоряжением Правительства по повышению доступности НС».

Задача медицинского работника — назначить и выписать необходимый для пациента препарат. Задача аптечной организации — обеспечить пациента этим препаратом. Решение этих задач не должно осложняться абсурдной ситуацией, когда пациент не может получить препарат, который есть в аптеке, но закуплен в рамках «не того» организационно-финансового потока.

### Заключение

Проведённые в последние годы изменения нормативно-правовой базы, связанной с оборотом НС,

в нашей стране, дали возможность более широкого применения этой группы лекарственных средств и, следовательно, улучшения качества терапии пациентов, страдающих хроническим болевым синдромом. Однако изменений организационно-финансовых механизмов обеспечения пациентов НЛП практически не произошло, и в настоящее время существует явный дисбаланс между повышением требований к обеспечению пациентов НЛП (на что указывает ряд правительственных документов) и организационно-финансовыми возможностями для их реализации. Таким образом, произошедшие изменения затрагивают лишь часть сложного механизма обеспечения пациентов НЛП, что не позволяет кардинально изменить общую ситуацию с терапией хронической боли в субъектах РФ.

### Литература

1. Федеральный закон «О наркотических средствах и психотропных веществах» от 08.01.1998 N 3-ФЗ (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2017) [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_17437](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_17437)
2. Федеральный закон от 31 декабря 2014 г. N 501-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «О наркотических средствах и психотропных веществах» [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_173151/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_173151/)
3. Палехов А.В., Введенская Е.С. Поиск дополнительных путей для повышения качества аналгетической терапии на современном этапе. Заместитель главного врача: лечебная работа и медицинская экспертиза. 2016; 9: 82—94.
4. Палехов А.В., Введенская Е.С. Проблемы опиоидной терапии больных с хроническим болевым синдромом и пути их решения. Заместитель главного врача: лечебная работа и медицинская экспертиза. 2015; 10 (113): 44—51.
5. Палехов А.В., Введенская Е.С. Современные реалии и возможности использования сильных опиоидных аналгетиков в России. Фарматека. 2017; 7: 5—11.
6. Федеральный закон от 21.11.2011 N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (редакция, действующая с 1 января 2017 года) [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_121895/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/)
7. Общая альгология. Базовые принципы лечения боли (Монография) /Есин Р.Г., Палехов А.В., Введенская Е.С., Исагулян Э.Д., Горобец Е.А., Есин О.Р.; под общ. ред. Р.Г. Есина. Казань: Изд-во Казан. ун-та, 2016; 160.
8. Палехов А.В., Введенская Е.С. Эффективная терапия хронического болевого синдрома опиоидными аналгетиками как критерий качества оказания паллиативной медицинской помощи. В «Курс лекций по паллиативной медицине / Под ред. проф. Г.А.Новикова. М.: 2017; 575—598.
9. Указ Президента РФ от 09.06.2010 N 690 (ред. от 07.12.2016) «Об утверждении Стратегии государственной антинаркотической политики Российской Федерации до 2020 года» [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_101259/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_101259/)
10. Пчелинцев М.В. Комбинированные препараты, содержащие опиаты и антагонисты опиатных рецепторов, в повышении безопасности терапии интенсивной боли. Врач. 2012; 11: 3—42.
11. Пчелинцев М.В. Применение комбинации сильного опиоида оксикодона и антагониста опиатных рецепторов налоксона в составе препарата таргин, как путь повышения безопасности и переносимости эффективного лечения интенсивной боли. Паллиативная медицина и реабилитация 2015; 3: 44—48.
12. Приказ Минздрава РФ от 1 декабря 2016 г. N 917н «Об утверждении нормативов для расчета потребности в наркотических и психотропных лекарственных средствах, предназначенных для медицинского применения» <http://www.garant.ru/hotlaw/federal/1061747/>
13. Приказ Минздрава России от 27 марта 2017 г. № 131 «Об утверждении методических рекомендаций по определению потребности в наркотических и психотропных лекарственных средствах, предназначенных для медицинского применения» <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71542034/>
14. Распоряжение Правительства РФ от 01.07.2016 N 1403-р «Об утверждении плана мероприятий («дорожной карты») «Повышение доступности наркотических средств и психотропных веществ для использования в медицинских целях» [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_201239](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_201239)
15. Постановление Правительства Российской Федерации от 30 июля 1994 г. N 890 «О государственной поддержке развития медицинской промышленности и улучшении обеспечения населения и учреждений здравоохранения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_4208/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_4208/)
16. Постановление Правительства РФ от 19 декабря 2016 г. N 1403 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2017 год и на плановый период 2018 и 2019 годов» <http://www.garant.ru/hotlaw/federal/1065565/#ixzz4qW0BzRrG>



# ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

**ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России** приглашает Вас принять участие в работе Всероссийской конференции: «Реальный путь от научных разработок до лекарственных средств», которая состоится **2 ноября 2017 г.**

**Место проведения:** РНИМУ им. Н.И.Пирогова, Москва, ул. Островитянова, д. 1

В рамках конференции планируется обсуждение актуальных вопросов разработки, доклинических и клинических исследований, производства и применения лекарственных средств с участием представителей регуляторных и экспертных органов, фармпроизводителей, контрактных исследовательских организаций, исполнителей научных, клинических и доклинических исследований.

## **Основные темы для обсуждения:**

1. Современные тренды научных разработок лекарственных средств
2. Лекарственные средства для персонализированной медицины
3. Адекватность биомоделей заболеваниям человека
4. Современные подходы к скринингу молекул-лидеров для таргетной терапии
5. Нормативно-правовые аспекты доклинических испытаний
6. Методы и программы доклинических испытаний
7. Проблемы клинических исследований
8. Актуальные вопросы организации клинических исследований
9. Администрирование клинических исследований в исследовательском центре
10. Клинические исследования в педиатрии
11. Пациентоориентированные технологии в клинических исследованиях
12. Производство фармацевтических субстанций и готовых лекарственных средств
13. Особенности регистрации лекарственных средств за рубежом, в ЕврАзЭС и России
14. Коммерциализация научных разработок лекарственных средств
15. Вызовы рынка лекарственных средств

Участие в конференции бесплатное

Участникам конференции необходимо направить заявку на участие в конференции на электронный адрес [conf-rw@mail.ru](mailto:conf-rw@mail.ru) в срок **до 28.10.2017 г.**

**Контакты оргкомитета:** Отдел организации доклинических и клинических исследований РНИМУ им. Н.И. Пирогова, тел. (495) 434-36-23, [koroleva\\_nv@rsmu.ru](mailto:koroleva_nv@rsmu.ru), Королева Наталья Владимировна

# Кадсила®

## дает дополнительный год жизни

пациенткам с метастазами в головной мозг при HER2+ раке молочной железы\* по сравнению со стандартной таргетной терапией<sup>1,2</sup>



### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ<sup>3</sup>:

В виде монотерапии при метастатическом или местно-распространённом неоперабельном раке молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 после предшествующей терапии трастузумабом и препаратом из группы таксанов (последовательно или в комбинации):

- у пациентов, получавших лечение по поводу местно-распространённого или метастатического заболевания **или**
- после прогрессирования заболевания в ходе адьювантной терапии или в течение 6 месяцев с момента её завершения

Показания. Препарат Кадсила® применяется в виде монотерапии после предшествующей химиотерапии, включавшей трастузумаб и препараты из группы таксанов (последовательно или в комбинации), или после прогрессирования заболевания во время или в течение 6 месяцев после завершения адьювантной терапии, включавшей трастузумаб и препараты из группы таксанов (последовательно или в комбинации), у пациенток с неоперабельным местно-распространённым или метастатическим HER2-положительным раком молочной железы. Противопоказания. Повышенная чувствительность к трастузумабу эмтанзину и к другим компонентам препарата. Инфузионные реакции, связанные с применением трастузумаба, приводящие к отмене терапии. Беременность и период грудного вскармливания. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у детей не установлены). Диффузная интерстициальная болезнь легких, пневмоцит. Условная регенеративная гиперплазия печени. Симптоматическая застойная сердечная недостаточность. Почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени (клиренс креатинина <30 мл/мин), тяжелое нарушение функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью), повышение активности печеночных аминотрансфераз >3-кратной верхней границы нормы (ВГН) или концентрация общего билирубина >2 ВГН (эффективность и безопасность применения не установлены). Значение фракции выброса левого желудочка сердца <50% перед началом лечения. Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе. Одышка в покое, вызванная прогрессированием злокачественного заболевания или сопутствующей патологией. Серьезные нарушения сердечного ритма, требующие лекарственной терапии. Инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, которые развились в течение 6 месяцев перед началом лечения. Количество тромбоцитов <100 000/мм<sup>3</sup> перед началом лечения. Периферическая нейропатия >3 степени тяжести перед началом лечения (эффективность и безопасность применения не установлены). С осторожностью. Нарушение функции печени легкой и умеренной степени тяжести (см. подраздел «Нарушение функции печени» раздела «Фармакологические свойства», раздел «Способ применения и дозы», раздел «Особые указания»). Дисфункция левого желудочка (см. раздел «Особые указания», подраздел «Дисфункция левого желудочка»). Побочное действие. Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями (НЯ) являются повышение температуры тела, тромбоцитопения, рвота, боли в животе, тошнота, запор, диарея, одышка и пневмоцит. НЯ с частотой >25%: кровотечения (в том числе носовое кровотечение), повышение активности печеночных аминотрансфераз, повышенная утомляемость, костно-мышечная боль, головная боль, НЯ 3 и 4 степени тяжести с частотой >2%; тромбоцитопения, повышенная утомляемость, повышение активности печеночных аминотрансфераз, анемия, гипокальциемия, костно-мышечные боли и нейтропения. НЯ с частотой >10%: нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы; тромбоцитопения, анемия; нарушения обмена веществ и питания; гипокальциемия; нарушения психики; бессонница; нарушения со стороны нервной системы; периферическая нейропатия; головная боль, головокружение; нарушения со стороны сосудов; кровотечения; нарушения со стороны дыхательной системы; органов грудной клетки и средостения; носовое кровотечение, кашель, одышка; нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: стоматит, диарея, рвота, тошнота, запор, сухость во рту, боль в животе; нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь; нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей: костно-мышечная боль, артралгия, миалгия; нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей; инфекции мочевыводящих путей; общее расстройство и нарушения в месте введения; повышенная утомляемость, повышение температуры тела, астения, озноб; лабораторные и инструментальные данные: повышение активности печеночных аминотрансфераз. **Дополнительная информация.** Женщины, обладающие репродуктивным потенциалом, пациенты мужского пола, а также женщины детородного возраста, являющиеся половыми партнерами пациентов, получающих препарат Кадсила®, должны использовать эффективные методы контрацепции в период лечения препаратом Кадсила® и в течение 7 месяцев после введения последней дозы. В случае наступления беременности пациентка должна немедленно обратиться к врачу. Необходимо предупредить женщину о возможном вредном воздействии на плод. Если беременная решит продолжить терапию препаратом Кадсила®, то она должна находиться под тщательным наблюдением врачей. Неизвестно, проникает ли трастузумаб эмтанзин в грудное молоко. Грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения и как минимум в течение 7 месяцев после окончания терапии препаратом Кадсила®. В случае наступления беременности во время лечения препаратом Кадсила® или в течение 7 месяцев после последней дозы препарата просим немедленно сообщить об этом в группу безопасности лекарственных средств Рош по телефону +7 495 229 29 99, через сайт [www.roche.ru](http://www.roche.ru) или по электронной почте [moscow\\_ds@roche.com](mailto:moscow_ds@roche.com). Полная информация о препарате представлена в инструкции по медицинскому применению ЛП-002692.

\*В исследование EMILIA включались пациентки, предлеченные трастузумабом и таксанами, с бессимптомными метастазами в ГМ, лучевая терапия по поводу которых была завершена не менее чем за 14 дней до включения

1. Krop I, Lin N, Blackwell K, et al. «Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA» Ann Oncol 2015; 26:113-9.
2. Т.Ю. Семилгазова, В.Б. Карахан, Е.С. Половников, Д.Р. Насхлеташвили, Д.М. Белов «Клинические рекомендации РООМ по лечению метастазов РМЖ в головной мозг», 2015.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Кадсила ЛП-002692.

 **Кадсила®**  
трастузумаб эмтанзин

**ЗАО «Рош-Москва»**  
Официальный дистрибьютор  
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
Россия, 107031 г. Москва  
Трубная площадь, дом 2  
МФК «Галерея Неглинная»  
Тел.: +7 (495) 229-29-99  
Факс: +7 (495) 229-79-99  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)



RU/KAD/1610/0001